



## Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

### Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

### Research article

L. Denova

doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08

### Development of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease: Mechanisms, biomarkers, and clinical implications

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Citation:

Denova L. Development of renal fibrosis in patients with chronic kidney disease: mechanisms, biomarkers, and clinical implications. Ukr J Nephrol Dial. 2023;3(79):54-67. doi: 10.31450/ukrjnd.3(79).2023.08.

**Abstract.** CKD is a global health concern with significant implications for patients' well-being, morbidity, and mortality. The underlying mechanism of CKD development often involves progressive interstitial fibrosis. Understanding the processes and factors influencing fibrogenesis is crucial. This review aims to analyze recent literature on the pathophysiological mechanisms, early diagnosis, prevention, and treatment of renal fibrosis in CKD patients. It explores various aspects of kidney fibrogenesis, highlighting key pathogenic factors and signaling pathways that warrant further investigation.

The review emphasizes the potential of urinary uromodulin (uUmod) as a biomarker for early renal fibrosis diagnosis and delves into the role of anemia, kidney hypoxia, vitamin D, and unique aspects of fibrosis development in diabetic kidney disease patients. Furthermore, it underscores the importance of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) as a strategy for fibrosis prevention and attenuation.

**Keywords:** chronic kidney disease, uromodulin, macrophages, renal fibrosis, hypoxia, autophagy, transforming growth factor- $\beta$ , monocyte chemoattractant protein 1, paraoxonase, miRNA, diabetic renal fibrosis, renin-angiotensin system, vitamin D.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

© L. Denova, 2023.

Correspondence should be addressed to Lidia Denova: [marbua18@gmail.com](mailto:marbua18@gmail.com)

### Article history:

Received July 24, 2023,

Received in revised form

August 13, 2023

Accepted August 15, 2023



© Денова Л. Д., 2023

УДК: УДК: 616.61-092+616.61-008.64

Л.Д. Денова

## Розвиток фіброзу нирок у пацієнтів з хронічною хворобою нирок: механізми, біомаркери та клінічні наслідки

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

**Резюме.** Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я, що негативно впливає на якість життя пацієнтів, захворюваність та смертність. Оскільки в основі розвитку ХХН лежить прогресуючий інтерстиціальний фіброз, дослідження механізмів розвитку фіброгенезу та факторів, що на нього впливають є актуальним. Мета цього огляду — проаналізувати останні данні літератури щодо патофізіологічних механізмів розвитку, ранньої діагностики, профілактики та лікування фіброзу нирок у пацієнтів з ХХН.

В цій статті висвітлені деякі моменти патогенезу, діагностики, профілактики фіброгенезу нирок для поглиблення знань про цей патологічний процес. Обговорюються важливі фактори розвитку і "основні сигнальні шляхи" фіброгенезу нирок, які потребують подальших досліджень. Уромодулін в сечі (*uUmod*) може розглядатись в якості біомаркера тубулярної маси в ранній діагностиці фіброзу нирок. Також, в статті приділено увагу ролі анемії, гіпоксії нирок, вітаміну D, особливостям розвитку фіброзу нирок у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок (ДХН). Акцентовано увагу на важливість інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS) для профілактики та пом'якшення фіброзу нирок.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, уромодулін, макрофаги, фіброз нирок, гіпоксія, аутофагія, трансформуючий фактор росту- $\beta 1$ , моноцитарний хемоаттрактантний протеїн 1, параоксонази, мікроРНК, діабетичний нирковий фіброз, ренін-ангіотензинова система, вітамін D.

**Вступ.** ХХН — глобальна проблема охорони здоров'я, яка характеризується високою поширеністю, захворюваністю та смертністю [1]. ХХН є поширеним мультифакторним прогресуючим запальним захворюванням, з комплексною етіологією, для якого характерно поступове зниження функції нирок та розвиток фіброзу останніх, що викликає втрату маси нирок, зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) і призводить до термінальної ниркової недостатності. Спостерігається зростання захворюваності і поширеності ХХН у всьому світі, кількість людей, які страждають на ХХН - більше 800 мільйонів (приблизно 11,7%–18% населення світу) і цей відсоток збільшується зі старінням [1-5]. Наприклад, 19 мільйонів людей у Сполучених Штатах страждають на ХХН, яка, за прогнозами, протягом наступних 10 років має збільшитись вдвічі. У Сполучених Штатах, близько 1 із 7 дорослих старше 30 років має ХХН [6-10]. Пацієнти з ХХН в групі ризику розвитку ускладнень, таких як мінеральні та кісткові розлади при ХХН (СКД-MBD), серцево-судинні захворювання та гіпертонія. На жаль, в наш час найефективніше лікування ХХН є діаліз або трансплантація нирки [6].

У пацієнтів з ХХН нерідко виникає хронічне запалення, яке суттєво впливає на виникнення та прогресування ураження нирок на тлі ХХН, за ра-

хунок підвищеного утворення активних форм кисню (АФК) і зниження антиоксидантного захисту. Кардіотонічні стероїди (КТС), які значно підвищені при ХХН, є важливими медіаторами оксидантного стресу та розвитку запального стану в нирках. КТС мають прозапальний ефект та підсилюють фіброгенез нирок за рахунок зв'язування та передачі сигналу через натрій/калій-аденозинтрифосфатази ( $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ ) [7, 11].

**Механізми розвитку фіброзу нирок.** В основі розвитку ХХН лежить прогресуючий інтерстиціальний фіброз. Інтерстиціальні фіброblastи здорових нирок забезпечують нормальну архітектоніку органу [9, 12-14]. У пацієнтів з ХХН нерідко виявляється пошкодження каналців нирок з периферичною активацією фіброblastів [8]. Фактор росту фіброblastів23 (FGF23), фосфати, парат гормон (ПТГ), Klotho, а також вік та стать впливають на фіброгенез нирок [1, 15]. Фіброз нирок, як правило, є превалюючою складовою термінальної стадії ХХН [10].

Фіброз — це відповідь на пошкодження тканин, яка характеризується надмірним відкладанням ЕСМ (компонентів сполучної тканини матриксу), переважно, локальними мезенхімальними клітинами, що викликає порушення функції органу і є наслідком патологічного процесу дезадаптивної репарації, який може відбуватися як під час, так і після запальної відповіді [1, 3, 5].

Фіброгенез характеризується заміною функціональної чашки нирки сполучною тканиною, що руйнує архітектоніку нирки, зменшуючи кровопостачання та негативно відображається на функції нирок, і призводить до незворотної ниркової недо-

Лідія Денова  
marbua18@gmail.com

статності, внаслідок враження всіх відділів нирки: каналців, клубочків, інтерстицію та ниркових судин. Різні тригери, такі як: запалення, інфекція, аутоагресія, травма, рана, СКД-MBD, метаболічні розлади та інші, які створюють молекулярні сигнали, що відповідальні за фіброгенез нирок, під час якого мезенхімальні клітини, такі як фібробласти та міофібробласти, рекрутуються різними типами клітин, таких як: запальні клітини, ендотеліальні і епітеліальні [1, 5, 12].

До фіброзу і недостатності нирок при ураженні нирок приводить цитокіновий каскад, інфільтрація клітинами запалення та наступний перехід, в подальшому, епітелію в мезенхіму (EMT). Активіацію рецептора епітеліального фактору росту (EGFR) відносять до механізмів репарації каналців. Хронічна активація рецептора EGFR стимулює фіброгенез нирок на відміну від гострої активації рецептору, яка є корисною на ранніх стадіях ураження нирок. Хронічна активація рецептору EGFR, збільшуючи експресію трансформуючого фактору росту бета1 (TGF- $\beta$ 1), опосередковано сприяє проліферації інтерстиціальних міофіброblastів та секреції колагену та інших протеїнів ЕСМ, що викликає функціональну недостатність нефронів та інтерстиціальний фіброз нирок [1, 3, 4, 13].

Нирковий фіброгенез має п'ять стадій:

- i) інфільтрація в нирці моноцитів і макрофагів в надмірній кількості з подразненням тубулярного уроепітелію внаслідок запального процесу;
- ii) поява надлишкової кількості профіброгенних факторів і тригерів, таких як, фактор росту, фіброгенні цитокіни та інші;
- iii) основною стадією пошкодження структури і функції нирок є стадія збільшення відкладання з наступним накопиченням в нирковому інтерстиції ЕСМ (внаслідок дисбалансу синтезу та деградації останнього);
- iv) стадія мезенхімальних змін в нирках і зменшення маси нирок;
- v) стадія мікроангіопатія нирок з розвитком ішемії і, навіть, аноксії інтерстицію нирок [10].

**Роль гіпоксії нирок в фіброгенезі.** Гіпоксія — це патологічний стан тканин, органів або організму, який виникає при дефіциті кисню. Фізіологічно, нирка знаходиться в стані гіпоксії, не дивлячись на те, що майже 20% циркулюючого об'єму крові припадає на нирки. Енергетичні потреби клітин внутрішня стійкість клітин до гіпоксії, локальна напруга кисню впливають на стан гіпоксії нирки. Найбільш чутливими до гіпоксичного ураження в нирках є проксимальні тубулоцити, ступінь ураження каналців впливає на прогноз захворювання нирок. У відповідь на гіпоксію перичити диференціюються в активовані міофібробласти в інтерстиції, що закінчується фіброзом нирок [8, 16].

Кровопостачання впливає на стійкість нирки до гіпоксії. Нирка вживає не більше 10% кисню,

який транспортується нирковою артерією. Розподіл кисню в нирці наступний: переважна частина крові в нирках припадає на кору нирок, і лише 10–15% крові — на мозкову речовину нирок. Венозні та артеріальні судини у нирці знаходяться паралельно і близько один до одного. У медулярній частині нирки з-за артеріовенозного шунта напруга кисню в нирковій тканині може знижуватися, приблизно, до 10 мм рт.ст. В кірковій частині нирки напруга кисню знаходиться в широкому діапазоні (середній парціальний тиск кисню складає близько 30 мм рт.ст.). На транспортування кисню в тубулоінтерстиціальну ділянку має вирішальне значення постгломерулярний капілярний кровотік, тобто напруга кисню негайно зменшиться в тубулоінтерстиції внаслідок обструкції вище за течією. Різні фактори, такі як: активність шляхів фактора, індукованого гіпоксією (HIF) та швидкість клітинного метаболізму, впливають на чутливість до гіпоксії різних типів клітин [8, 16].

Зниження напруги кисню та гіпоксія досить часто виявляються при ХХН. Зокрема, на гемодіалізі, у пацієнтів спостерігалися порушення конвективного та дифузійного транспортування кисню. Ще один важливий фактор при хронічній нирковій гіпоксії — втрата перитубулярних капілярів, яка є наслідком гіпоксії з одного боку, а з іншого, посилює гіпоксію, сприяючи тим самим прогресуванню ХХН. Накопичення ЕСМ, яке активує гіпоксію, збільшує дифузійну відстань між нефронами та функціональними кровоносними судинами, тим самим посилюючи гіпоксію. Інтерстиціальний фіброз негативно впливає на дифузійну відстань між клітинами каналців та капілярами, знижуючи тубулоінтерстиціальний кровотік (дисбаланс вазоактивних речовин: активація ендотеліну, RAAS, обструкція перитубулярних капілярів у пошкоджених клубочках, тощо) [8, 16].

Тромбування клубочкових капілярів або гломерулярний склероз можуть індукувати пошкодження каналців через зниження постачання кисню перитубулярними капілярами. І, навпаки, тубулоінтерстиціальне пошкодження обов'язково приведе до структурної або функціональної втрати клубочків. Транспортування рідини до *macula densa* збільшується внаслідок тубулярної атрофії, що веде до зниження клубочкової фільтрації (каналцево-клубочковий зворотний зв'язок). При тубулоінтерстиціальному фіброзі зменшується кровопостачання перитубулярних капілярів, внаслідок чого виникає ішемічне ураження нефрону зі зниженням рШКФ [8].

При гіпоксії переважна більшість клітин переходять з аеробного на анаеробний метаболізм, де гліколіз є основним способом утворення енергії. Гліколіз утворює лише 2 моль аденозинтрифосфату (АТФ) на моль глюкози, що є неефективним способом утворення енергії, в порівнянні з утворенням глюкози під час аеробного дихання (приблизно 36

моль АТФ/моль). В процесі адаптації при хронічній гіпоксії відбуваються зміни в моделях експресії генів (транскрипційна активація генів, індукованих гіпоксією стабілізація HIF та стабілізація HIF). Обмеження споживання енергії відбувається через пригнічення процесів, завдяки HIF-незалежним шляхам, таких як: активність іонних каналів, біогенез рибосом, трансляція матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) та поділ клітин. Накопичення проміжних речовин при гіпоксії та метаболічні аномалії відіграють важливу роль в ушкодженні нирок. Цікаво, що відновлення нирки після ушкодження теж викликає стан відносної гіпоксії, який може ініціювати аеробний гліколіз. В світлі деяких даних, які свідчать про те, що пошкодження нирок індукує репаративні процеси в пошкодженій нирці з наступним стимулюванням аеробного гліколізу і проліферації клітин, чітке розуміння кисневого гомеостазу є важливим для покращення профілактики та лікування ХХН [8, 17].

В стані гіпоксії підвищується активність елемента реакції на гіпоксію (HRE (сайт зв'язування ДНК HIF)), який керується репортерним геном. Однією з головних мішеней гіпоксії є ендотеліальні клітини. При гіпоксії відбувається стимуляція р38 мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK), активація рецептору для кінцевих продуктів прогресуючого глікування (RAGE) і транслявання сигналів ядерного фактора каппа В (NF-κB), що пришвидшує ниркову недостатність [8].

При ХХН спостерігається порушення регуляції ангиогенезу внаслідок тубулоінтерстиціальної гіпоксії і зменшення перитубулярних капілярів. При гіпоксії такі фактори, як: ангиопоетини, фактор росту ендотелію судин (VEGF) (Flt1 бере участь в активації, HIF може збільшувати транскрипцію VEGF), вплив на міграцію та проліферацію ендотеліальних клітин, регуляція синтаз оксиду азоту індукують ангиогенез. В каналцевих і ендотеліальних клітинах, подоцитах експресується VEGF-A, який знижується на останніх стадіях ХХН. В клубочкових і ендотеліальних клітинах та перитубулярних капілярах відбувається експресія рецептору VEGF (VEGFR). У пацієнтів із ХХН Експресія VEGFR підвищується внаслідок чого виникає ендотеліальна дисфункція. Надмірна експресія ангіотензину2 (Ang2), а також сприяти пошкодження подоцитів та пригнічувати регуляцію нефрину і VEGF. У пацієнтів із ХХН спостерігаються підвищення рівнів Ang2 і зниження рівнів Ang1 [8].

Трансформація хелперних Т-клітин типу 1 (Th1) в хелперні Т-клітини типу 2 (Th2) (посилення імунної відповіді цитотоксичних Т-клітин та макрофагів) активується збільшенням HIF-1α в Т-клітинах. HIF-1α може виступати негативним регулятором адаптивної імунної системи за допомогою збільшення рівнів аденозину (інгібування ефекторних Т-клітин) та індукції проліферації і диференціації регуляторних Т-клітин [8, 18].

У пацієнтів із ХХН анемія є мультифакторне захворювання. Недостатність еритропоєтину (ЕРО) є одним із найважливіших патологічних чинників. Регулятор індукції ЕРО є, переважно, гіпоксія (HIF-2α регулює експресію ЕРО). HIF може використовуватися для лікування анемії у пацієнтів з ХХН [8].

Залізо займає важливе місце в еритропоезі. Експресія гена HIF2 виступає регулятором експресії гена метаболізму заліза в гепатоцитах, і стимулює вироблення дуоденального цитохрому В і експресію транспортера двовалентного металу1, та сприяє синтезу ЕРО в печінці і нирках. У пацієнтів із ХХН причини дефіциту заліза, як правило, наступні: втрата крові, недостатнє надходження/всмоктування заліза з їжею. Щоб транспортуватися Fe<sup>2+</sup> трансферином (ТФ) до місця призначення потрібен феропортин (FPN). HIF може бути негативним регулятором гепсидину та підвищувати експресію FPN та ТФ. Гіпоферемія, зниження FPN та підвищення рівнів сироваткового гепсидину при хронічному запальному процесі можуть сприяти появі анемії. Гіпоксія активує рецептор ЕРО (EPOR) (регулювання синтезу гемоглобіну) [8].

**Роль вітаміну D в розвитку фіброзу нирок.** В метаболізмі кісток та гомеостазі кальцію вітамін D відіграє значну роль. «Некласичні ефекти» вітаміну D в інших тканинах і системах теж мають велике значення. В шкірі, вітамін D3 (холекальциферол) синтезується або надходить з їжею, як вітамін D2 (холекальциферол або ергокальциферол). В печінці, вітаміни D2 і D3 (неактивні форми вітаміну D) метаболізуються до 25-гідроксивітаміну D (основна форма вітаміну D). В нирках 25-гідроксивітаміну D трансформується в 1,25-дигідроксивітамін D (кальцитріол), що є найбільш активним природним метаболітом вітаміну D. Для виробництва позаниркового та ниркового кальцитріолу потрібна «достатня кількість 25-гідроксивітаміну D» [1].

Такі чинники як: блокування ЕМТ, дисрегуляція RAAS вітаміну D, інгібіція вітаміном D запалення, зниження рівня ПТГ впливає на здатність активаторів рецепторів вітаміну D позитивно впливати на стан нирок [1].

Запобігання транскрипції регулятору активності нормальної експресії і секреції Т-клітин (RANTES) (секретується та експресується нормальними Т-клітинами, регулюється активацією), цитокіну (секретується та експресується активованими Т-лімфоцитами) реалізується через активацію рецептора вітаміну D (VDR) парикальцитолом, який секвеструє фактор транскрипції NF-κB. У нирках антифіброзними проявами VDRA є:

- i) пригнічення: колагену I, тромбоспондейну1, TGF-β1 та ADAM17;
- ii) антипроліферативний ефект на мезангіальні клітини разом із зменшенням лейкоцитарної інфільтрації;
- iii) збереження структури подоцитів і зменшення їх гіпертрофії;

iv) та індукція секреції та експресії фактора росту гепатоцитів (HGF) (ендогенного антифіброзного фактора) [1, 4].

Вітамін D є негативним регулятором RAAS (безпосередньо пригнічуючи транскрипцію та знижуючи експресію гена реніну). Зменшуючи зміни в ЕМТ, парикальцитол запобігає інтерстиціальному фіброзу, шляхом інгібіції синтезу протеїнів матриці (TGF- $\beta$ 1, колагени I, III), а в тубулярних епітеліоцитах – зберігав Е-кадгерин, шляхом відміни TGF- $\beta$ -опосередковане пригнічення Е-кадгерину [1].

Регуляція транспортера глюкози4 (GLUT4) і секреції інсуліну відбувається через зв'язок між метаболізмом глюкози та VDRA. Виявлено, що додавання VDRA пацієнтам з цукровим діабетом тип (ЦД) 2 може зменшувати запалення, шляхом зниження експресії гена RAGE в мононуклеарних клітинах та зниження рівнів сироваткових фактору некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) і кінцевих продуктів розширеного глікування (AGES) [1].

Вітамін D задіяний у кількох стадіях фіброзу нирок. Шляхи-регулятори «класичних та не-класичних» ефектів вітаміну D дерегулюються в умовах дефіциту вітаміну D. Використання VDRA може полегшити фіброз нирок. В нирках, жіночі гормони можуть мати ренопротекторний ефект у пацієнтів з ХХН [1].

**Особливості розвитку фіброзу нирок у пацієнтів з ДХН.** У всьому світі на ЦД хворіють 463 мільйони людей, що робить його одним із основних неінфекційних захворювань. Є припущення, що у 2045 році це число зростає до 700 мільйонів. ЦД є одним з найсерйозніших чинників захворюваності та смертності, яка пов'язана з захворюванням нирок [1, 19].

Значне місце в вивченні розвитку фіброзу нирок у пацієнтів з ХХН займає діабетичний нирковий фіброз, який виникає на пізній стадії діабетичної нефропатії.

При діабетичному нирковому фіброзі спостерігається масивне відкладання колагену з накопиченням ЕСМ та заміщення ниркової паренхіми сполучною тканиною з утворенням рубця. Гіперглікемія є тим самим сприятливим фоном для різноманітних патогенних тригерів, які сприяють патологічній трансформації ниркових ендотелію і ЕМТ та активують перичити з фібробластами з наступним переродженням останніх в міофіброласти, що в свою чергу призводить до накопичення і відкладання білків ЕСМ, таких як фібронектин і колаген. I, як наслідок, гломерулосклероз з фіброзом каналців, судин та інтерстицію нирок [2, 9, 12, 19-23].

Значну роль у фіброзі нирок при ЦД відіграє накопичення AGES як у позаклітинному, так і внутрішньоклітинному просторах. В умовах гіперглікемії відбувається утворення незворотних сполук (AGE) шляхом накопичення продуктів Амадори та основ Шиффа шляхом неферментативних реакцій

відновлюючих цукрів з нуклеїновими кислотами, аміногрупами в протеїнах, ліпідах через каскад проміжних реакцій. Їда теж може бути джерелом AGE. Патологічна дія AGE може реалізуватися, в основному, двома шляхами:

i) Такі ознаки діабетичної нефропатії, як потовщення базальної мембрани, розширення мезангіалу та підвищення проникності судин для альбуміну, індукуються неферментативною глікацією ламініну та колагену. Інгібування у нирках неферментативної глікації ламініну та колагену може зменшити негативний вплив AGE [1].

ii) Взаємодія AGE, головним чином, з RAGE (для AGE є мембранним мультилігандним рецептором), пов'язана з індукцією оксидантного стресу (утворення АФК) та фіброгенезом. Ниркова недостатність та гломерулосклероз теж пов'язані з надмірною експресією RAGE. Можна зменшити клубочкові структурні зміни в нирках з ранньою дисфункцією шляхом пригнічення RAGE [1, 11].

Ожиріння є фактором ризику ЦД, на кожен кілограм збільшення ваги тіла, ризик ЦД зростає на 4,5%. При ожирінні часто спостерігаються коморбідні стани: поєднання ожиріння з дисліпідемією, резистентністю до інсуліну, метаболічною дисфункцією, окислювальним стресом, гіперглікемією натщесерце; підвищення тиску у цих пацієнтів пов'язане з гломерулярною гіперфільтрацією, яка індукуює фіброз нирок, через шляхи гіпертрофії пододитів, гіпоксію та запалення каналців [1].

Система RAAS, шляхом активізації TGF- $\beta$ 1 та фібронектину, сприяє розвитку діабетичного ниркового фіброзу. Зміни в шляхах деградації білка (наприклад, убіквітин-протеасомного шляху) опосередковано підвищує, у нирках, регуляцію профіброзних факторів. У клубочкових мезангіальних клітинах через активацію AGE/RAGE збільшуються експресії тромбоцитарного фактора росту, інсуліноподібного фактора росту I і II, TGF- $\beta$ 1 та убіквітування, а потім, опосередкована індукція фібронектину, ламініну, колагену та деградація мовчазного інформаційного регулятору2-пов'язаного з протеїном1 (Sirt1) (опосередковану протеасомою), який пригнічує експресію профіброзних маркерів та має цитопротекторний ефект при оксидантному стресі [1, 11, 24].

**Взаємодія шляхів та факторів фіброгенезу нирок.** До основних факторів фіброгенезу нирок і ендотеліальної дисфункції відносять: Ang2, моноцитарний хемоаттрактантний протеїн1 (MCP<sub>1</sub>), TGF- $\beta$ , фактори адгезії (внутрішньоклітинна молекула адгезії (ICAM<sub>1</sub>), молекула адгезії судинних клітин (VCAM<sub>1</sub>)), асиметричний диметиларгенін (ADMA), RANTES, інтерлейкіну (IL)<sub>6</sub>, VEGF, гомоцистеїн (HCYST), інгібітор активатора плазміногену (PAI-I), фактор Віллебранда (FW), металопротеїнази (MMP) [10, 24].

При запальній відповіді нирок, ген  $Ccl_2$  кодує моноцитарний MCP<sub>1</sub> – ключовий хемоаттрактантний регулятор макрофагів, який можна вважати новим біомаркером при гострому ураженні нирок. Підвищення експресії  $Ccl_2$  інформаційної РНК (іРНК) в інфільтруючих макрофагах корелює з прогресуванням фіброзу нирок. Вищий рівень MCP<sub>1</sub> асоційований зі суттєвим передбачуваним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, збільшенням частоти розвитку і прогресування ХХН [10].

**Параоксонази.** Параоксонази (PON) – це сімейство ферментів, які представлені трьома членами, PON<sub>1</sub>, PON<sub>2</sub> і PON<sub>3</sub>. PON<sub>1</sub> – це протеїн (фермент), який кодується геном PON<sub>1</sub> (коротке плече 7-ї хромосоми у людини). Фермент відноситься до класу арилдіалкілфосфатаз (арилестераз), є унікальним сировотковим гідролітичним ферментом лактонозою, який синтезується в печінці та транспортується ліпопротеїдами високої щільності. Є зв'язок між зниженням циркулюючого PON<sub>1</sub> і прогресуванням ХХН. PON<sub>1</sub> (синоніми: арилестераза, А-естераза, гомоцистеїнтіолактоназа або арилдіалкілфосфатаза) гідролізує фосфорорганічні сполуки. Є припущення, що PON<sub>1</sub> може відігравати суттєву роль в розвитку хронічного запального стану, який лежить в основі ХХН. Оксидантний стрес на тлі атеросклерозу знижує активність PON<sub>1</sub>. PON<sub>1</sub> має нефропротекторну дію, зниження циркулюючої активності PON<sub>1</sub> значно нижча у пацієнтів з ХХН порівняно зі здоровими людьми і прогнозує розвиток захворювання і смертність у пацієнтів з ХХН [7, 11].

**TNF-альфа-перетворюючий фермент.** Ще один важливий фактор, який приймає участь в запаленні і фіброгенезі нирок, відноситься до сімейства дезінтегрину та металопротеїнази (ADAM), і називається TACE (фермент, який конвертує фактор TNF- $\alpha$ ) або ADAM<sub>17</sub>, який вивільняє проформи EGFR та TNF- $\alpha$ , сприяючи тим самим виробленню активних розчинних ліганд. При будь-якому ураженні нирок спостерігається стійке підвищення рівнів ADAM<sub>17</sub> і його його субстратів TNF- $\alpha$  та амфірегуліну з відповідними рецепторами. З-за чого, EGFR, як основний ліганд амфірегуліну, постійно активується, запускаючи каскад профіброзних та прозапальних факторів. І, навпаки, пригнічення ADAM17 у проксимальному каналці запобігає цим процесам [1].

**Основні сигнальні шляхи фіброгенезу нирок.** Відносно недавно з'явилось поняття “основний сигнальний шлях”, що визначається як “основний шлях для перетворення початкового стимулу в патологічний фіброз”. Поняття “регуляторний шлях” визначає фактори, які здатні “впливати на основний шлях”, але не мають можливості перетворювати початковий стимул у патологічний фіброз [1].

Класичні сигнальні шляхи при фіброзі нирок: TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, Hedgehog, Notch, фосфатидилінозитол3-кіназу (PI3K/АКТ), Янус-кіназу/сигнальні

перетворювачі та активатори транскрипції (JAK-STAT), TGF- $\beta_1$ /Smad, Wnt та спіральна кіназа RHO/Rho (ROCK) [10, 24-27].

Міофібробласти (які мають  $\alpha$ -SMA) виробляють надмірну кількість позаклітинного матриксу (ECM), TGF- $\beta$  забезпечує свою передачу сигналів шляхом взаємодії з рецептором TGF- $\beta$  типу 2 (T $\beta$ R<sub>2</sub>), потім зв'язує T $\beta$ R<sub>1</sub> і активує Smad<sub>2/3</sub> і кілька MAPK (в тому числі, регульовану екстрацелюлярним сигналом кіназу-1 і -2 (ERK<sub>1/2</sub>), p38 MAPK та N-кінцеву кіназу c-Jun (JNK)) [6, 20].

**Роль екзосом в активації сигнальних шляхів фіброгенезу нирок.** Екзосоми – позаклітинні мембранні везикули, діаметром 40-100 нм, приймають участь в транспортуванні до клітин-реципієнтів протеїнів, ліпідів та РНК (сотні мікроРНК (miR) та тисячі видів іРНК). Остеопонтин відіграє значну роль в фіброгенезі нирок за рахунок зв'язування екзосомального остеопонтину з CD<sub>44</sub>, сприяючи активації і проліферації фібробластів. Екзосоми сечі пацієнтів з ХХН негативно корелюють з функцією нирок та суттєво прискорюють фіброгенез нирок за рахунок переносу N-кінцевого фрагменту остеопонтину. У тубулярних клітинах екзосоми активуються  $\beta$ -катеніном. Опосередкована активація осі OPN/CD<sub>44</sub> екзосомами, яка контролюється  $\beta$ -катеніном, впливає на фіброгенез нирок. Фіброз нирок значно зменшувався при видаленні (або делеції) гена  $\beta$ -катеніну в тубулярних клітинах (Ksp- $\beta$ -катенін -/-) або гена CD<sub>44</sub> (CD<sub>44</sub>-/-) [21, 27, 28].

**Вплив miR на фіброгенез нирок.** miR – це невеликі одноланцюжкові (некодуєчі) молекули РНК, які складаються із 21–25 нуклеотидів, що є негативними регуляторами експресії своїх цільових генів. miR беруть участь у фіброгенезі (як стимулятори так і інгібітори фіброзного процесу) [1, 4].

«Основний сигнальний шлях» TGF- $\beta_1$  регулює частину miR, сприяючи надмірному відкладенню колагену та фіброзу тканин, і можливе полегшення процесу ЕМТ. Надмірна експресія одних miR індукує фіброз нирок і серця: miR<sub>433</sub>, miR<sub>214</sub>, miR<sub>199</sub>, miR<sub>192</sub>, miR<sub>132</sub>, miR<sub>34</sub>, miR<sub>21</sub>, і зниження їх регуляції, навпаки – зменшення фіброзу нирок та серця [1].

Інші miR діють як інгібітори фіброгенезу, які захищають нирки та серце від фіброгенезу: miR<sub>221/222</sub>, miR<sub>200</sub>, miR<sub>30</sub>, miR<sub>29</sub>, Let<sub>7</sub>. Найбільш вивчених в цьому плані є сімейство miR<sub>29</sub>. Для індукції фіброзу важливим є інгібіція miR<sub>29</sub> TGF- $\beta_1$ /Smad<sub>3</sub> і, навпаки, підвищення рівнів miR<sub>29</sub> пригнічує фіброгенез, знижуючи регуляцію цільових генів, що кодують MMP<sub>2</sub> та колаген типів I і IV [1, 24, 29].

Є декілька miR, які можуть бути потенційними кандидатами для діагностики та прогнозу фіброзу нирок: miR<sub>21</sub> і miR<sub>29c</sub>. Парадокс, який можна спостерігати в деяких випадках, а саме, зміни рівнів miR у тканині є протилежні їх рівням у сироватці

крові, можна пояснити вивільненням miR в кровотік з тканини, що потребує додаткового дослідження [1].

**RAAS, як один з «основних» сигнальних шляхів фіброгенезу нирок.** Існує два шляхи RAAS: класичний та альтернативний. Класичний шлях RAAS починається з синтезу Ang та реніну. Юкстагломерулярні клітини нирок секретують ренін (аспартилпротеаза), основною функцією якого є продукція Ang<sub>1</sub>. Ang<sub>1</sub> — це фрагмент з 10 амінокислотних пептидів ангіотензиногену, що розщеплюється нирковим реніном. Потім Ang<sub>1</sub> перетворюється завдяки ангіотензинперетворюючому ферменту (АПФ) в октапептид Ang<sub>2</sub>, який є активним компонентом в розвитку гіпертонії. Ang<sub>2</sub> проявляє свої ефекти через взаємодію з двома рецепторами, які пов'язані з G-білком - рецептором Ang<sub>2</sub> типу 1 (AT<sub>1</sub>R) і типу 2 (AT<sub>2</sub>R). Сигнальний шлях Smad стимулюється (через TGF-β1-незалежного механізму) завдяки впливу Ang<sub>2</sub> на синтез фібронектину та колагену. Шлях TGF-β1 теж активується Ang<sub>2</sub>, тож RAAS можна вважати одним з «основних» сигнальних шляхів фіброгенезу [1, 20, 24].

Продукт альтернативного шляху RAAS ACE<sub>2</sub> - Ang (1-7), який взаємодіє з семитрансміембранним рецептором, зв'язаним з G-білком, Mas-рецептор. Нефропротекторний ефект має вісь рецепторів ACE<sub>2</sub>/Ang (1-7)/Mas, протидіючи ефектам класичного шляху RAAS. Експериментальний дефіцит ACE<sub>2</sub> призводить до прогресування серцевого та ниркового фіброзів у мишей [1].

Активіація RAAS має прозапальні і профіброзні якості, в тому числі, і за рахунок активації ADAM<sub>17</sub> (індукує транслокацію ADAM<sub>17</sub> і міграцію до клітинної мембрани) [1].

Інгібітори АПФ, інгібітори реніну, антагоністи мінеральних рецепторів, блокатори рецепторів Ang<sub>2</sub> (БРА) можуть послабити або запобігти фіброгенезу нирок та серця за рахунок контролю об'єму

позаклітинної рідини, гіпертензії, запалення та фіброзу нирок і серця [1].

FGF<sub>23</sub> у нирках, опосередковано через Klotho і активацію TGF-β, індукує профіброзні сигнальні каскади. ПТГ, FGF<sub>23</sub>, Klotho і фосфату взаємопов'язані, ПТГ відіграє важливу роль у фіброгенезі нирок. Вторинний гіперпаратиреоз, у пацієнтів з ХХН, асоціюється з фіброгенезом [1, 15].

Частою ознакою прогресуючої ХХН є тубулоінтерстиціальний фіброз нирок, який характеризується надмірним відкладенням ЕСМ в ділянці інтерстицію. Інтерстиціальний фіброз також може бути ознакою неадаптивного відновлення нирок після гострого пошкодження нирок (ГПН), яка включає досить складну взаємодію між декількома шляхами, такими як: зупинка клітинного циклу, запалення, аутофагія, пошкодження мітохондрій та старіння [5, 18, 20, 25, 26, 30-34].

Аутофагія — це лізосомальна деградація компонентів цитоплазми, яка є внутрішнім еволюційним захисним механізмом і є важливою для нирок. Однак її роль в фіброгенезі суперечлива і незрозуміла, наприклад, при гострому ушкодженні нирок аутофагія виникає у тубулярних клітинах, сприяє атрофії каналців, загибелі клітин під час хронізації патології нирок, що призводить до фіброзу нирок. Але в той самий час, аутофагія може руйнувати такі білки ЕСМ, як колаген типу I, пригнічуючи фіброз [30, 32, 33, 34].

**Вплив Klotho та пептиду, який з нього отримано на сигнальні шляхи розвитку фіброзу нирок.** Klotho — це однопрохідний трансміембранний протеїн (β-глюкуронидаза), що запобігає старінню, який експресується в каналцевим епітелієм нирок і функціонує як корецептор для FGF<sub>23</sub>, відіграючи значну роль у фосфатному гомеостазі. Ще існує розчинний Клото (sKlotho), який має екстрацелюлярний домен у кровообігу (рис. 1).

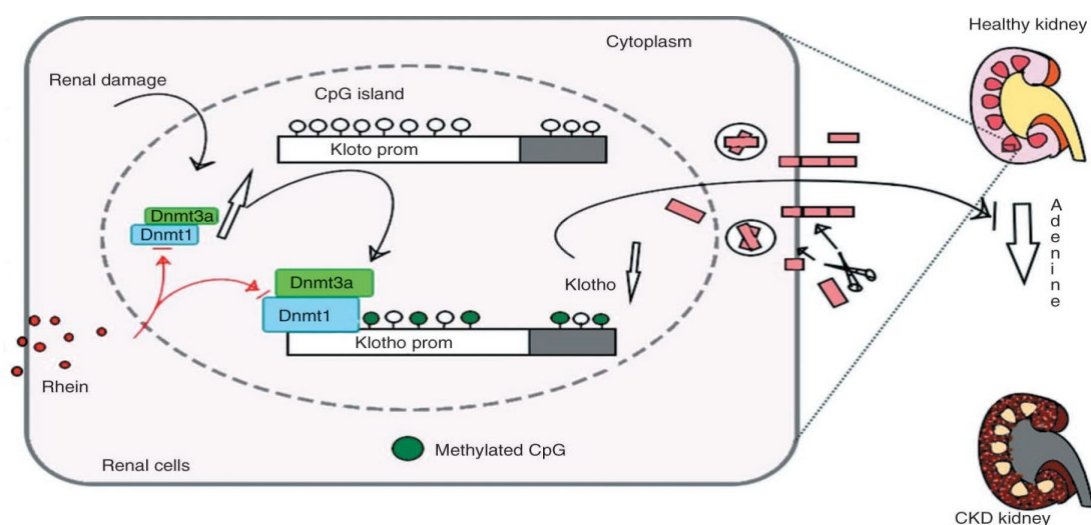


Рис. 1. Синтез Klotho.

Примітки: CpG — цитозин-фосфат-гуанін; Dnmt — DNA(deoxyribonucleic acid)methyltransferase [15].

Через пошкодження нирок або з віком експресія Klotho сильно знижується. Інгибування передачі сигналу Wnt, TGF- $\beta$  і FGF<sub>2</sub> сприяють антифіброзному ефекту Klotho у пацієнтів з ХХН (табл. 1) [6, 15, 35].

Таблиця 1

## Сигнальні шляхи та ефекти Klotho [15]

Генетична модифікація/розчинний білок	Експериментальні тварини	In vitro/ in vivo	Захворювання/ патологічний стан	Сигнальні шляхи, які задіяні для реалізації ефекту	Отримані ефекти
Розчинний білок	Миші	<i>In vivo</i>	Апоптоз в кардіоміоцитах, який викликаний стресом	Інгібіція p38, JNK	Пригнічення стресу і апоптозу ендоплазматичного ретикулуму
Розчинний білок	Миші	<i>In vivo</i>	Гіпертрофія серця, експериментальна гіпертонія при дефіциті Klotho	Інгібіція кальційового каналу, TRPC6, FGFR1	Попередження гіпертрофії, нормалізація артеріального тиску (АТ)
Розчинний білок	Миші клітини H9c2 і неонатальні кардіоміоцити	<i>In vivo</i> , <i>in vitro</i>	Пошкодження серцевого м'язу, яке викликане гіперглікемією	Пригнічення фіброзу, оксидантного стресу, мітохондріальної дисфункції і інгібіція запалення, яке індуковане активацією NF- $\kappa$ B і ROS	Попередження пошкодження серцевого м'язу
Розчинний білок	Миші db/db (модель ЦД 2-го типу)	<i>In vivo</i>	Підвищений систолічний тиск, фіброз і гіпертрофія нирок, гіперглікемія,	Посилення експресії Klotho і супероксид дисмутази, пригнічення експресії фібронектину, HIF, TGF- $\beta$ 1 і TNF- $\alpha$ , фосфорилування mTOR та Akt в нирках,	Попередження фіброзу нирок і нормалізація АТ
Розчинний білок	Миші db/db (модель ЦД 2-го типу)	<i>In vivo</i>	Гіперглікемія		Часткова нормалізація рівня цукру, посилення секреції інсуліну.
Розчинний білок	Миші	<i>In vivo</i>	ЦД індукований введенням стрептозотоцина		Попередження апоптозу в -клітинах підшлункової залози
Розчинний білок	Миші db/db	<i>In vivo</i>	ЦД	Дефіцит Klotho супроводжується активацією NF- $\kappa$ B	Дефіцит Klotho супроводжується запальними процесами в нирках
Розчинний білок/КЛ1 домен	Імунодефіцитні миші nude	<i>In vivo</i> , <i>in vitro</i>	Рак молочної залози людини	Інгібіція зв'язування IGF-1 з його рецептором	Тормозить розвиток пухлин <i>in vivo</i> і ріст ракових клітин в культурі
Розчинний білок/КЛ1 домен	Миші	<i>In vivo</i> , <i>in vitro</i>	Рак підшлункової залози	Модуляція bFGF та IGF-I сигнальних шляхів	тормозить проліферацію ракових клітин <i>in vitro</i>
Генетична модифікація	Криси	<i>In vivo</i>	ЦД індукований введенням стрептозотоцина	Інгібіція Rho-associated coiled-coil kinase	Попереджає фіброз нирок, гіпертрофію нирок

Продовження таблиці 1

Генетична модифікація/розчинний білок	Експериментальні тварини	In vitro/ in vivo	Захворювання/ патологічний стан	Сигнальні шляхи, які задіяні для реалізації ефекту	Отримані ефекти
Генетична модифікація	Миші	In vivo	Демієлінізація	Інгібіція Akt і ERK	Посилення ремієлінізації
Генетична модифікація	Миші	In vivo	Когнітивні порушення, епілептична активність	Збільшує експресію GluN2B субодиниць NMDA-рецепторів	Зменшення частоти епілептичних нападів, збільшення просторової пам'яті,
Генетична модифікація/трансфекція	Мезенгіальні клітини людини	in vitro	Гіперглікемія	Інгібіція Egr-1, TGF 1/SMAD3 сигнального шляху	Пригнічує фіброзні процеси

**Примітки:** p38 — мітоген-активована протеїнкіназа; JNK — N-кінцева кіназа c-Jun; GluN2B — іонотропний рецептор глутамату (NMDA 2B); NMDA — N-метил-D-аспаратат; Akt — протеїнкіназа B; ERK — позаклітинна сигнал-регульована кіназа; IGF-1 — інсуліноподібний фактор росту 1; bFGF — базовий фактор росту фібробластів; Egr-1 — транскрипційний фактор ранньої реакції росту 1; SMAD3 — матері проти декапентаплегічного гомолога 3; NF-κB — ядерний фактор каппа B; HIF — фактор, індукований гіпоксією; TGF-β1 — трансформуючий фактор росту бета-1; TNF-α — фактор некрозу пухлини альфа; mTOR — механічна мішень рапаміцину; ROS — активні форми кисню; TRPC6 — канонічний транзиторий рецепторний потенціал 6; FGFR1 — рецептор фактора росту фібробластів 1; KL — позаклітинний домен протеїну α-Klotho.

Відкриття пептиду<sub>1</sub> (KP<sub>1</sub>), який було отримано з Klotho, є важливим, оскільки KP<sub>1</sub> захищає нирки через вплив на передачу сигналів TGF-β (інгібує активацію фібробластів шляхом зв'язування з рецептором TGF-β2 (TβR<sub>2</sub>), наслідком чого є порушення взаємодії TGF-β/TβR<sub>2</sub>). І, як результат, KP<sub>1</sub> виключає активацію Smad<sub>2/3</sub> і мітоген-активованих протеїнкіназ TGF-β, оскільки контролює експресію “профіброзних” генів, за допомогою Smad-залежних і незалежних шляхів. Обмеження передачі сигналів TGF-β є мішенню для розробки ефективного лікування фіброзу нирок [6].

Є цікаві дані, що малі пептиди Klotho, імітуючи антифіброзну дію Klotho нормальної довжини, але без небажаних ефектів, є досить ефективні у пригніченні активації фібробластів і передачі сигналу TGF-β<sub>1</sub>, і полегшенні фіброзу нирок як in vivo, так і in vitro [6, 15].

**Шлях Piezo1.** Загальновідомий факт, що епітелій здатен перетворювати за допомогою механорецепторів (рецептори, пов'язані з G-білком, іонні канали, глікокалікс, інтегрини і ін.) зовнішні механічні сигнали у внутрішньоклітинні електронні і хімічні сигнали. Нещодавно відкритий механочутливий неселективний катіонний канал — Piezo<sub>1</sub>, який розповсюджений в багатьох типах клітин і тканин. Напруга бінарного шару клітинної мембрани безпосередньо налаштовує та керує Piezo<sub>1</sub>. Такі фізичні сили, як напруга стиснення, зсуву, розтягнення та осмотичний стрес, індукують зміну натягу мембрани внаслідок чого відкривається канал Piezo<sub>1</sub>, для потрапляння катіонів: Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> та Mg<sup>2+</sup> (з невеликою перевагою Ca<sup>2+</sup>). Piezo<sub>1</sub>

відіграє значну роль в осморегуляції сечі, а також в гомеостазі артеріального тиску та стані судин. В проксимальному та дистальному звивистих каналцях, кортикальній та медулярній збірних протоках, ниркових тільцях, було виявлено експресію білка Piezo1 [36].

Жорсткість ниркової кори в нормі близько 4 кПа, але може підвищуватися до 35 кПа в пацієнта з фіброзним процесом в нирках. Для правильного функціонування нефронів і каналців ниркові епітеліоцити мають реагувати на зміни тиску та натягу стінки в просвіті каналців та зміни потоку рідини в каналцях. При фіброзі нирка стає жорсткішою з-за ремоделювання колагеном з наступною активацією трансляції сигналів ЕСМ, внаслідок чого відбувається заміна певних клітин жорстким матриксом. Додатково збільшується жорсткість матриксу через шлях перехресного зшивання цих фібрил матриксу [36].

Виявлено зв'язок між активацією Piezo<sub>1</sub> та передачею сигналів, які пов'язані з інтегрином. Інтегрини — це механорецептори (трансмембранні білкові комплекси, які утворені субодиницями α і β). Цитоплазматичний домен взаємодіє з цитоскелетом, а позаклітинний домен інтегрину взаємодіє з білками ЕСМ, внаслідок чого зовнішні механічні сигнали можуть транслюватися в клітину, активуючи тим самим інтегрин-залежну внутрішньоклітинну кіназу. Внутрішньоклітинний домен інтегринів активується внутрішньоклітинними сигналами (особливо кальцієвими сигналами), внаслідок чого відбувається кластеризація інтегринів (підвищена спорідненість інтегринів до ліганду ЕСМ) [36].

В клітинах каналців нирок через активацію сигнальних шляхів кальцію/кальпаїну/інтегрину стимуляцією Piezo1 активуються профіброзні фенотипові зміни. Шлях Piezo1 може стати новою таргетною терапією для полегшення фіброзу нирок [36].

**Роль рецептору дискоїдинового домену1 в фіброгенезі нирок.** Пошкоджені проксимальні тубулярні епітеліоцити індукують каскад із прозапальних та профіброзних цитокінів (включаючи рецептори ЕСМ) на який мають вплив численні фактори. Серед цих рецепторів привертає увагу рецептор дискоїдинового домену1 (DDR<sub>1</sub>), який є рецептором тирозинкінази, що взаємодіє з колагеном. В інтактних органах DDR<sub>1</sub> експресується, зазвичай, на низькому рівні, але позитивно корелює при хворобі та ушкодженні. DDR<sub>1</sub> стимулює інфільтрацію запальних клітин, секрецію профіброзних цитокінів і фіброз тканин при ХХН. Інгібітори DDR<sub>1</sub>, як показав аналіз рівнів експресії генів у пошкоджених нирках, пригнічують профіброзні та прозапальні гени, які були активовані ушкодженням, що дозволяє розглядати DDR<sub>1</sub> як перспективний терапевтичний засіб [37].

На фіброгенез впливають інтрацелюлярні сигнальні шляхи, які індукуються колаген-опосередкованою активацією DDR<sub>1</sub> (сприяння транслокації до ядра і взаємодії DDR<sub>1</sub> з β-актином і нем'язовим міозином II (NM II)), який сприяє фіброзу шляхом збільшення транскрипції колагену та збільшення утворення TGF-β1. Транскрипція колагену IV (основний колаген, який активується при фіброзному процесі) полегшується при взаємодії DDR<sub>1</sub> з хроматином у ядрі. Для опосередкованого DDR<sub>1</sub> ущільнення колагенових волокон теж потрібна взаємодія DDR<sub>1</sub> з NM II. Є припущення, що експресія DDR<sub>1</sub> відбувається на ушкоджених резидентних тубулярних епітеліоцитах, а не на інфільтруючих макрофагах [37].

**Роль макрофагів у патогенезі розвитку фіброзу нирок.** Адаптивний та вроджений імунітет грають важливу роль на ранніх стадіях фіброгенезу нирок. Макрофаги M<sub>1</sub> і репаративні макрофаги M<sub>2</sub> забезпечують ранню запальну фазу реакції загоєння рани. Фіброз, на відміну від гострої запальної реакції, зазвичай, є наслідком хронічного запалення на ранніх стадіях ураження нирки, при якому імуноопосередковане ремоделювання тканини, запалення та процеси репарації відбуваються одночасно, протягом тривалого часу (декілька місяців). Тому хронічне запалення, яке, майже, завжди спостерігається при ХХН, часто є тригером фіброгенезу нирок. Ендотеліоцити та епітеліоцити ініціюють каскад прозапальних медіаторів (включно з цитокінами та хемокінами), з залученням в цей процес поліморфноядерних лейкоцитів, тучних клітин, лімфоцитів, макрофагів, еозинофілів, та базофілів та звільненням TGF-β<sub>1</sub>, який є одним із важливих фіброгенних факторів (збільшує синтез білків

ЕСМ шляхом активації фібробластів) [1, 4, 12, 24, 31, 33, 38].

Активовані міофіброласти відіграють ключову роль в фіброгенезі нирок. Для міофібробластів характерна наявність різних джерел походження:

- i) епітелій через ЕМТ;
- ii) ендотелій через ендотеліально-мезенхімальний перехід;
- iii) проліферація ниркових фібробластів або перичитів;
- iv) нещодавно виявлений перехід макрофаг-міофіброласт (ММТ) [10, 13, 21, 27].

При фізіологічному варіанті загоєння рани, репаративна відповідь закінчується тоді, коли пошкоджена тканина відновлюється і міофіброласти піддаються апоптозу. При патологічному варіанті – накопичення міофібробластів та фіброзне ремоделювання пошкодженої тканини продовжується і цей процес стає неконтрольованим [1].

Запальна стимуляція макрофагів призводить до ММТ. Такі трансформовані клітини здатні виробляти колаген і відрізняються наявністю експресії маркера макрофагів (кластер диференціювання антигенів лейкоцитів людини 68 (CD<sub>68</sub>)) і маркера міофібробластів (альфа-актин гладкої мускулатури (α-SMA)) та відіграють суттєву роль у фіброгенезі нирок [10, 20].

Макрофаги є гетерогенними (фенотипово). Мікроочотчення макрофагів можуть поляризувати останніх в прозапальний фенотип M<sub>1</sub> або проти-запальний фенотип M<sub>2</sub>. Макрофаги M<sub>2</sub> можуть секретувати TGF-β<sub>1</sub> та IL<sub>10</sub>, щоб стимулювати проліферацію міофібробластів, а, також, можуть експресувати проколаген I, який сприяє фіброгенезу нирок. При гломерулонефриті інфільтруючі макрофаги є основним джерелом TGF-β<sub>1</sub>. TGFβ<sub>1</sub> відіграє суттєву роль у фіброгенезі нирок [4, 10, 24, 39].

Макрофаги кісткового мозку також можуть безпосередньо сприяють фіброгенезу нирок за рахунок ММТ. Виснаження клітин мієлоїдного ряду мало негативний ефект на виникнення міофібробластів (внаслідок ММТ) та фіброгенез нирок. В інтактних нирках людини та в нирках пацієнтів з хворобою мінімальних змін не було зафіксовано ММТ. Є припущення про екстраренальне походження міофібробластів, які виробляють колаген I при нирковому фіброгенезі. При інтерстиціальному фіброзі нирок, вважається, що значна частка припадає, саме, на ММТ, в тому числі і при інтерстиціальному фіброгенезі при хронічному відторгненні алотрансплантата [10].

**Уромодулін як можливий біомаркер розвитку фіброзу нирок.** Umod (протеїн Тамма-Хорсфолла) – це нефроспецифічний глікопротеїн, який синтезується, переважно, у товстому висхідному відділі петлі Генле та, в меншій кількості, – в дистальному звивистому каналці, і використовується як біомаркер для оцінки функціональної тубулярної

маси. Umod впливає на інгібування літогенезу в сечовивідних шляхах (СВШ), натрій та артеріальний тиск, імунний гомеостаз та захист від інфекцій СВШ. Існує два шляхи вивільнення Umod: апікальний (більша частина) - з апікальної мембрани епітеліальних клітин в люмен каналців (Umod є найбільш поширеним білком в сечі за фізіологічних умов) та базолатеральний (менша частина) - виділяється з базолатерального боку епітеліоцитів у кровотік. Рівні Umod в сироватці крові та сечі корелюють з кількістю інтактних нефронів [15, 22, 40, 41].

Канальцевими епітеліоцитами товстого висхідного відділу петлі Генле і, початкового відділу звивистого дистального каналця секретується Umod – це трансмембранний глікопротеїн (сімейство глікопротеїнових імуноглобулінів), який складається з 640 амінокислот (молекулярна маса 85–100 кДа), включно з 48 цистеїновими залишками, які формують дисульфідні містки, що відповідають за формування тривимірної структури. В нормі добова сеча містить 20–70 мг Umod, це, майже, 40% від протеому сечі, що дозволяє вважати Umod самим поширеним протеїном сечі (рис. 2) [15, 22, 41].

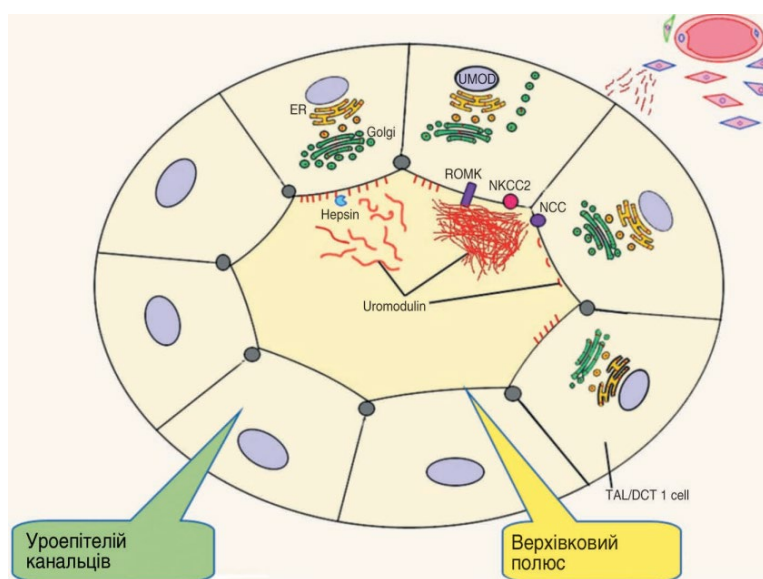


Рис. 2. Синтез umod тубулярними епітеліоцитами.

*Примітки: ER – ендоплазматичний ретикулум; Golgi – апарат Гольджі; UMOD – ген Umod; TAL/DCT1 cell - thick ascending limb/distal convoluted tubule 1; NCC – натрій-хлор-котранспортер; NKCC2 – натрій-калій-хлор-котранспортер2; ROMK – зовнішній медулярний калієвий канал нирки [15].*

Сигнальна трансдукція взаємодії з цитокінами та клітинна адгезія формується Umod. Umod пригнічує агрегацію кристалів кальцію (знижує преципітацію оксалатів кальцію), захищаючи від ниркового літогенезу. В висхідній частині петлі Генле, на поверхні клітин, Umod утворює гель, який має водонепроникні властивості (попередження агрегації кристалів оксалату кальцію). Umod попереджає утворення мікробних біоплівки (в тому числі *Escherichia coli*) дякуючи здатності зв'язуватись з типом 1 фібрії кишкової палички. Дієта з великим вмістом білка і солі, а, також, петльові діуретики стимулюють секрецію Umod [15, 41].

Причиною Umod-накопичувальних хвороб є мутації в гені UMOD. Виявлено асоціацію ХХН з поодинокими нуклеотидними поліморфізмами в гені UMOD, рівень сироваткового Umod (sUmod) підвищувався [15, 41].

Umod взаємодіє з імуноглобуліном G, IL1, IL2, TNF, лімфоцитами, нейтрофілами, моноцитами. На синтез IL8 впливає зв'язування Umod з нейтрофілами, який стимулює фагоцитоз та хемотаксис

та індукує дегрануляцію, та модулюючи імунну реакцію, яка може сприяти тубулоінтерстиційному пошкодженню і прогресуванню ХХН. uUmod може розглядатись в якості біомаркера тубулярної маси (Prujijm і ін.) [15, 41].

**Висновки та перспективи подальших досліджень фіброгенезу нирок.** Рання діагностика ХХН, профілактика розвитку фіброзу нирок, виявлення пацієнтів високих груп ризику, у яких вона може прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності, є важливими. Рання профілактика розвитку фіброзу нирок позитивно вплине на перебіг ХХН та відтермінує термінальну стадію ХХН, що потребує НЗТ. Але, на жаль, рутинні показники такі, як рівень креатиніну, рШКФ та протеїнурія, не завжди задовільняють клінічні потреби. Пошук нових біомаркерів для ранньої діагностики розвитку фіброзу нирок є актуальним. uUmod може розглядатись в якості біомаркера тубулярної маси в ранній діагностиці фіброзу нирок.

Також, враховуючи важливий вплив RAAS на розвиток фіброгенезу нирок, в профілактиці і ліку-

ванні фіброзу нирок мають бути обов'язково присутні інгібітори RAAS (прямі інгібітори реніну, інгібітори АПФ, блокатори БРА і ін.).

Перспективним напрямком в профілактиці та лікуванні фіброзу нирок є подальші дослідження факторів розвитку і “основні сигнальні шляхи” фіброгенезу нирок для покращення діагностики, профілактики і лікування фіброзу нирок. Наприклад, КРІ.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Джерела фінансування.** Роботу виконано за власні кошти аспіранта. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи аспіранта кафедри нефрології та НЗТ Національного університету охоро-

ни здоров'я України імені П.Л. Шупика за темою “Екскреція уромодуліну і його клініко-лабораторна оцінка, значення в ранній діагностиці, ренопротекції і оптимізації лікування ХХН на фоні молекулярного стресу”.

**Інформація про внесок кожного учасника.** Робота виконана одноосібно, автору належать концептуалізація, збір та аналіз інформації, написання статті, пошук та опрацювання фахової літератури за темою, підготовка рукопису до друку. Автор висловлює подяку завідувачу кафедри нефрології та екстракорпоральних технологій НМУ ім. О.О. Богомольця, професору д.мед.н. Іванову Д.Д. за підтримку ідеї написання статті та наукові коментарі щодо зміста рукопису.

### Література (References):

1. Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, Cannata P, Martín-Carro B, Fernández-Martín JL, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 2;22(1):408. doi:10.3390/ijms22010408.
2. Sun YC, Qiu ZZ, Wen FL, Yin JQ, Zhou H. Revealing Potential Diagnostic Gene Biomarkers Associated with Immune Infiltration in Patients with Renal Fibrosis Based on Machine Learning Analysis. *J Immunol Res*. 2022 Apr 20;2022:3027200. doi:10.1155/2022/3027200.
3. Li Y, Zhang L, Xiong W, Gao X, Xiong Y, Sun W. A Molecular Mechanism Study to Reveal Hirudin's Downregulation to PI3K/AKT Signaling Pathway through Decreasing PDGFRβ in Renal Fibrosis Treatment. *Biomed Res Int*. 2022 Sep 7;2022:5481552. doi:10.1155/2022/5481552.
4. Hao X, Luan J, Jiao C, Ma C, Feng Z, Zhu L, et al. LNA-anti-miR-150 alleviates renal interstitial fibrosis by reducing pro-inflammatory M1/M2 macrophage polarization. *Front Immunol*. 2022 Aug 5;13:913007. doi:10.3389/fimmu.2022.913007.
5. Qiang P, Hao J, Yang F, Han Y, Chang Y, Xian Y, et al. Esaxerenone inhibits the macrophage-to-myofibroblast transition through mineralocorticoid receptor/TGF-β1 pathway in mice induced with aldosterone. *Front Immunol*. 2022 Sep 6;13:948658. doi:10.3389/fimmu.2022.948658.
6. Yuan Q, Ren Q, Li L, Tan H, Lu M, Tian Y, et al. A Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF-β signaling. *Nat Commun*. 2022 Jan 21;13(1):438. doi:10.1038/s41467-022-28096-z.
7. Khalaf FK, Mohammed CJ, Dube P, Connolly JA, Lad A, Ashraf UM, et al. Paraoxonase-1 Regulation of Renal Inflammation and Fibrosis in Chronic Kidney Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Apr 30;11(5):900. doi:10.3390/antiox11050900.
8. Wang B, Li ZL, Zhang YL, Wen Y, Gao YM, Liu BC. Hypoxia and chronic kidney disease. *EBioMedicine*. 2022 Mar;77:103942. doi:10.1016/j.ebiom.2022.103942.
9. Braga PC, Alves MG, Rodrigues AS, Oliveira PF. Mitochondrial Pathophysiology on Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 4;23(3):1776. doi:10.3390/ijms23031776.
10. Wei J, Xu Z, Yan X. The role of the macrophage-to-myofibroblast transition in renal fibrosis. *Front Immunol*. 2022 Aug 5;13:934377. doi:10.3389/fimmu.2022.934377.
11. Denova LD, Ivanov DD. Influence of oxidative, carbonyl, and nitrosative stresses on the course of chronic kidney disease (analytical review). *Kidneys*. 2022;1(11):53-61. doi:10.22141/2307-1257.11.1.2022.360.
12. Wang S, Liang Y, Dai C. Metabolic Regulation of Fibroblast Activation and Proliferation during Organ Fibrosis. *Kidney Dis (Basel)*. 2022 Mar 3;8(2):115-125. doi:10.1159/000522417.
13. Zhou J, Jiang H, Jiang H, Fan Y, Zhang J, Ma X, et al. The ILE1/LIFR complex induces EMT via the Akt and ERK pathways in renal interstitial fibrosis. *J Transl Med*. 2022 Jan 29;20(1):54. doi:10.1186/s12967-022-03265-2.
14. Yao L, Zhao R, He S, Feng Q, Qiao Y, Wang P, Li J. Effects of salvianolic acid A and salvianolic acid B in renal interstitial fibrosis via PDGF-C/PDGFR-α signaling pathway. *Phytomedicine*. 2022 Nov;106:154414. doi:10.1016/j.phy-med.2022.154414.
15. Denova LD. The value of proteomic studies of the latest markers of kidney damage in the urine to assess the course, progression and complications in patients with CKD. *Kidneys*. 2022;2(11):68-80. doi:10.22141/2307-1257.11.2.2022.363.

16. Li QY, Liu F, Tang X, Fu H, Mao J. Renoprotective Role of Hypoxia-Inducible Factors and the Mechanism. *Kidney Dis (Basel)*. 2021 Nov 23;8(1):44-56. doi:10.1159/000520141.
17. Ren Y, Wang J, Guo W, Chen J, Wu X, Gu S, et al. Renoprotection of Microcystin-RR in Unilateral Ureteral Obstruction-Induced Renal Fibrosis: Targeting the PKM2-HIF-1 $\alpha$  Pathway. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 9;13:830312. doi:10.3389/fphar.2022.830312.
18. Bondi CD, Rush BM, Hartman HL, Wang J, Al-Bataineh MM, Hughey RP, Tan RJ. Suppression of NRF2 Activity by HIF-1 $\alpha$  Promotes Fibrosis after Ischemic Acute Kidney Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Sep 14;11(9):1810. doi:10.3390/antiox11091810.
19. Hsu YC, Ho C, Shih YH, Ni WC, Li YC, Chang HC, Lin CL. Knockout of KLF10 Ameliorated Diabetic Renal Fibrosis via Downregulation of DKK-1. *Molecules*. 2022 Apr 20;27(9):2644. doi:10.3390/molecules27092644.
20. Wang J, Li J, Zhang X, Zhang M, Hu X, Yin H. Molecular mechanisms of histone deacetylases and inhibitors in renal fibrosis progression. *Front Mol Biosci*. 2022 Sep 6;9:986405. doi:10.3389/fmolb.2022.986405.
21. Wei HT, Xu Y, Tan XY, Jing HY, Ma YR. ShenKang Injection Attenuates Renal Fibrosis by Inhibiting EMT and Regulating the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Jun 28;2022:9705948. doi:10.1155/2022/9705948.
22. Amatruda JG, Katz R, Sarnak MJ, Gutierrez OM, Greenberg JH, Cushman M, et al. Biomarkers of Kidney Tubule Disease and Risk of End-Stage Kidney Disease in Persons With Diabetes and CKD. *Kidney Int Rep*. 2022 Apr 5;7(7):1514-1523. doi:10.1016/j.ekir.2022.03.033.
23. Zhang Y, Jin D, Duan Y, Zhang Y, Duan L, Lian F, Tong X. Bibliometric Analysis of Renal Fibrosis in Diabetic Kidney Disease From 1985 to 2020. *Front Public Health*. 2022 Feb 4;10:767591. doi:10.3389/fpubh.2022.767591.
24. Zou J, Zhou X, Chen X, Ma Y, Yu R. ShenKang Injection for Treating Renal Fibrosis-Metabonomics and Regulation of E3 Ubiquitin Ligase Smurfs on TGF- $\beta$ /Smads Signal Transduction. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 2;13:849832. doi:10.3389/fphar.2022.849832.
25. Wang C, Wu S, Li J, Ma Y, Huang Y, Fang N. Bioinformatics analysis of the potential regulatory mechanisms of renal fibrosis and the screening and identification of factors related to human renal fibrosis. *Transl Androl Urol*. 2022 Jun;11(6):859-866. doi:10.21037/tau-22-366.
26. Yu XY, Sun Q, Zhang YM, Zou L, Zhao YY. TGF- $\beta$ /Smad Signaling Pathway in Tubulointerstitial Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 24;13:860588. doi:10.3389/fphar.2022.860588.
27. Feiteng C, Lei C, Deng L, Chaoliang X, Zijie X, Yi S, Minglei S. Relaxin inhibits renal fibrosis and the epithelial-to-mesenchymal transition via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Ren Fail*. 2022 Dec;44(1):513-524. doi:10.1080/0886022X.2022.2044351.
28. Chen S, Zhang M, Li J, Huang J, Zhou S, Hou X, et al.  $\beta$ -catenin-controlled tubular cell-derived exosomes play a key role in fibroblast activation via the OPN-CD44 axis. *J Extracell Vesicles*. 2022 Mar;11(3):e12203. doi:10.1002/jev2.12203.
29. Wu W, Wang X, Yu X, Lan HY. Smad3 Signatures in Renal Inflammation and Fibrosis. *Int J Biol Sci*. 2022 Mar 28;18(7):2795-2806. doi:10.7150/ijbs.71595.
30. Fu Y, Xiang Y, Wu W, Cai J, Tang C, Dong Z. Persistent Activation of Autophagy After Cisplatin Nephrotoxicity Promotes Renal Fibrosis and Chronic Kidney Disease. *Front Pharmacol*. 2022 May 30;13:918732. doi:10.3389/fphar.2022.918732.
31. Mutsaers HAM, Nrregaard R. Prostaglandin E2 receptors as therapeutic targets in renal fibrosis. *Kidney Res Clin Pract*. 2022 Jan;41(1):4-13. doi:10.23876/j.krcp.21.222.
32. Dai R, Zhang L, Jin H, Wang D, Cheng M, Sang T, et al. Autophagy in renal fibrosis: Protection or promotion? *Front Pharmacol*. 2022 Aug 24;13:963920. doi:10.3389/fphar.2022.963920.
33. Zheng CM, Lu KC, Chen YJ, Li CY, Lee YH, Chiu HW. Matrix metalloproteinase-7 promotes chronic kidney disease progression via the induction of inflammasomes and the suppression of autophagy. *Biomed Pharmacother*. 2022 Oct;154:113565. doi:10.1016/j.biopha.2022.113565.
34. Liang S, Wu YS, Li DY, Tang JX, Liu HF. Autophagy and Renal Fibrosis. *Aging Dis*. 2022 Jun 1;13(3):712-731. doi:10.14336/AD.2021.1027.
35. Kim SH, Jin JA, So HJ, Lee SH, Kang TW, Lee JU, et al. Urine-Derived Stem Cell-Secreted Klotho Plays a Crucial Role in the HK-2 Fibrosis Model by Inhibiting the TGF- Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 30;23(9):5012. doi:10.3390/ijms23095012.
36. Zhao X, Kong Y, Liang B, Xu J, Lin Y, Zhou N, et al. Mechanosensitive Piezo1 channels mediate renal fibrosis. *JCI Insight*. 2022 Apr 8;7(7):e152330. doi:10.1172/jci.insight.152330.

37. *Borza CM, Bolas G, Bock F, Zhang X, Akabogu FC, Zhang MZ, et al.* DDR1 contributes to kidney inflammation and fibrosis by promoting the phosphorylation of BCR and STAT3. *JCI Insight.* 2022 Feb 8;7(3):e150887. doi:10.1172/jci.insight.150887.
38. *Zeng H, Gao Y, Yu W, Liu J, Zhong C, Su X, et al.* Pharmacological Inhibition of STING/TBK1 Signaling Attenuates Myeloid Fibroblast Activation and Macrophage to Myofibroblast Transition in Renal Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022 Jul 18;13:940716. doi:10.3389/fphar.2022.940716.
39. *Wei W, Zhao Y, Zhang Y, Jin H, Shou S.* The role of IL-10 in kidney disease. *Int Immunopharmacol.* 2022 Jul;108:108917. doi:10.1016/j.intimp.2022.108917.
40. *Chan J, Svensson M, Tann s TM, Waldum-Grevbo B, Jenssen T, Eide IA.* Associations of Serum Uromodulin and Urinary Epidermal Growth Factor with Measured Glomerular Filtration Rate and Interstitial Fibrosis in Kidney Transplantation. *Am J Nephrol.* 2022;53(2-3):108-117. doi:10.1159/000521757.
41. *Denova LD.* Uromodulyн kak potentsyalnyi kandydat-marker prohnozyrovanyia techenyia khronycheskoi bolezny pochek. *Kidneys.* 2021;4(10):237-243. doi:10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898. [In Ukrainian].