

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.61

Биохимические и молекулярно-генетические маркеры повреждения почек при артериальной гипертензии

А. Н. Спиридонов, А. Д. Худякова, Е. В. Стрюкова

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Спиридонов Александр Николаевич,
НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН,
ул. Бориса Богаткова, д. 175/1,
Новосибирск, Россия, 630089.
E-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
17.07.22 и принята к печати 27.07.22.*

Резюме

В настоящем обзоре представлены результаты исследований в области изучения ассоциаций биохимических и молекулярно-генетических маркеров повреждения почек при артериальной гипертензии. Использованы сведения по теме из публикаций баз данных PubMed, Google Scholar. Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции». Регистрационный номер 122031700115–7.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, биохимические маркеры, гипертоническая нефропатия

Для цитирования: Спиридонов А. Н., Худякова А. Д., Стрюкова Е. В. Биохимические и молекулярно-генетические маркеры повреждения почек при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2022;28(6):614–626. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-614-626

Biochemical and molecular genetic markers of kidney damage in hypertension

A. N. Spiridonov, A. D. Khudiakova, E. N. Striukova

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Aleksandr N. Spiridonov,
Research Institute of Internal
and Preventive Medicine — Branch
of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy
of Sciences,
175/1 Borisa Bogatkova str.,
Novosibirsk, 630089 Russia.
E-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru

Received 17 July 2022;
accepted 27 July 2022.

Abstract

This review presents the results of research in the field of studying associations of biochemical and molecular genetic markers of kidney damage in arterial hypertension. Information on the topic from publications of PubMed, Google Scholar databases was used. The literature review was carried out within the framework of the budget topic “Formation of cohorts of children, adolescents, and young people to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population”. Registration number 122031700115–7.

Key words: arterial hypertension, biochemical markers, hypertensive nephropathy

For citation: Spiridonov AN, Khudiakova AD, Striukova EN. Biochemical and molecular genetic markers of kidney damage in hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2022;28(6):614–626. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-614-626

Введение

Гипертоническая нефропатия (ГН) — одна из наиболее частых причин развития хронической болезни почек (ХБП). В США на ГН приходится около 27,5 % ежегодно поступивших пациентов на диализе; это вторая наиболее частая причина терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) [1].

Патогенетическая связь артериальной гипертензии (АГ) и ХБП обусловлена рядом факторов: активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы, возникновением артериальной жесткости, а также наличием генетической предрасположенности [2]. Данные изменения приводят к повреждению эндотелия почечных сосудов, развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию почечной ткани. В результате возникает гипертрофическое и ишемическое повреждение гломерулярного аппарата и прогрессирующее снижение функции почек.

Классический метод измерения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), описанный Гомером Смитом, заключается в определении клиренса инулина с мочой и остается эталоном, по которому оцениваются другие методы клиренса и маркеры фильтрации [3]. Тем не менее на практике данный метод является дорогостоящим, вследствие чего было создано несколько альтернативных вариантов.

В 2002 году, согласно рекомендациям KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), широкое применение получила формула MDRD [4]. Расчет СКФ по методу MDRD предполагает расчет на стандартную площадь поверхности тела (1,73 м²) и не требует дополнительных знаний антропометрических показателей. Однако применение данного способа не нашло большого распространения, так как значение СКФ по данной формуле не является точным. В соответствии с этим использовать формулу MDRD рекомендуется только при значениях СКФ более 60 мл/мин/1,73 м², но

не более 90 мл/мин/1,73 м² из-за отсутствия соответствующей исследовательской базы [5]. Также метод не рекомендуется использовать у пациентов младше 18 лет, беременных и лиц старше 70 лет [6].

В 2012 году эксперты KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) предложили метод расчета СКФ по формуле CKD-EPI. Результаты, полученные при расчете по этой формуле, наиболее сопоставимы с результатами по методу оценки клиренса по инулину [7]. Однако и этот метод не является точным. Связано это с тем, что при расчетах не учитываются такие индивидуальные особенности, как масса тела, соотношение мышечной и жировой массы, особенности питания и так далее.

В 2009 году A. S. Levey с соавторами провели сравнительный анализ двух формул: MDRD и CKD-EPI [8]. Данный анализ продемонстрировал, что отклонение кривой СКФ, рассчитанное по формуле MDRD, существенно больше, чем аналогичный показатель, рассчитанный по формуле CKD-EPI. В исследовании L. A. Stevens с соавторами в 2010 году также было показано, что расчет по формуле CKD-EPI является более точным, чем по формуле MDRD [9], так как при СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м² формула MDRD дает неточные (заниженные) результаты [10].

В настоящее время одним из основных критериев для оценки поражения почек при АГ является микроальбуминурия (МАУ). В норме у взрослых лиц выделение белка с мочой составляет 50 мг/сут, для альбумина этот показатель ниже — 10 мг/сут. В случае если свойства почечного фильтра нарушаются, приводя к снижению в избирательности в фильтрации заряженных молекул, или при патологических изменениях в канальцах, экскреция альбумина возрастает [11]. Увеличенная экскреция альбумина считается чувствительным маркером повреждения почек при сахарном диабете (СД) и, как правило, отражает патологию клубочкового аппарата. Однако инфекции мочевыводящих путей, лихорадка, вертикальное положение тела, физические нагрузки, повышенное потребление белков с пищей, беременность, сердечная недостаточность и прием некоторых лекарственных препаратов, вызывающих защелачивание мочи, может показывать ложноположительные результаты. Кроме того, особенности сбора мочи и проведения анализа делают этот метод недостаточно точным и информативным.

В связи с высокими социально-экономическими затратами и ранней инвалидизацией пациентов с ХБП данная проблема остается крайне актуальной и обуславливает необходимость новых скрининговых маркеров. Несовершенство существующих общепринятых способов определения функции почек, а также отсутствие специфических маркеров по-

чечной дисфункции, возникающей на фоне наиболее распространенного фактора риска — АГ, делает крайне актуальным поиск новых подходов к ранней диагностике ГН.

1. Биохимические маркеры

1.1. NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)

Одним из перспективных маркеров почечной дисфункции является липокалин 2, также называемый липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL). NGAL принимает участие в процессах клеточного старения, дифференцировки и моделирования иммунного ответа, транспорта жирных кислот и железа. NGAL является промежуточным эффекторным пептидом во внутриклеточном каскаде, обуславливающим профибротическое действие EGF (эпидермальный фактор роста) и индуцируемого им в клетках канальцевого эпителия ядерного транскрипционного фактора, благодаря чему представляет особый интерес с точки зрения диагностики почечного повреждения [12]. Особенностью данного гликопротеина является небольшой молекулярный размер, благодаря чему он свободно фильтруется через гломерулярную мембрану и обнаруживается в моче. Данная особенность была изучена с точки зрения специфической диагностики острого почечного повреждения различной этиологии рядом авторов [13, 14, 15]. M. Vucobafine и соавторы провели метаанализ последних исследований посвященных оценке NGAL при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), ассоциируемых с почечным повреждением [16]. Данная работа продемонстрировала положительную корреляцию артериального давления (АД) и уровня NGAL, характеризуясь увеличением уровня данного маркера в моче у пациентов с АГ. NGAL используется в качестве биомаркера повреждения почек, поскольку он быстро высвобождается в ответ на повреждение канальцев и может являться скрининговым маркером ГН уже на ранних стадиях прогрессирования заболевания. Его роль в профибротических механизмах была впервые предложена путем идентификации его связывания с MMP-9 белком, участвующим в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса.

1.2. Цистатин С

Цистатин С (CysC) — белок, кодируемый геном CST 3, диагностическая ценность которого заключается в отсутствии секреции данного вещества проксимальными канальцами и полной фильтрации через гломерулярную мембрану, что определяет его как один из основных факторов определения СКФ.

CysC способен не только обнаруживать раннее начало дисфункции почек, но также имеет положительную корреляцию со структурными изменениями клубочка. CysC с точки зрения его диагностических характеристик зарекомендовал себя как лучший показатель раннего снижения функции почек из-за его независимости от роста, веса, возраста, пола, расы и различной мышечной массы [17].

В 2019 году U. Wali и соавторы представили результаты работы, в которой сравнили уровень CysC и креатинина вместе с расчетной СКФ у здоровых людей с предгипертензией, чтобы определить, какой метод лучше выявляет обратимую почечную дисфункцию. Авторы приходят к выводу, что CysC в крови и оценка клубочковой фильтрации на основе CysC, по-видимому, являются лучшими биомаркерами при выявлении предгипертензивной нефропатии. Авторы включали в данное исследование преимущественно молодых лиц (средний возраст 38 лет), тем самым акцентируя внимание на преимуществах раннего определения скрининговых маркеров для своевременной диагностики и назначения терапии ГН [18].

В исследовании Н. А. Ярковой и соавторов оценили роль CysC в диагностике ХБП у больных СД и АГ. Данная работа продемонстрировала, что CysC позволяет диагностировать ХБП даже при отсутствии МАУ, то есть на ранних стадиях развития диабетической нефропатии [19]. Также CysC эффективно отражает раннее повреждение почек при гестационной АГ [20].

1.3. Коллаген IV типа

Коллаген IV типа является наиболее распространенным компонентом базальной мембраны и необходим для поддержания структуры клетки. В ряде работ была доказана прямая корреляция коллагена IV с процессами фиброгенеза в почках, когда еще СКФ и альбуминурия находятся в пределах нормы [21, 22]. ГН — одно из состояний, с которым потенциально может быть связан данный биохимический показатель, так как он обнаруживается в базальной мембране клубочков и проксимальных канальцев. Считается, что экскреция коллагена IV типа с мочой связана с утолщением базальной мембраны и мезангиальной пролиферацией [23].

С. Г. Шулькина и соавторы изучили диагностическое значение коллагена IV типа у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением с целью ранней диагностики повреждения почек. В данном исследовании приняли участие 170 человек в возрастном диапазоне от 25 до 55 лет. По результатам работы было продемонстрировано увеличение уровня коллагена IV типа у больных с АГ, что свидетельствует

об инициации склеротических процессов в клубочке [24]. Полученные результаты также подтверждает исследование, проведенное в 2012 году D. Enomoto и соавторами [25]. У пациентов с эссенциальной АГ продемонстрировано, что коллаген IV типа в моче был связан с резистивным индексом, указывающим на жесткость почечных сосудов.

1.4. Мочевой ангиотензиноген

Увеличенная активность РААС является независимым фактором риска АГ. Ангиотензин II в почечных тканях образуется из ангиотензиногена (АГТ), продуцируемого клетками проксимальных канальцев. АГТ может служить новым биомаркером, отражающим активность внутрипочечной РААС [26]. Кроме того, экскреция АГТ с мочой сильно коррелирует с внутрипочечным уровнем АГТ и ангиотензина II.

Существуют данные, что АГТ значительно повышается на доклинической стадии ХБП при диабетической нефропатии [27].

Н. Kim и соавторы исследовали вопрос связи экскреции мочевого АГТ у пациентов с повышенным АД и ХБП [28]. В данное исследование были включены участники Корейского когортного исследования с ХБП (KNOW-CKD) в возрастном диапазоне от 20 до 75 лет. По результатам данной работы авторы продемонстрировали, что повышенная внутрипочечная активность РААС, определяемая по уровню мочевого АГТ, и высокая экскреция натрия с мочой были связаны с высоким систолическим АД у пациентов с ХБП.

1.5. Интерлейкин-6

Интерлейкин 6 (IL-6) — провоспалительный цитокин, идентифицируемый при ряде ССЗ и ХБП. Следует отметить, что ранее в литературе уже сообщалось о повышенном уровне IL-6 у пациентов с ХБП в сочетании с АГ, так и без нее [29].

W. Zhang и соавторы изучили вопрос корреляции уровня IL-6 у пациентов с ХБП. По результатам данной работы было продемонстрировано, что уровень IL-6 в большей степени увеличивается у пациентов с наличием АГ в сравнении с лицами без АГ. Также авторы предположили наиболее вероятный механизм увеличения провоспалительного биомаркера, упоминая уже ранее представленный нами в обзоре ангиотензин II. Считается, что ангиотензин II индуцирует продукцию IL-6 в почках. Индуцируемая провоспалительным цитокином пролиферация мезангия клубочков ведет к истончению базальной мембраны и появлению альбуминурии. Также авторы исследования предполагают, что высокий уровень IL-6 связан с высоким риском прогрессирования

ХБП, акцентируя внимание на дальнейшем изучении данного вопроса [30].

1.6. β 2-микроглобулин

β 2-микроглобулин (β 2-MG) — белок, являющийся маркером повреждения тубулоинтерстициальной ткани и обладающий рядом свойств, обуславливающих его диагностический потенциал: свободной фильтрацией через гломерулярную мембрану, реабсорбцией проксимальными извитыми канальцами и разрушением эндотелиальными клетками почечных канальцев.

Считается, что повышение уровня β 2-MG в сыворотке крови, является показателем сниженной фильтрационной функции почек [31].

В последние годы увеличилось количество исследований, изучающих диагностическую способность β 2-MG при ГН [32]. Т. Ю. Стахова и соавторы продемонстрировали увеличение уровня β 2-MG в моче на ранних стадиях ГН у пациентов с нарушениями пуринового обмена. Авторы предполагают, что данный биомаркер может применяться в мониторинге динамики ХБП и оценке прогноза ее течения [33].

Н. Chen и соавторы в своей работе подтверждают способность β 2-MG в диагностике ХБП, продемонстрировав связь увеличения уровня β 2-MG у пациентов с диабетической нефропатией [34].

1.7. Трансформирующий фактор роста- β

Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) является одним из основных стимуляторов интерстициального фиброза. В экспериментах на мышах была продемонстрирована способность TGF- β к индукции синтеза Snail, транскрипционного фактора, который в свою очередь запускает фиброз [35, 36]. Известно, что TGF- β 1 действует как мощный про-воспалительный цитокин, играющий ключевую роль в процессах воспаления почечной паренхимы. Предполагается, что блокада данного биомаркера снижает почечный фиброз, одновременно способствуя воспалению, что свидетельствует о разнообразной роли TGF- β в ХБП. Данные предположения были подтверждены в работе, демонстрирующей, что сверхэкспрессия активного TGF- β 1 в печени вызывает развитие тяжелого почечного фиброза у мышей [37].

Экспериментальные исследования показали двупольную деятельность TGF- β 1 и РААС: ренин индуцирует активацию TGF- β 1, также он стимулирует ангиотензин II [38]. Известно, что уровень TGF- β 1 коррелирует с площадью тубулоинтерстициального фиброза. В другом исследовании доказана связь сывороточного TGF- β 1 с активностью ренина

в плазме наряду с повышением систолического АД и МАУ [39].

Ж. Сао и соавторы в своем исследовании изучили прогностическую ценность TGF- β в роли диагностического маркера ГН. В исследование были включены пациенты с ГН и без нее. По результатам данной работы β 2-MG и TGF- β были высоко экспрессированы у пациентов с ГН, и уровни экспрессии β 2-MG и TGF- β имели положительную корреляцию [40].

1.8. Фактора роста фибробластов-23

Плазменные концентрации фактора роста фибробластов-23 (FGF23) увеличиваются при прогрессировании ХБП. Первоначально он был идентифицирован всего около 15 лет назад в остеологическом сообществе как фосфатурический гормон при заболеваниях костной ткани. Вскоре после этого было обнаружено, что концентрация FGF23 в плазме резко возрастает с увеличением тяжести ХБП. Далее FGF23 оказался особенно интересным для кардиологического сообщества, поскольку была обнаружена связь между высоким уровнем FGF23 и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [41].

Ж. Ли и соавторы изучили влияние уровней FGF23 в сыворотке крови на АД у пациентов с ХБП. В данное исследование вошли 128 пациентов с диагнозом ХБП. По результатам работы уровень FGF23 в группе пациентов с ХБП был достоверно выше, чем в группе здоровых пациентов. Также уровень экспрессии FGF23 в сыворотке крови положительно коррелировал со средним АД и отрицательно со СКФ [42].

1.9. Белок Клото

Белок Клото синтезируется в почках, головном мозге и других органах, выполняя множество биологических функций [43]. В последнее время появилось больше данных, свидетельствующих о том, что развитие и прогрессирование ХБП в значительной степени связаны со снижением Клото, который первоначально был описан как антивозрастной ген [44]. Ген Клото в основном экспрессируется на клеточной поверхности мембран проксимальных и дистальных канальцев почек. В нормальных физиологических условиях почки являются основным регулятором, помогающим поддерживать уровень белка Клото, однако у людей с ХБП уровни белка Клото снижаются и сопровождаются почечной недостаточностью [45]. Кроме того, определяется положительная корреляция между уровнем α -Клото в сыворотке и СКФ [46]. Секретируемый белок Клото достигает различных участков почек, таких как клубочки и мозговое вещество, а затем попадает в системный кровоток.

ХБП вызывает интоксикацию уремическими токсинами, которые в свою очередь подавляют синтез белка Клото. Фиброзные изменения в тубулярном почечном эпителии, вызванные заболеваниями почек, сопровождаются падением как локальной экспрессии в тканях пораженной почки, так и снижением уровня этого белка в крови [47]. Известно, что дефицит белка Клото связан как с прогрессированием ХБП, так и с ГН. Таким образом, белок Клото был предложен как биомаркер риска для раннего выявления ХБП, а также как потенциальный терапевтический инструмент в будущем [48, 49].

1.10. Уромодулин

В настоящее время есть исследования, которые показали, что уромодулин может быть задействован еще в целом ряде механизмов, в том числе определяющих развитие и прогрессирование повреждений почек и формирование АГ. В исследовании, выполненном на 28 пациентах с различными нефропатиями, концентрация уромодулина в моче значимо обратно коррелировала с выраженностью тубулярной атрофии и величиной среднего систолического АД в дневные часы. Концентрация уромодулина в сыворотке была прямо связана с СКФ и обратно с выраженностью атрофии канальцев и сывороточной концентрацией креатинина [50]. Более того, оказалось, что величина сывороточной концентрации уромодулина может являться более ранним и чувствительным маркером хронической почечной дисфункции, чем некоторые другие общепризнанные показатели (например, CysC) [51].

Уровень уромодулина в сыворотке крови независимо связан с повышенным риском возникновения ТПН у пациентов с ХБП [52]. Концентрация уромодулина в крови ассоциирована с параметрами почечной экскреции ионов. Также известно, что более высокие уровни уромодулина могут способствовать ренальной ретенции электролитов [53].

1.11. Симметричный диметиларгинин

Симметричный диметиларгинин (СДМА) выделяется преимущественно почками, поэтому его концентрация в плазме отражает почечную функцию. Повышенный уровень СДМА выявляется при нарушении функции почек и может выступать в качестве предиктора развития ССЗ, а также смерти, связанной с почечной недостаточностью [54, 55]. Наиболее активно в настоящее время СДМА используется в ветеринарии для определения почечной недостаточности у животных с сердечно-сосудистой патологией. В метаанализе 18 клинических исследований с участием 2136 пациентов показана высокая корреляция концентрации СДМА с референс-мето-

дом определения СКФ по клиренсу инулина [56]. Исследование D. Liser и соавторов показало очень тесную корреляцию между уровнем креатинина сыворотки крови, СКФ и СДМА. Авторы предположили, что СДМА может служить маркером функции почек [57]. Анализ зарубежных исследователей выявил значительную положительную связь концентраций ассиметричного диметиларгинина и СДМА с больничной смертностью от ССЗ и трехмесячной смертностью от них же. Эти ассоциации оставались значительными после поправки на возраст, пол и СКФ [58]. У пациентов с начальными стадиями снижения функции почек во всех возрастных группах регистрируется повышенная концентрация СДМА, которая имеет статистически значимую связь со СКФ [59]. Недавно опубликованное исследование, выполненное на 528 пациентах с ХБП 2–4-й стадий, подчеркнуло потенциальную патофизиологическую роль СДМА в прогрессировании ХБП и ССЗ атеросклеротического генеза [60].

1.12. Ретинол-связывающий белок-4

Основным органом, где синтезируется ретинол-связывающий белок-4 (РСБ-4), является печень. Но и другие органы и ткани (жировая ткань, почки, легкие, сердце, скелетные мышцы, селезенка, глаза и тестикулы) также способны синтезировать этот белок. На сегодняшний день достоверно известно, что РСБ-4 повышен у пациентов с ХБП и рассматривается как маркер функции почек [61]. В исследовании A. Blumczynski и соавторов установлено, что РСБ-4 в моче может быть перспективным биомаркером ранней тубулоинтерстициальной травмы почек и использоваться для диагностики и мониторинга этой патологии. Также исследование показало, что уровень РСБ-4 мочи может повышаться при ГН [62]. Увеличение концентрации РСБ-4 в крови связано с резистентностью к инсулину, развитием СД 2-го типа и такими клиническими проявлениями метаболического синдрома, как ожирение, непереносимость глюкозы, дислипидемия и АГ. Концентрация РСБ-4 в плазме крови человека может быть использована в качестве маркера ГН и ССЗ у пациентов, страдающих СД 2-го типа [63]. Еще в одном исследовании женщин, больных АГ, было замечено значительное повышение уровней РСБ-4 в крови по сравнению с контрольной группой [64]. Есть данные, что повышенный уровень РСБ-4 имеет значимую связь с возрастом, индексом массы тела, длительностью АГ, повышенным уровнем мочевой кислоты, показателями скорости пульсовой волны [65]. Также в ряде исследований регистрировался повышенный уровень РСБ-4 у пациентов с ХБП [66, 67].

1.13. Ингибитор активатора плазминогена 1

Были получены данные о значимом повышении уровня ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI 1) у больных с начальными стадиями снижения СКФ и его дальнейшем повышении по мере снижения СКФ. Это может свидетельствовать о патогенетическом значении PAI 1 в развитии фиброза почек в связи с прогрессированием ХБП [68]. Было показано, что у больных АГ отмечалось повышение экскреции с мочой TGF- β 1, PAI 1 и коллагена IV типа. Авторы сделали вывод, что увеличение содержания в моче этих маркеров может рассматриваться как ранний признак ГН, рост мочевого экскреции коллагена IV типа ассоциирован с МАУ и свидетельствует в пользу активации процессов почечного фиброгенеза [69]. А. Ishikawa и соавторы, проводя исследование на больных после трансплантации почки, выяснили, что у пациентов с ранним отторжением трансплантата определялся повышенный уровень PAI 1 [70]. К. М. Chow и соавторы изучили вопрос о роли PAI 1 в прогнозировании хронической нефропатии аллотрансплантата. Они обследовали 50 реципиентов почечного трансплантата, чтобы определить, существует ли корреляция между уровнями PAI 1 и индексом хронического повреждения аллотрансплантата. Было обнаружено, что показатель индекса хронического повреждения аллотрансплантата был связан с активностью PAI 1 в сыворотке, и пришли к выводу, что уровень PAI 1 в сыворотке может быть потенциальным маркером для прогнозирования снижения функции почечного трансплантата [71].

2. Генетические маркеры

2.1. Аполипопротеин L1

В 2010 году были обнаружены два различных варианта в гене аполипопротеина L1 (APOL1) на хромосоме 22, которые, по-видимому, объясняют связь заболеваний почек с этим геномным локусом [72, 73]. Наследование двух аллелей риска приводит к заметному увеличению риска заболевания почек, в то время как наследование одной аллели риска вызывает лишь очень небольшое увеличение риска.

Наследование риска заболевания почек, обусловленного вариантами APOL1 G1 и G2, происходит в основном по рецессивной схеме. Гораздо меньший эффект часто наблюдается у гетерозигот G1, чего не наблюдалось у гетерозигот G2 [74–76]. Наследование одной копии аллеля G1 снижает возраст начала гемодиализа при недиабетической ТПН до возраста, который является промежуточным между людьми с 0 и людьми с 2 аллелями риска [77, 78]. Большинство исследований подтвердили рецессивный характер наследования риска заболеваний по-

чек. Как правило, рецессивное наследование связано с эффектом потери функции кодируемого белка. Однако небольшие различия между ассоциациями и фенотипами G1 и G2 являются аргументом против полной потери функционального эффекта этих аллелей [79].

Существуют противоречивые данные относительно независимого влияния генотипа APOL1 на развитие АГ у молодых людей и ССЗ у пожилых людей [80–83].

ХБП, связанная с АГ, исторически считающаяся хроническим сосудистым заболеванием, тесно связана с вариантами APOL1 [84]. Совпадение основного молекулярного фактора ХБП с фокальным сегментарным гломерулосклерозом повышает вероятность того, что у лиц с генотипом APOL1 высокого риска АГ является симптомом первичного микрососудистого заболевания, а не причиной. Это может объяснить относительно ограниченную эффективность контроля АД в замедлении прогрессирования заболевания почек, связанного с АГ, особенно среди лиц с генотипом APOL1 высокого риска [85].

2.2. MYH9

MYH9 — немышечный миозин тяжелой цепи 9. Сообщалось, что MYH9 связан с повышенной восприимчивостью к гипертонии и связанным с ней прогрессированием ХБП до терминальных стадий у афроамериканцев и китайского населения [86]. Исследование GWAS у 1000 афроамериканцев, страдающих диабетом, с ТПН по сравнению с 500 случаями без диабета и 500 контрольными группами, не страдающими нефропатией, показало, что 16 SNP в объединенной ДНК были связаны с недиабетической ТПН, и 12 из этих SNP находятся в гене MYH9 или вблизи него [87]. Европейское население также продемонстрировало связь MYH9 и ХБП. Так, было показано, что аллели MYH9 связаны с повышенным риском недиабетического хронического заболевания почек и диабетической нефропатии у лиц европейского происхождения [88, 89].

MYH9 был первоначально идентифицирован как ген-кандидат для ХБП в исследованиях GWAS на хромосоме 22 (22q12). Однако, несмотря на исследования, в этом гене не было выявлено никаких предполагаемых функциональных мутаций. Последующие исследования выявили тесно связанные мутации в APOL1 как вероятные причинные варианты, связывающие один и тот же локус на хромосоме 22 с ХБП в популяциях африканского происхождения [90]. Наиболее сильные ассоциации наблюдались с фокальным сегментарным гломерулосклерозом, нефропатией, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека, и фокальным гломерулосклерозом,

индуцированным АГ. Коэффициенты вероятности для APOL1 G1 (несинонимичный вариант кодирования 342G $\approx$ 384 М) и G2 (6 пар оснований) варьируются от 10,5 для фокального гломерулосклероза до 7,3 при недиабетической ТПН [91].

В исследовании, проведенном в Гане у 264 человек, было выявлено, что частоты второстепенных аллелей SNP rs3752462 составили 0,820 и 0,567 соответственно среди контрольной группы и сравниваемых пациентов. Пациенты с гетерозиготным генотипом rs3752462 (СТ) были более склонны к развитию ХБП, тогда как пациенты с гомозиготным рецессивным вариантом (ТТ) были защитными. Однонуклеотидный полиморфизм rs3752462 (генотип СТ) был связан с повышенной протеинурией, альбуминурией и снижением СКФ [92].

Из 15 полиморфизмов гена MYH9, изучаемых при повреждении почек различной этиологии, четыре варианта — rs4821480, rs2032487, rs4821481 и rs3752462 — используются для определения гаплотипа E1 (гаплотип риска) и E2 (защитный гаплотип) [93].

2.3. Ген SHROOM3

3-й ген семейства Shroom (SHROOM3) был связан с ХБП в некоторых исследованиях [94, 95], но общий вклад этих редких вариантов в риск развития ХБП очень скромнен [96]. SHROOM3 является актин-связывающим белком, и его роль в развитии и функционировании почек была исследована на животных моделях. Тринадцать вариантов аминокислот были идентифицированы в белке. Мыши, нокаутированные по гену SHROOM3, показали выраженные клубочковые аномалии и нарушение расположения и морфологии подоцитов [97]. У гетерозиготных мышей SHROOM3 развились нарушения подоцитов, которые проявлялись в виде гломерулосклероза и протеинурии у взрослых. Эти аномалии, специфичные для подоцитов, были связаны с изменением передачи сигналов Rho-киназы/миозина II и потерей апикально распределенного актина [97]. Было проведено дальнейшее исследование пациентов с ХБП для характеристики кодирующих и некодирующих вариантов локуса риска SHROOM3 человека [98]. Аллели с большим эффектом включают кодирующий вариант (P1244L), который ослабляет взаимодействие SHROOM3 с белком 14–3–3 (шапероноподобный серин/треонин-связывающий белок, который может изменять структуру или функцию белков-мишеней) [99].

2.4. KIM-1

В 1998 году Т. Ichimura и соавторы идентифицировали ген KIM-1 (молекула повреждения почек-1)

при проведении исследований по изучению ишемической репарации почечного эпителия у крыс. Данный ген характеризовался высокой степенью экспрессии, которая была свойственна клеткам эпителия поврежденных проксимальных почечных канальцев [100].

По данным обзора литературы Т. А. Кормаковой и соавторов, основным провоцирующим агентом для синтеза KIM-1 клетками проксимальных канальцев является ишемия. KIM-1 в свою очередь индуцирует хроническое интерстициальное воспаление, что только усугубляет ишемическую реакцию [101].

KIM-1 обнаруживается у пациентов с ССЗ, с ранее существовавшим поражением почек различной этиологии. Р. Egli и соавторы продемонстрировали, что KIM-1 был связан с ССЗ и, в частности, с АГ. В данной работе принимали участие условно здоровые пациенты численностью 2060 человек, в возрастном диапазоне от 25 до 41 лет. По итогам работы не было выявлено корреляции KIM-1 с нарушением функции почек в обследуемой популяции, но определялась статистически значимая связь между молекулой повреждения почек и ССЗ, в частности АГ. Авторы предполагают, что KIM-1 может быть ранним маркером субклинического и/или клинического повреждения тканей почек, вызванного ССЗ [102].

2.5. TGF- β 1

Экспрессия трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1) является основным фактором, приводящим к фиброзу почек. Активация сигнального пути TGF- β 1 приводит к трансформации эпителиальных клеток в миофибробласты, избыточной выработке внеклеточного матрикса и ингибированию деградации внеклеточного матрикса [103, 104]. Экспрессия TGF- β 1 повышена у крыс Dahl S, которых кормили пищей с высоким содержанием соли. У крыс Dahl S, нокаутированных по гетерозиготе гена TGF- β 1, снижалась протеинурия, гломерулосклероз и интерстициальный фиброз почек, но не было влияния на АД [105]. Более того, хроническое введение антител против TGF- β 1 снижало АД и повреждение почек [106]. Согласно обзору W. B. Reeves [107], TGF- β 1 способствует прогрессирующей диабетической нефропатии.

Метаанализ девятнадцати исследований из 10 стран о влиянии полиморфизмов TGF- β 1 на ХБП показал, что TGF- β 1 rs1800469 был связан со снижением восприимчивости к ХБП, тогда как TGF- β 1 rs1800471 был связан с повышенной восприимчивостью к ХБП [108].

2.6. AGT

Во многих исследованиях сообщалось о мутациях в гене РААС и полиморфизмах, вызывающих восприимчивость хозяина к нескольким заболеваниям, включая АГ [109], СД 2-го типа [110], ХБП [111] и ТПН [112]. Ген AGT рассматривается как один из генов-кандидатов в РААС.

Rs699 в экзоне 2 представляет собой обмен Т на С в кодоне 268, приводящий к функциональной замене метионина (М) на треонин (Т) (M268T). Rs699 ранее располагался в аминокислоте 235, и, следовательно, он также называется M235T. Сообщалось, что у японских женщин, страдающих ожирением, полиморфизм AGT (rs699) связан с висцеральным ожирением и гиперинсулинемией [113]. В исследовании I. M. El-Garawani оценивались полиморфизмы гена AGT (rs4762 и rs699) у пациентов с ТПН при АГ и сопутствующем СД. По результатам работы в группе ТПН аллель Т был значительно выше, чем в контроле ($\chi^2 = 24,97$, $p < 0,001$, отношение шансов = 4,35, 95 % доверительный интервал: 2,36–8,02). Кроме того, rs699 не показал существенной разницы между группой ТПН и контрольной группой. Также полиморфизмы rs699 и rs4762 были связаны с отсутствием ТПН по сравнению с контрольной группой без какого-либо значительного риска, наблюдаемого во всех группах пациентов. Однако вариант AGT rs4762 показал значительный риск в группе ТПН по сравнению с контрольной группой [114]. Другой полиморфизм в гене AGT, rs4762, представляет собой замену С на Т в экзоне 2 гена AGT в кодоне 207. В результате этого происходит обмен функционального треонина на метионин, также известный как T207M или T174M. Rs4762 может выступать в качестве маркера-предиктора развития СД после трансплантации [115] в дополнение к эссенциальной гипертензии и гипертензии во время беременности [116].

Заключение

Развитие молекулярно-генетических и биохимических методов обследования обуславливает открытие новых скрининговых маркеров ХБП при АГ. Ранняя диагностика ГН является одной из приоритетных задач лечения осложнений АГ. Представленные в обзоре биохимические и генетические маркеры, согласно ряду данных, являются перспективными диагностическими показателями поражения почек. Однако они требуют стандартизации в более масштабных исследованиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Seccia TM, Caroccia B, Calò LA. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J Hypertens*. 2017;35(2):205–212. doi:10.1097/HJH.0000000000001170
2. Hart PD, Bakris GL. Hypertensive nephropathy: prevention and treatment recommendations. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(16):2675–2686. doi.org/10.1517/14656566.2010.485612
3. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology* E-Book. Elsevier Health Sci. 2014.
4. Bailie GR, Massry SG, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease: an overview. *Pharmacotherapy*. 2005;25(12):1687–1707. doi:10.1592/phco.2005.25.12.1687
5. Батюшин М. М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. *Вестник урологии*. 2017;1:42–51 [Batiushin MM. Methodological foundations for assessing the glomerular filtration rate in urological practice. *Vestnik Urologii = Bulletin Urology*. 2017;1:42–51. In Russian]. doi:10.21886/2306-6424-2017-5-1-42-51
6. Пименов Л. Т. Различные методы оценки скорости клубочковой фильтрации у практически здоровых лиц. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2017;3:85–89 [Pimenov LT. Various methods for assessing the glomerular filtration rate in practically healthy individuals. *Zdorove, Demografiia, Ekhkologiya Finno-Ugorskikh Narodov = Health, Demography, Ecology Finno-Ugric Peoples*. 2017;3:85–89. In Russian].
7. Andrassy KM. Comments on “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease”. *Kidney Int*. 2013;84(3):622–623. doi:10.1038/ki.2013.243
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
9. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1,73 m². *Am J Kidney Dis*. 2010;56(3):486–495. doi:10.1053/j.ajkd.2010.03.026
10. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(1):84–93. doi:10.1053/j.ajkd.2004.03.027
11. Fuchs TC, Hewitt P. Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know. *Biomark Med*. 2011;5(6):763–779. doi:10.2217/bmm.11.86
12. Кузьмин О. Б. Раннее выявление тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией: сравнительная оценка биомаркеров NGAL и KIM-1 мочи. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(4):407–415 [Kuzmin OB. Early detection of tubulointerstitial kidney injury in patients with arterial hypertension: comparative evaluation of urine biomarkers NGAL and KIM-1. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(4):407–415. In Russian].
13. Allegretti AS, Parada XV, Endres P, Zhao S, Krinsky S, Hillien SA et al. Urinary NGAL as a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study clinical and translational gastroenterology. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(5):e00389. doi:10.14309/ctg.0000000000000359
14. Zdziechowska M, Gluba-Brzozka A, Poliwczak AR, Franczyk B, Kidawa M, Zielinska M et al. Serum NGAL, KIM-1, IL-18, L-FABP: new biomarkers in the diagnostics of acute kidney

- injury following invasive cardiology procedures. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(11):2135–2143. doi:10.1007/s11255-020-02530-x
15. Lei L, Li LP, Zeng Z, Mu JX, Yang X, Zhou C et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9. doi:10.1038/s41598-018-26226-6
16. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci*. 2018;132(9): 909–923. doi.org/10.1042/CS20171592
17. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5): 378–384. doi:10.1016/j.jash.2011.03.003
18. Wali U, Mazhar Hussain M, Wali N, Nadeem A, Majeed F. Comparison of serum levels of cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy. *JPMA. J Pakistan Med Assoc*. 2019;69(3):313–319. PMID: 30890820.
19. Яркова Н. А. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Современные технологии в медицине. 2013;5(4):89–93 [Iarkova NA. Cystatin C in the diagnosis of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine = Modern Technol Med*. 2013;5(4):89–93. In Russian].
20. Zhang L, Sun J, Zhang M, Lin Y, Fang L, Fang X et al. The significance of combined detection of CysC, urinary mAlb and β 2-MG in diagnosis of the early renal injury in pregnancy-induced hypertension syndrome. *Saudi J Biolog Sci*. 2019;26(8):1982–1985. doi:10.1016/j.sjbs.2019.07.013
21. Климонтов В. В., Еременко Н. В., Мякина Н. Е., Фазуллина О. Н. Цистатин С и коллаген IV типа в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2015;1:87–93 [Klimontov VV, Eremenko NV, Myakina NE, Fazullina ON. Cystatin C and collagen type IV in diagnostics of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *Saharnyj Diabet = Diabetes Mellitus*. 2015;1:87–93. In Russian]. doi:10.14341/DM2015187-93
22. Iida M, Yamamoto M, Ishiguro YS, Yamazaki M, Ueda N, Honjo H et al. Urinary type IV collagen is related to left ventricular diastolic function and brain natriuretic peptide in hypertensive patients with prediabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(6):824–830. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.08.005
23. Sand JMB, Genovese F, Karsdal MA. Type IV collagen. Biochemistry of collagens, laminins and elastin. Academic Press. 2016;31–41. doi:10.1016/B978-0-12-809847-9.00004-0
24. Шулькина С. Г., Смирнова Е. Н. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):552–560 [Shulkina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and type IV collagen in patients with hypertension and obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):552–560. In Russian]. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560
25. Enomoto D, Okura T, Nagao T, Jotoku M, Irita J, Miyoshi K et al. Relationship between renal hemodynamics and urinary type IV collagen in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(8):612–616. doi:10.3109/10641963.2012.683911
26. Sato E, Wang AY, Satoh M, Nishikiori Y, Oba-Yabana I, Yoshida M et al. Urinary angiotensinogen excretion level is associated with elevated blood pressure in the normotensive general population. *Am J Hypertens*. 2018;31(6):742–749. doi:10.1093/ajh/hpy020
27. Zhuang Z, Bai Q, AL, Liang Y, Zheng D, Wang Y. Increased urinary angiotensinogen precedes the onset of albuminuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Int J Clin Experiment Pathol*. 2015;8(9):11464–11469.
28. Kim HY, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Sung SA et al. Effect of urinary angiotensinogen and high-salt diet on blood pressure in patients with chronic kidney disease: results from the Korean Cohort Study for Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *The Korean J Int Med*. 2021;36(3):659–667. doi:10.3904/kjim.2020.077
29. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in esrd: What is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl*. 2002;(80):103–108. doi:10.1046/j.1523-1755.61.s80.19.x
30. Zhang W, Wang W, Yu H, Zhang Y, Dai Y, Ning C et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*. 2012;59(1):136–144. doi:10.1046/j.1523-1755.61.s80.19.x
31. Wang R, Hu H, Hu S, He H, Shui H. β 2-microglobulin is an independent indicator of acute kidney injury and outcomes in patients with intracerebral hemorrhage. *Medicine*. 2020;99(8): e19212. doi:10.1097/MD.00000000000019212
32. Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, Parildar Z, Mutaf I, Turgan N et al. Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(4):195–200. doi:10.1055/s-2004-817933
33. Стахова Т. Ю., Щербак А. В., Козловская Л. В., Таранова М. В., Балкаров И. М. Клиническое значение определения маркеров дисфункции эндотелия (эндотелин-1, микроальбуминурия) и поражения тубулоинтерстициальной ткани (β 2-микроглобулин, моноцитарный хемотаксический белок-1) у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением обмена мочевой кислоты. Терапевтический архив. 2014;86(6):45–51 [Stakhova TU, Shcherbak AV, Kozlovskaya LV, Taranova MV, Balkarov IM. Clinical value of the determination of markers for endothelial dysfunction (endothelin-1, microalbuminuria) and tubulointerstitial tissue lesion (β 2-microglobulin, monocyte chemotactic protein-1) in hypertensive patients with uric acid metabolic disorders. *Ter Arkh*. 2014;86(6):45–51. In Russian].
34. Chen H, Li H. Clinical implication of cystatin C and β 2-microglobulin in early detection of diabetic nephropathy. *Clin Lab*. 2017;63(20):241–247. doi:10.7754/clin.lab.2016.160719
35. Потапов В. Е. Современные представления о роли эпителиально-мезенхимального перехода в прогрессии хронической болезни почек. Кубанский научный медицинский вестник. 2016;6:104–109 [Potapov VE. Modern ideas about the role of the epithelial-mesenchymal transition in the progression of chronic kidney disease. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik = Kuban Sci Med Bull*. 2016;6:104–109. In Russian].
36. Meng X, Zhang Y, Huang XR, Ren GI, Li J, Lan HY. Treatment of renal fibrosis by rebalancing TGF- β /Smad signaling with the combination of asiatic acid and naringenin. *Oncotarget*. 2015;6(35):36984–36997. doi:10.18632/oncotarget.6100
37. Gu YY, Liu XS, Huang XR, Yu XQ, Lan GY. Diverse role of TGF- β in kidney disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:123. doi:10.3389/fcell.2020.00123
38. Gaedeke J, Peters H, Noble NA, Border WA. Angiotensin II, TGF-beta and renal fibrosis. *Contrib Nephrol*. 2001;(135):153–160. doi:10.1159/000060162
39. Suthanthiran M, Gerber LM, Schwartz JE, Sharma VK, Medeiros M, Marion R et al. Circulating transforming growth factor-beta1 levels and the risk for kidney disease in African Americans. *Kidney Int*. 2009;76(1):72–80. doi:10.1038/ki.2009.66
40. Cao J, Hou R, Lu J, Zhang K, Zhao C, Jiang H et al. The predictive value of β 2-MG and TGF- β for elderly hypertensive nephropathy. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):3065–3070. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00123
41. Stöhr R, Schuh A, Heine GH, Brandenburg V. FGF23 in cardiovascular disease: innocent bystander or active mediator? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:351. doi:10.3389/fcell.2020.00123

42. Li JX, Yu GQ, Zhuang YZ. Impact of serum FGF23 levels on blood pressure of patients with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(3):721–725. doi:10.26355/eurev_201802_14299
43. Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Pathophysiological implications of fibroblast growth factor-23 and klotho and their potential role as clinical biomarkers. *Clin Chem.* 2014;60(7):933–940. doi:10.1373/clinchem.2013.206649
44. Lindberg K, Amin R, Moe OW, Hu MC, Erben RG, Ostman Wernerson A et al. The kidney is the principal organ mediating klotho effects. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(10):2169–2175. doi:10.1681/ASN.2013111209
45. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-o M, Moe OW et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012;82(12):1261–1270. doi:10.1038/ki.2012.322
46. Khodeir SA, Okda HI, Abdalal HM. Clinical significance of fibroblast growth factor-23 and soluble alpha klotho in different stages of chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2019;30(1):108–118. PMID: 30804272
47. Hu MC, Shi M, Zhang J. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int.* 2010;78(12):1240–1251. doi:10.1038/ki.2010.328
48. Kalaitzidis RG, Duni A, Siamopoulos KC. Klotho, the Holy Grail of the kidney: from salt sensitivity to chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(10):1657–1666. doi:10.1007/s11255-016-1325-9
49. Neyra JA, Hu MC. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone.* 2017;100:41–49. doi:10.1016/j.bone.2017.01.017
50. Usui R, Ogawa T, Takahashi H, Iwasaki C, Koike M, Morito T et al. Serum uromodulin is a novel renal function marker in the Japanese population. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(1):28–36. doi:10.1007/s10157-020-01964-y
51. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, Christensen EI, Schmitt H, Herbst V et al. Serum uromodulin—a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(2):284–295. doi:10.1093/ndt/gfw422
52. Lv L, Wang J, Gao B, Wu L, Wang F, Cui Z. Serum uromodulin and progression of kidney disease in patients with chronic kidney disease. *J Transl Med.* 2018;16(1):1–9. doi:10.1186/s12967-018-1693-2
53. Хасун М., Каюков И. Г., Галкина О. В., Береснева О. Н., Парастаева М. М., Смирнов А. В. Уромодулин и экскреция ионов у пациентов с гломерулопатиями. *Нефрология.* 2016;20(1):51–56 [Khasun M, Kaiukov IG, Galkina OV, Beresneva ON, Parastaeva MM, Smirnov AV. Uromodulin and ion excretion in patients with glomerulopathy. *Nefrologiia = Nephrology.* 2016;20(1):51–56. In Russian].
54. Gore MO, Lüneburg N, Schwedhelm E, Ayers CR, Anderssohn M, Khera A et al. Symmetrical dimethylarginine predicts mortality in the general population: observations from the Dallas heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(11):2682–2688. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301219
55. Ковалькова Н. А., Худякова А. Д., Каштанова Е. В., Полонская Ю. В., Щербакова Л. В., Рагино Ю. И. Выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии у лиц 25–45 лет. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):19–24 [Kovalkova NA, Khudyakova AD, Kashtanova EV, Polonskaya YV, Shcherbakova LV, Ragino YI. Identification of potential biomarkers of renal dysfunction in arterial hypertension in 25–45-year-olds. *Terapevticheskii Arkhiv = Ter Arkh.* 2020;92(12):19–24. In Russian]. doi:10.26442/00403660.2020.12.200436
56. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function — a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(9):2446–2451. doi:10.1093/ndt/gfl292
57. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Boeger SM, Haller H et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2456–2461. doi:10.1681/ASN.2005020179
58. Potočnjak I, Radulović B, Degoricija V, Trbušić M, Pregartner G, Berghold A et al. Serum concentrations of asymmetric and symmetric dimethylarginine are associated with mortality in acute heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2018;261:109–113. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.037
59. Thongboonkerd V. Study of diabetic nephropathy in the proteomic era. *Contrib Nephrol.* 2011;170:172–183. doi:10.1159/000325657
60. Emrich IE, Zawada AM, Martens-Lobenhoffer J, Fliser D, Wagenpfeil S, Heine GH et al. Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(3):201–213. doi:10.1007/s00392-017-1172-4
61. Henze A, Frey SK, Raila J, Scholze A, Spranger J, Weickert MO et al. Alterations of retinol-binding protein 4 species in patients with different stages of chronic kidney disease and their relation to lipid parameters. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;393(1):79–83. doi:10.1016/j.bbrc.2010.01.082
62. Blumczynski A, Sołtysiak J, Lipkowska K, Silska M, Poprawska A, Musielak A et al. Hypertensive nephropathy in children — do we diagnose early enough? *Blood Press.* 2012;21(4):233–239. doi:10.3109/08037051.2012.666393
63. Bobbert T, Raila J, Schwarz F, Mai K, Henze A, Pfeiffer AF et al. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis.* 2010;213(2):549–551. doi:10.1016/j.atherosclerosis
64. Solini A, Santini E, Madec S, Rossi C, Muscelli E. Retinol-binding protein-4 in women with untreated essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(9):1001–1006. doi:10.1038/ajh.2009.116
65. Grosjean F, Esposito P, Maccarrone R, Libetta C, Dal Canton A, Rampino T. RBP4: a culprit for insulin resistance in end stage renal disease that can be cleared by hemodiafiltration. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7270595. doi:10.1155/2017/7270595
66. Kim MJ, Lim NK, Park HY. Relationship between prehypertension and chronic kidney disease in middle-aged people in Korea: the Korean genome and epidemiology. *BMC Public Health.* 2012;12:960. doi:10.1186/1471-2458-12-960
67. Su Y, Huang Y, Jiang Y, Zhu M. The association between serum retinol-binding protein 4 levels and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Lab Med.* 2020;51(5):491–497. doi:10.1093/labmed/lmz104
68. Hamasaki Y, Doi K, Maeda-Mamiya R, Ogasawara E, Katagiri D, Tanaka T et al. A 5-hydroxytryptamine receptor antagonist, sarpogrelate, reduces renal tubulointerstitial fibrosis by suppressing PAI-1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305(12):1796–803. doi:10.1152/ajprenal.00151.2013
69. Кузьмин О. Б., Бучнева Н. В., Пугаева М. О. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии. *Нефрология.* 2009;13(4):28–36 [Kuzmin OB, Buchneva NV, Pugaeva MO. Renal hemodynamic mechanisms of formation of hypertensive nephropathy. *Nefrologiia = Nephrology.* 2009;13(4):28–36. In Russian. doi:10.24884/1561-6274-2009-13-4-28-36
70. Ishikawa A, Tanaka M, Ohta N, Ozono S, Kitamura T. Prevention of interstitial fibrosis of renal allograft by angiotensin II blockade. *Transplant Proc.* 2006;38(10):3498–3501. doi:10.1016/j.transproceed.2006.10.085

71. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2):203–207. doi:10.1530/EJE-07-0633
72. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010;329(5993):841–845. doi:10.1126/science.1193032
73. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet.* 2010;128(3):345–350. doi:10.1007/s00439-010-0861-0
74. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science.* 2010;329(5993):841–845. doi:10.1126/science.1193032
75. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2129–2137. doi:10.1681/ASN.2011040388
76. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T. APOL1 risk variants are strongly associated with HIV-associated nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(11):2882–2890. doi:10.1681/ASN.2014050469
77. Kanji Z, Powe CE, Wenger JB, Huang C, Ankers E, Sullivan DA et al. Genetic variation in APOL1 associates with younger age at hemodialysis initiation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2091–2097. doi:10.1681/ASN.2010121234
78. Tzur S, Rosset S, Skorecki K, Wasser WG. APOL1 allelic variants are associated with lower age of dialysis initiation and thereby increased dialysis vintage in African and Hispanic Americans with non-diabetic end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1498–1505. doi:10.1093/ndt/gfr796
79. Ulasi I, Tzur S, Wasser WG, Shemer R, Kruzel E, Feigin E et al. High population frequencies of APOL1 risk variants are associated with increased prevalence of non-diabetic chronic kidney disease in the Igbo people from South-Eastern Nigeria. *Nephron Clin Pract.* 2013;123(1–2):123–128. doi:10.1159/000353223
80. Robinson TW, Freedman BI. APOL1 genotype, blood pressure, and survival in African Americans with nondiabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2017;91(2):276–278. doi:10.1016/j.kint.2016.10.027
81. Mukamal KJ, Tremaglio J, Friedman DJ, Ix JH, Kuller LH, Tracy RP et al. APOL1 genotype, kidney and cardiovascular disease, and death in older adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(2):398–403. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305970
82. Ito K, Bick AG, Flannick J, Friedman DJ, Genovese G, Parfenov MG et al. Increased burden of cardiovascular disease in carriers of APOL1 genetic variants. *Circ Res.* 2014;114(5):845–850. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302347
83. Hughson MD, Hoy WE, Mott SA, Bertram JF, Winkler CA, Kopp JB. APOL1 risk variants independently associated with early cardiovascular disease death. *Kidney Int Rep.* 2018;3(1):89–98. doi:10.1016/j.ekir.2017.08.007
84. Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, Comeau ME, Bowden DW, Kao WH et al. Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension — attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int.* 2013;83(1):114–120. doi:10.1038/ki.2012.263
85. Parsa A, Kao WH, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu CY et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2013;369(23):2183–2196. doi:10.1056/NEJMoa1310345
86. Freedman BI, Hick PJ, Bostrom MA, Cunningham ME, Liu Y, Divers J et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int.* 2009;75(7):736–745. doi:10.1038/ki.2008.701
87. Bostrom MA, Lu L, Chou J, Hicks PJ, Xu J, Langefeld CD et al. Candidate genes for non-diabetic ESRD in African Americans: a genome-wide association study using pooled DNA. *Hum Genet.* 2010;128(2):195–204. doi:10.1007/s00439-010-0842-3.
88. Cooke JN, Bostrom MA, Hicks PJ, Ng MCY, Hellwege JN, Comeau ME et al. Polymorphisms in MYH9 are associated with diabetic nephropathy in European Americans. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1505–1511. doi:10.1093/ndt/gfr522
89. O'Seaghdha CM, Parekh RS, Hwang SJ, Li M, Kottgen A, Coresh J et al. The MYH9/APOL1 region and chronic kidney disease in European-Americans. *Hum Mol Genet.* 2011;20(12):2450–2456. doi:10.1093/hmg/ddr118
90. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet.* 2010;128(3):345–350. doi:10.1007/s00439-010-0861-0.
91. Freedman BI, Langefeld CD, Lu L, Divers J, Comeau ME, Kopp JB et al. Differential effects of MYH9 and APOL1 risk variants on FRMD3 association with diabetic ESRD in African Americans. *PLoS Genetics.* 2011;7(6):e1002150. doi:10.1371/journal.pgen.1002150
92. Owiredun WKBA, Appiah M, Obirikorang C, Adu EA, Boima V, Amos-Abanyie EK et al. Association of MYH9-rs3752462 polymorphisms with chronic kidney disease among clinically diagnosed hypertensive patients: a case-control study in a Ghanaian population. *Clin Hypertens.* 2020;26:15. doi:10.1186/s40885-020-00148-w
93. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, Comeau ME, Divers J, Bleyer AJ et al. Non-muscle myosin heavy chain 9 gene MYH9 associations in African Americans with clinically diagnosed type 2 diabetes mellitus-associated ESRD. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(11):3366–3371. doi:10.1093/ndt/gfp316
94. Boger CA, Gorski M, Li M, Hoffmann MM, Huang C, Yang Q et al. Association of eGFR-related loci identified by GWAS with incident CKD and ESRD. *PLoS Genet.* 2011;7(9):e1002292. doi:10.1371/journal.pgen.1002292
95. Kottgen A, Glazer NL, Dehghan A, Hwang SJ, Katz R, Li M et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2009;41(6):712–717. doi:10.1038/ng.377
96. Boger CA, Heid IM. Chronic kidney disease: novel insights from genome-wide association studies. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(4):225–234. doi:10.1159/000326901
97. Khalili H, Sull A, Sarin S, Boivin FJ, Halabi R, Svajger B et al. Developmental origins for kidney disease due to shroom3 deficiency. *J Am Soc of Nephrol.* 2016;27(10):2965–2973. doi:10.1681/ASN.2015060621
98. Prokop JW, Yeo NC, Ottmann C, Chhetri SB, Florus KL, Ross EJ et al. Characterization of coding/noncoding variants for SHROOM3 in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(5):1525–1535. doi:10.1681/ASN.2017080856
99. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang Y, Franz S, Delfgaauw J et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* 2008;14(9):931–938. doi:10.1038/nm.1857
100. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem.* 1998;273(7):4135–4142. doi:10.1074/jbc.273.7.4135
101. Кармакова Т. А. Молекула повреждения почек 1 (KIM-1): многофункциональный гликопротеин и биологи-

- ческий маркер (обзор). Современные технологии в медицине. 2021;13(3):64–80 [Karmakova TA. Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1): multifunctional glycoprotein and biological marker (review). *Sovremennyye Tekhnologii v Meditsine* = *Modern Tech Med*. 2021;13(3):64–80. In Russian]. doi:10.17691/stm2021.13.3.08
102. Egli P, Aeschbacher S, Bossard M, Eggimann L, Blum S, Meyre P et al. Relationships of kidney injury molecule-1 with renal function and cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Chim Acta*. 2018;478:13–17. doi:10.1016/j.cca.2017.12.019
103. Meng XM, Tan PM, Li J, Lan HY. TGF-beta/Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015;6:82. doi:10.3389/fphys.2015.0008
104. Meng XM, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF-beta: the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):325–338. doi:10.1038/nrneph.2016.48
105. Chen CC, Geurts AM, Jacob HJ, Fan F, Roman RJ. Heterozygous knockout of transforming growth factor-beta1 protects Dahl S rats against high salt-induced renal injury. *Physiol Genomics*. 2013;45(3):110–118. doi:10.1152/physiolgenomics.00119.2012
106. Dahly AJ, Hoagland KM, Flasch AK, Jha S, Ledbetter SR, Roman RJ. Antihypertensive effects of chronic anti-TGF-beta antibody therapy in Dahl S rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283(3):757–767. doi:10.1152/ajpregu.00098.2002
107. Reeves WB, Andreoli TE. Transforming growth factor beta contributes to progressive diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(14):7667–7669. doi:10.1073/pnas.97.14.7667
108. Mai M, Jiang Y, Wu X, Liu G, Zhu Y, Zhu W. Association of TGF-β1, IL-4, and IL-10 polymorphisms with chronic kidney disease susceptibility: a meta-analysis. *Front Genet*. 2020;11:79. doi:10.3389/fgene.2020.00079
109. Jung SY, Choi JC, You SH, Kim WY. Association of Renin-angiotensin-aldosterone System Inhibitors With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-related Outcomes in Korea: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2121–2128. doi:10.1093/cid/ciaa624
110. Prasad P, Tiwari AK, Kumar KMP, Ammini AC, Gupta A, Gupta R et al. Chronic renal insufficiency among Asian Indians with type 2 diabetes: I. Role of RAAS gene polymorphisms. *BMC Med Genet*. 2006;7:42. doi:10.1186/1471-2350-7-42
111. Smyth LJ, Cañadas-Garre M, Cappa RC, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(4):e026777. doi:10.1136/bmjopen-2018-026777
112. Buraczynska M, Ksiazek P, Drop A, Zaluska W, Spasiewicz D, Ksiazek A. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):979–983. doi:10.1093/ndt/gfk012
113. Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H et al. Angiotensinogen gene polymorphism (Met235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. *Metabolism*. 2006;55(6):819–824. doi:10.1016/j.metabol.2006.02.008
114. El-Garawani IM, Shaheen EM, El-Seedi HR, Khalifa SMA, Mersal GAM, Emara MM et al. Angiotensinogen gene missense polymorphisms (rs699 and rs4762): the association of end-stage renal failure risk with type 2 diabetes and hypertension in Egyptians. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):339. doi:10.3390/genes12030339
115. Lee SR, Moon JY, Lee SH, Ihm CG, Lee TW, Kim SK et al. Angiotensinogen polymorphisms and post-transplantation diabetes mellitus in Korean renal transplant subjects. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(2–3):95–102. doi:10.1159/000343404
116. Lévesque S, Moutquin JM, Lindsay C, Roy MC, Rousseau F. Implication of an AGT haplotype in a multigene association study with pregnancy hypertension. *Hypertension*. 2004;43(1):71–78. doi:10.1161/01.HYP.0000104525.76016.77

Информация об авторах

Спиридонов Александр Николаевич — врач-ординатор по специальности «Кардиология» НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru;

Худякова Елена Дмитриевна — кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Стрюкова Евгения Витальевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru.

Author information

Aleksandr N. Spiridonov, Doctor Resident in the Specialty “Cardiology” of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4892-0861, e-mail: Spiridonov.al16@yandex.ru;

Alena D. Khudiakova, PhD, Head of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com;

Evgeniia V. Strukova, PhD, Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and hormonal studies of Therapeutic Diseases of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-5316-4664, e-mail: strukova.j@mail.ru.