

L.D. Denova 

Narodowy Uniwersytet Zdrowia P.L. Shupika, Kijów, Ukraina

Wartość badań proteomicznych najnowszych markerów uszkodzenia nerek w moczu w ocenie przebiegu, progresji i powikłań u pacjentów z PChN

For citation: Počki. 2022;11(2):68-80. doi: 10.22141/2307-1257.11.2.2022.363

Wznawiać. Przewlekła choroba nerek (PChN) jest przyczyną zarówno zachorowalności, jak i śmiertelności na całym świecie. Na Ukrainie PChN występuje u 12 % populacji. Progresja zwłóknienia nerek i zaburzenia homeostazy mineralnej istotnie pogarszają jakość życia pacjentów z PChN. Wczesna diagnoza i leczenie to główne środki zapobiegające progresji PChN i opóźniające działania niepożądane. Niedobór wczesnych, nieinwazyjnych biomarkerów niekorzystnie wpływa na zdolność szybkiego wykrywania i leczenia PChN. Zmiany w kanalikach proksymalnych odgrywają ważną rolę w progresji PChN. Istnieją nowoczesne markery uszkodzenia nerek, takie jak uromodulin (UMOD), białko Klotho oraz potranslacyjne modyfikacje fetuiny A (FtA). Leczenie PChN we wczesnym stadium może poprawić czynność nerek i/lub spowolnić postęp PChN.

Słowa kluczowe: przewlekła choroba nerek; hiperfosfatemia; uromodulina; białko Klotho; fetuina A

PChN ma znaczący wpływ na zdrowie na świecie. Jest przyczyną zarówno zachorowalności, jak i śmiertelności na całym świecie, a PChN stanowi poważne obciążenie ekonomiczne zarówno dla pacjenta, jak i dla kraju [1, 2].

PChN jest poważnym problemem zdrowia publicznego, który dotyka 13,4 % dorosłej populacji i powoduje 1,2 mln zgonów rocznie [1, 3]. PChN występuje u 12 % ludności Ukrainy [4]. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania PChN jest znacząca, a około 1 na 7 osób w wieku powyżej 30 lat cierpi na PChN. Ponad 800 milionów ludzi na całym świecie cierpi na PChN. Częstość występowania PChN na świecie wynosi 10–16 % całej populacji. U osób starszych sięga 30 % [4]. PChN została uznana za ukrytą epidemię [1].

Od 2002 roku termin PChN łączy w sobie różne formy nozologiczne z dużym prawdopodobieństwem progresji przewlekłego procesu patologicznego w nerkach z późniejszą przewlekłą niewydolnością nerek, która wymaga terapii nerkozastępczej (dializa otrzewnowa, hemodializa lub przeszczep nerki) [4].

PChN to pogorszenie czynności nerek, które koreluje ze wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) poniżej 60 ml/min/1,73 m² i/lub markerami niewydolności nerek przez co najmniej 3 miesiące, charakteryzujące się zmianami strukturalnymi i/lub czynnościowymi nerek zgodnie z dane kliniczne, laboratoryjne, instrumentalne, morfologiczne badania, które

stanowią podstawę do wykluczenia ostrego procesu patologicznego w nerkach [1, 4, 6–9] (patrz Tabela 1).

Zaproponowano nowe koncepcje dla PChN:

1. Cukrzycowa choroba nerek = cukrzyca + PChN (dawniej nefropatia cukrzycowa (KDOQI, 2007, 2012)).
2. Nadciśnieniowa choroba nerek będąca konsekwencją nadciśnienia.
3. Niedokrwienowa choroba nerek będąca następstwem rozwoju miażdżycy [4].

Pacjenci z PChN są podatni na nadciśnienie, choroby sercowo-naczyniowe, zwłóknienia i zaburzenia mineralne. Obecnie skuteczną metodą leczenia PChN jest jedynie dializa lub przeszczep nerki [5, 10, 11].

Zwłóknienie w PChN zwykle postępuje. Zwłóknienie jest uważane za nadmierne nagromadzenie składników macierzy tkanki łącznej. Zwłóknienie może wpływać na trzustkę, nerki, skórę, płuca, oczy, serce i wątrobę. Jest to końcowy patologiczny proces naprawy dezadaptacyjnej, charakteryzujący się tworzeniem i akumulacją macierzy zewnątrzkomórkowej, głównie w lokalnych komórkach mezenchymalnych [11] (patrz Tabela 2).

Komórki mezenchymalne, takie jak fibroblasty i miofibroblasty, odgrywają ważną rolę w powstawaniu i rozwoju zwłóknienia. Proces ten jest ściśle związany ze stanem zapalnym i regeneracją tkanek, które zwykle występują w trakcie i po odpowiedzi zapalnej i są inicjowane różnego rodzaju uszkodze-

niami tkanek. Patologiczny proces przebudowy włóknistej jest często przyczyną dysfunkcji narządów. Zwłóknienie wiąże się z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością [11, 12].

W PChN prawie zawsze dochodzi do naruszenia homeostazy mineralnej. U ludzi poziom wapnia i fosforu jest utrzymywany przez równowagę między ich odkładaniem w tkance kostnej, reabsorpcją w nerkach i wchłanianiem w jelicie [13]. Zaburzenia równowagi mineralnej, a mianowicie hiperwitaminoza D₃, hiperkalcemia i hiperfosfatemia, mogą wpływać na proces starzenia, co często obserwuje się w przypadku niedoboru białka Klotho. Modele zwierzęce wykazały, że utrzymanie homeostazy mineralnej poprzez zwiększenie poziomu białka Klotho hamuje starzenie się [14, 15].

PChN może być powikłana rzadkim i zagrażającym życiu zespołem kalcyfilaksji (areriolopatii zwapniowo-mocznicowej), który charakteryzuje się pojawieniem się małych zwapnień naczyniowych prowadzących do niedrożności naczyń krwionośnych i martwicy tkanek. Termin “kalcyfilaksja” został po raz pierwszy użyty przez Hansa Selye w 1961 r., rzadki, patologiczny stan, w którym dochodzi do przyśrodko-

wego zwapnienia tętnic i tętniczek, a także proliferacji błony wewnętrznej i zwłóknienia [16–18].

Wczesna diagnoza i leczenie to główne środki zapobiegające progresji PChN i opóźniające działania niepożądane. Nieodór wczesnych, nieinwazyjnych biomarkerów niekorzystnie wpływa na zdolność szybkiego wykrywania i leczenia PChN. Leczenie PChN we wczesnym stadium może poprawić czynność nerek i/lub spowolnić progresję PChN [1].

W praktyce klinicznej zaburzenia czynności nerek nadal ocenia się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, cystatyny C i albuminurii oraz wartości GFR, który określa się różnymi równaniami. Istnieje nieliniowa korelacja między kreatyniną, cystatyną C i GFR: stosunkowo niewielki początkowy wzrost tych markerów definiuje się jako istotny spadek GFR [1, 8].

Na przykład około 30 % pacjentów z cukrzycową chorobą nerek ma prawidłowy poziom albumin w moczu. Lub może być nieobecny w nadciśnieniowej lub cewkowo-śródmiąższowej chorobie nerek. Albuminuria występuje, zanim GFR zacznie spadać. Jednocześnie stężenie kreatyniny w surowicy

Tabela 1. Prognozy PChN na podstawie kategorii GFR i albuminurii: KDIGO 2012

				Kategorie trwałej albuminurii		
				A1	A2	A3
				Normalny lub lekko podwyższony	Umiarkowanie podwyższone	Ostro podwyższone
				< 30 mg/g; < 3 mg/mmol	30–300 mg/g; 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g; > 30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	C1	Normalny lub wysoki	≥ 90	Niskie ryzyko*	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
	C2	Lekko zmniejszona	60–89	Niskie ryzyko	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko
	C3a	Umiarkowanie zmniejszona	45–59	Umiarkowane ryzyko	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
	C3b	Znacznie zmniejszona	30–44	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
	C4	Zdecydowanie zmniejszona	15–29	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko
	C5	Niewydolność nerek	< 15	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko

Uwaga: * — w przypadku braku innych markerów uszkodzenia nerek lub PChN.

Tabela 2. Szlaki sygnalizacyjne i efekty Klotho w stanach patologicznych [86]

Modyfikacja genetyczna/ białko rozpuszczalne	Zwierzęta eksperymentalne	In vitro/in vivo	Choroba/stan patologiczny	Ścieżki sygnałowe zaangażowane w realizację efektu	Uzyskane efekty
1	2	3	4	5	6
Białko rozpuszczalne	Myszy	In vivo	Apoptoza wywołana stresem w kardiomiocytach-Hamowanie p38, JNK	Hamowanie p38, JNK-Hamowanie stresu i apoptozy retikulum endoplazmatycznego	Hamowanie stresu i apoptozy retikulum endoplazmatycznego
Białko rozpuszczalne	Myszy	In vivo	Zahamowanie kanału wapniowego, TRPC6, FGFR1	Zahamowanie kanału wapniowego, TRPC6, FGFR1	Zapobieganie przerostom, normalizacja ciśnienia krwi

Zakończenie tabela 2

1	2	3	4	5	6
Białko rozpuszczalne	Myszy, komórki H9c2 i neonatalne kardiomiocyty	<i>In vivo, in vitro</i>	Uszkodzenie mięśnia sercowego spowodowane hiperglikemią	Zahamowanie zwłóknienia, stresu oksydacyjnego, dysfunkcji mitochondriów i zahamowanie stanu zapalnego wywołanego aktywacją NF-κB i ROS	Zapobieganie uszkodzeniom mięśnia sercowego
Białko rozpuszczalne	Myszy db/db (model cukrzycy typu 2)	<i>In vivo</i>	Wysokie ciśnienie skurczowe, zwłóknienie i przerost nerek, hiperglikemia	Wzmocniona ekspresja Klotho i dysmutazy nadkwasotlenkowej, zahamowanie ekspresji fibronektyny, HIF, TGF-β1 i TNF-α, fosforylacja nerkowa mTOR i Akt	Zapobieganie zwłóknieniu nerek i normalizacja ciśnienia krwi
Białko rozpuszczalne	Myszy db/db (model cukrzycy typu 2)	<i>In vivo</i>	Hiperglikemia		Częściowa normalizacja poziomu cukru, zwiększone wydzielanie insuliny
Białko rozpuszczalne	Myszy	<i>In vivo</i>	Cukrzyca wywołana streptozotocyną		Zapobieganie apoptozie komórek beta trzustki
Białko rozpuszczalne	Myszy db/db	<i>In vivo</i>	Cukrzyca	Niedoborowi Klotho towarzyszy aktywacja NF-κB	Niedoborowi Klotho towarzyszą procesy zapalne w nerkach
Białko rozpuszczalne/Domena KL1	Myszy z niedoborem odporności nude	<i>In vivo, in vitro</i>	Rak piersi u człowieka	Hamowanie wiązania IGF-1 z jego receptorem	Hamuje rozwój nowotworów <i>in vivo</i> oraz wzrost komórek rakowych w hodowli
Białko rozpuszczalne/Domena KL1	Myszy	<i>In vivo, in vitro</i>	Rak trzustki	Modulacja szlaków sygnałowych bFGF i IGF-I	Hamuje proliferację komórek nowotworowych <i>in vitro</i>
Modyfikacja genetyczna/szczur	Szczur	<i>In vivo</i>	Cukrzyca wywołana streptozotocyną	Hamowanie kinazy typu coiled-coil związanej z Rho	Zapobiega zwłóknieniu nerki, przerost nerek
Modyfikacja genetyczna	Myszy	<i>In vivo</i>	Demielinizacja	Zahamowanie Akt i ERK	Intensyfikacja remielinizacji
Modyfikacja genetyczna	Myszy	<i>In vivo</i>	Zaburzenia funkcji poznawczych, aktywność padaczkowa	Zwiększa ekspresję GluN2B podjednostek NMDA-receptory	Zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, zwiększenie pamięci przestrzennej
Modyfikacja genetyczna/transfekcja	Ludzkie komórki mezangialne	<i>In vitro</i>	Hiperglikemia	Hamowanie szlaku sygnałowego Egr-1, TGFβ1/SMAD3	Hamuje procesy zwłóknieniowe

Uwagi: p38 — kinaza białkowa aktywowana mitogenami; JNK — kinaza N-końcowa c-Jun; GluN2B — jonotropowy receptor glutaminianu (NMDA 2B); NMDA — N-metylo-D-asparaginian; Akt — kinaza białkowa B; ERK — kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym; IGF-1 — insulinopodobny czynnik wzrostu 1; bFGF — podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów; Egr-1 — czynnik transkrypcyjny wczesnej reakcji wzrostu-1; SMAD3 — matka przeciwko dekapentaplegicznemu homologowi 3; NF-κB — jądrowy czynnik kappa B; HIF — czynnik indukowany hipoksją 1; TGF-β1 — transformujący czynnik wzrostu beta 1; TNF-α — czynnik martwicy nowotworu alfa; mTOR — mechaniczny cel rapamycyny; ROS — reaktywne formy tlenu; TRPC6 — kanoniczny przejściowego potencjał receptora 6; FGFR1 — czynnika wzrostu fibroblastów 1receptory; KL — domena zewnątrzkomórkowa białka α-Klotho.

Tabela 3. Rozpoznanie PChN w zależności od obecności markerów uszkodzenia i stanu funkcjonalnego nerek (E.M. Shilov, 2012)

GFR, ml/min/1.73 m ²	Markery uszkodzenia nerek	
	Jest	Nie
≥ 90	PChN	Norma
60–89	PChN	Grupa ryzyka
< 60	PChN	PChN

zaczyna wzrastać przy uszkodzeniu około 40–50 % miaszu nerki [1].

Dlatego diagnoza wczesnych stadiów PChN nie jest wystarczająco skuteczna. Istnieje kilka alternatywnych markerów, a mianowicie β 2-mikroglobulina, KIM-1 (cząsteczka uszkodzenia nerek-1), NGAL (lipokalina połączona z neutrofilami) i L-FABP (białko wiążące kwasy tłuszczowe wątroby) [1, 9, 19–31].

Zmiany w cewkach proksymalnych odgrywają ważną rolę w progresji PChN [1]. Dlatego największym zainteresowaniem cieszą się markery kanalików proksymalnych nerek. Oprócz KIM-1, NGAL i L-FABP istnieją mniej zbadane markery, takie jak UMOD, białko Klotho i potranslacyjne modyfikacje FtA (patrz Tabela 3).

Co wiemy o tych markerach?

UMOD. Istnieją dowody na to, że białko to zostało po raz pierwszy opisane przez Carlo Rovida w 1873 roku [32]. Ale naukowo, białko Tamma-Horsvall zostało odkryte przez Horsvalla i Tammę w 1950 roku, kiedy badanie hemaglutynacji wirusa w moczu ujawniło białko, które hamuje hemaglutynację wirusa. W 1985 roku została ponownie odkryta przez Decquera i Muchmore'a jako glikoproteina immunomodulująca, a w 1987 roku Pennica i in. zidentyfikowali pierwotną strukturę UMOD, która wykazała, że UMOD jest podobny do białka Tamm-Horsfall [33–36].

Jest to najczęstsze białko w moczu zdrowej osoby. UMOD to białko kwaśne o masie 90 kDa, które posiada niski punkt izoelektryczny (pI 5,00). Syntetyzowana jest wyłącznie przez nabłonek wyściełający grube ramię wstępujące pętli Henlego i kanalik dystalny [33, 35–41]. UMOD bierze udział w regulacji systemów transportu wierzchołkowego, w grube ramię wstępujące pętli Henlego oraz w początkowym odcinku dystalnego krętego kanalik nerki, wpływając na reabsorpcję soli [33, 35, 38, 42–44].

Przeważająca ilość UMOD jest wydalana z moczem, ekspresja UMOD w tkance śródmiąższowej nerek jest znikoma [36, 45, 46]. W świetle układu moczowego monomery UMOD tworzą homopolimerowe włókna, które agregują i otaczają uropatogeny (włókniste *Escherichia coli* typu 1) i są wydalone z moczem [33]. UMOD jest ważnym białkiem regulatorowym odporności wrodzonej, które może wiązać fragmenty dopełniacza [47–50].

UMOD jest strukturalnie homopolimerową glikoproteiną, która zapobiega adhezji patogenu bakteryjnego. Moduł C-końcowy strefy przezroczystej UMOD pośredniczy w jej polimeryzacji. Brak szczegółowych informacji o N-końcowej części gałęzi UMOD. Przyjmuje się, że ma domenę z ośmioma cysteinami [51, 52].

Oprócz klasycznego uwalniania dowierzchołkowego, UMOD w mniejszym stopniu wchodzi do podstawno-bocznej domeny komórek nabłonka kanalików, skąd jest uwalniany do tkanki śródmiąższowej, a stamtąd do krwiobiegu [36, 38, 53, 54]. Krążąca forma UMOD jest głównie monomeryczna, jak przedstawili Micanovic i in. (patrz rys. 1).

Stężenie UMOD w surowicy w porównaniu z moczem jest znacznie niższe (odpowiednio 20–50 ng/ml vs 20–50 mcg/ml) [36]. UMOD w surowicy (sUMod) może odzwierciedlać masę funkcjonalną nefronu [38, 55, 56]. W krążącym UMOD wy-

stępuje liniowa korelacja z GFR u pacjentów z PChN, co może pomóc w rozpoznaniu wczesnych stadiów uszkodzenia nerek, gdy stężenie kreatyniny nadal mieści się w granicach normy [38, 57–61]. Według badań naukowych okres półtrwania UMOD z moczem wynosi około 16 godzin, ale zakres wahań jest duży, od 3 godzin do 7 dni [38]. Hepsyna odgrywa ważną rolę w polimeryzacji i przetwarzaniu UMOD [44].

UMOD to wielofunkcyjne białko, które odgrywa ważną rolę nie tylko w utrzymaniu homeostazy układu moczowego, ale również układowego. Sugeruje się, że UMOD jest kolejnym hormonopodobnym peptydem, który tworzy ogólnoustrojową odporność i równowagę sygnałów zapalnych, a także działa jako regulator stresu oksydacyjnego [36, 38, 62, 63]. Ostatnie badania in vitro wykazały, że UMOD hamuje czynność monocytów, hemaglutynację wirusa i proliferację komórek T zależną od antygeny [64]. Bierze udział w regulacji chemotaksji, fagocytozy i apoptozy, pozytywnie wpływa na migrację przelnablonkową neutrofilów (poprzez specyficzne receptory na powierzchni komórki) [64, 65].

Badania sugerują, że UMOD bierze udział w ochronie dróg moczowych przed infekcjami i tworzeniem kamieni [66–68], w regulacji transportu soli, w uszkodzeniu nerek i odporności wrodzonej [41, 69–71]. Rzadkie mutacje zmiany sensu w genie UMOD są najczęstszą przyczyną autosomalnej dominującej choroby kanalikowo-śródmiąższowej nerek, charakteryzującej się uszkodzeniem kanalików i rozwojem zwłóknienia śródmiąższowego oraz brakiem uszkodzenia kłębuszków nerkowych, z rozwojem niewydolności nerek. Mechanizm uszkodzenia i rozwoju zwłóknienia jest związany z akumulacją wewnątrzkomórkowych agregatów zmutowanego UMOD w grube ramię wstępujące pętli Henlego [33, 36, 40, 72–76].

W świetle kanalików UMOD tworzy nici o wysokiej masie cząsteczkowej, które są częścią cylindrów hialinowych. UMOD jest podatny na zwiększoną glikację (do 30–40 % swojej masy cząsteczkowej). Zmiany strukturalne i funkcjonalne białka mogą powodować choroby nerek i dróg moczowych. Zmiana profilu glikozylacji UMOD czyni go potencjalnym biomarkerem zdrowia nerek [36, 77–80]. Poziomy UMOD w moczu i surowicy odzwierciedlają liczbę nienaruszonych nefronów [38].

Białko Klotho. Profesor Makoto Kuro-O wraz z grupą naukowców odkrył w 1997 roku gen Klotho, który spowalnia starzenie się. Został nazwany na cześć bogini starożytnej mitologii greckiej, która zakreśliła nić życia. Rok później Y. Matsumura i in. na chromosomie 13q12 u ludzi zidentyfikowano gen α -Klotho [15, 81, 82].

Badania wykazały, że wymodelowany nadekspresja genu Klotho hamuje fenotypowe objawy starzenia i wydłuża oczekiwaną długość życia. Gen Klotho jest jednym z genów „przeciwstarzeniowych” [82, 83].

Później odkryto, że białko Klotho ma trzy izoformy α , β i γ [84, 85]. Chromosom 4 zawiera niekompletną kopię genu Klotho o podobnej sekwencji nukleotydowej zwanej β -Klotho [82].

Gen β -Klotho koduje jednoprzeciściowe białko transbłonowe, które jest wyrażane głównie w trzustce, białej tkance tłuszczowej i wątrobie i jest zaangażowane w regulację syntezy kwasów żółciowych z czynnikiem wzrostu fibroblastów (FGF) [82]. γ -Klotho (clotho/laktaza-florizyna) to białko po-

dobne do laktozy występujące w nerkach, brunatnej tkance tłuszczowej i strukturach oka. Funkcja białka γ -Klotho jest nadal niejasna [85, 86].

Gen Klotho ulega ekspresji głównie w dystalnych kanalikach krętych nerek i komórkach nabłonka spłotu naczyniowego mózgu. Gen ten jest określany w innych narządach, ale w niskich stężeniach [15].

Komórki z ekspresją genu Klotho: nabłonek kanalików dystalnych nerek, komórki nabłonka spłotu naczyniowego, a także komórki przysadki, okrężnicy i jelita cienkiego, przytarczyc trzustki, łożysko, serce, aorta, pęcherza moczowego, prostaty, mięśni szkieletowych, jajnika i jądra [15, 82].

Gen Klotho ma 5 eksonów, 4 introny i koduje białko Klotho, które ma dwie formy, wydzielniczą i transbłonową [82, 87]. Dwa transkrypty powstają w wyniku alternatywnego splicingu RNA, który koduje wydzielniczą i błonową formę białka Klotho [15].

Błonna forma białka Klotho ma domeny transbłonowe, wewnątrzkomórkowe i zewnątrzkomórkowe. Metaloproteinazy macierzy z rodziny ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase) rozszczepiają 10 i 17 domen zewnątrzkomórkowych, które wchodzi do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Jest to rozpuszczalna forma białka Klotho [15].

Gen Klotho koduje peptyd transbłonowy Klotho, który jest niezbędnym koreceptorem dla FGF-23, hormonu niezbędnego do regulacji parathormonu, fosforu i witaminy D [83, 88]. Poprzez stymulację wydalania fosforanów przez nerki i redukcję dihydroksywitaminy D₃ w surowicy, Klotho indukuje ujemny bilans fosforanowy [84, 89, 90].

Istnieje 3 członków rodziny Klotho: białka transbłonowe o różnej długości. Rozpuszczalne formy Klotho można otrzymać przez proteolityczne rozszczepienie formy przezbłonowej przez β -sekreazy [91].

U ludzi postać transbłonowa białka Klotho znajduje się w błonie komórkowej i aparacie Golgiego, składa się z 1012 aminokwasów, ma masę cząsteczkową ~ 130 kDa i obejmuje 3 domeny: domenę zewnątrzkomórkową i domenę transbłonową z krótką domeną cytoplazmatyczną przy C-końcu i ma sekwencję sygnałową na N-końcu [82, 91]. Domena zewnątrzkomórkowa ma dwa regiony wewnętrznych powtórzeń (KL1 i KL2) homologicznych sekwencji β -glukozydazy o koïncydencji sekwencji od 20 do 40 %, krótka domena wewnątrzkomórkowa ma długość 10 aminokwasów [82, 91].

Zasugerowano, że miejsce zaangażowane w rozszczepianie przezbłonowe znajduje się pomiędzy miejscami KL1 i KL2. U ludzi dominuje sekrecyjna forma białka, która składa

się z 549 aminokwasów. Forma wydzielnicza jest krążącym czynnikiem humoralnym [82] (patrz rys. 2).

Badania wykazały, że u osób dorosłych w wieku 20 lat i starszych stężenie białka Klotho w surowicy wahało się od 239 do 1266 pg/ml [15].

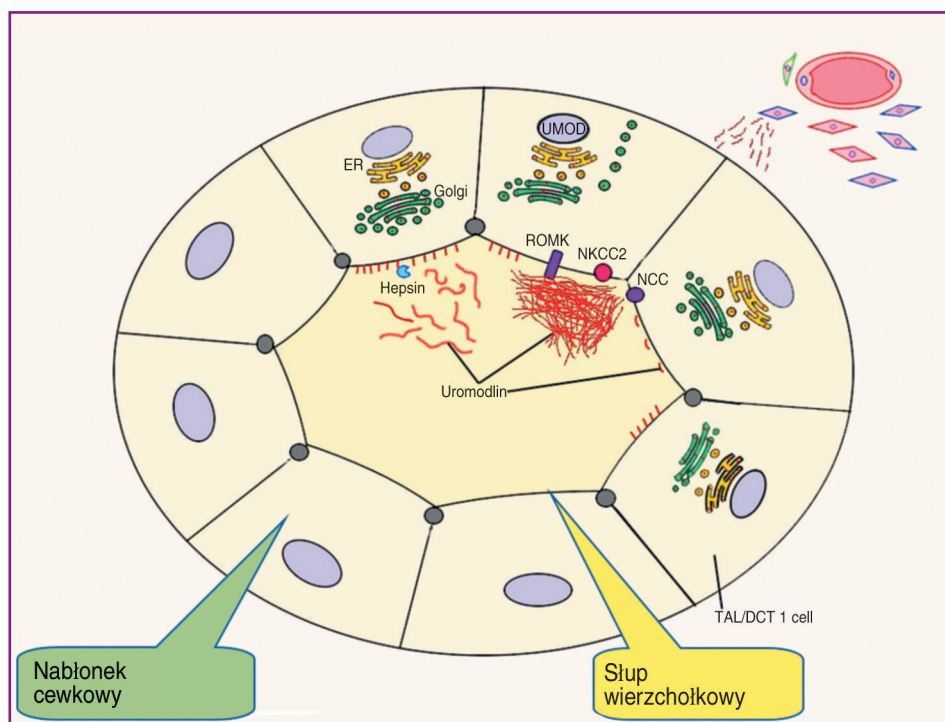
Sugerowano, że białko Klotho hamuje starzenie się poprzez hamowanie szlaku sygnałowego wewnątrzkomórkowego insulina/insulinopodobny czynnik wzrostu 1. Redukcja stresu oksydacyjnego wraz ze wzrostem poziomu białka Klotho, ze względu na hamowanie szlaku p53/p21, jest mechanizmem spowalniającym starzenie się i onkogenezę [15, 92, 93].

Istnieje kilka potencjalnych mechanizmów, które przyczyniają się do działania przeciwwłóknieniowego Klotho w CKD, takich jak hamowanie wewnątrzkomórkowej sygnalizacji Wnt, FGF23 i transformujący czynnik wzrostu (TGF- β) [5, 11, 94–97].

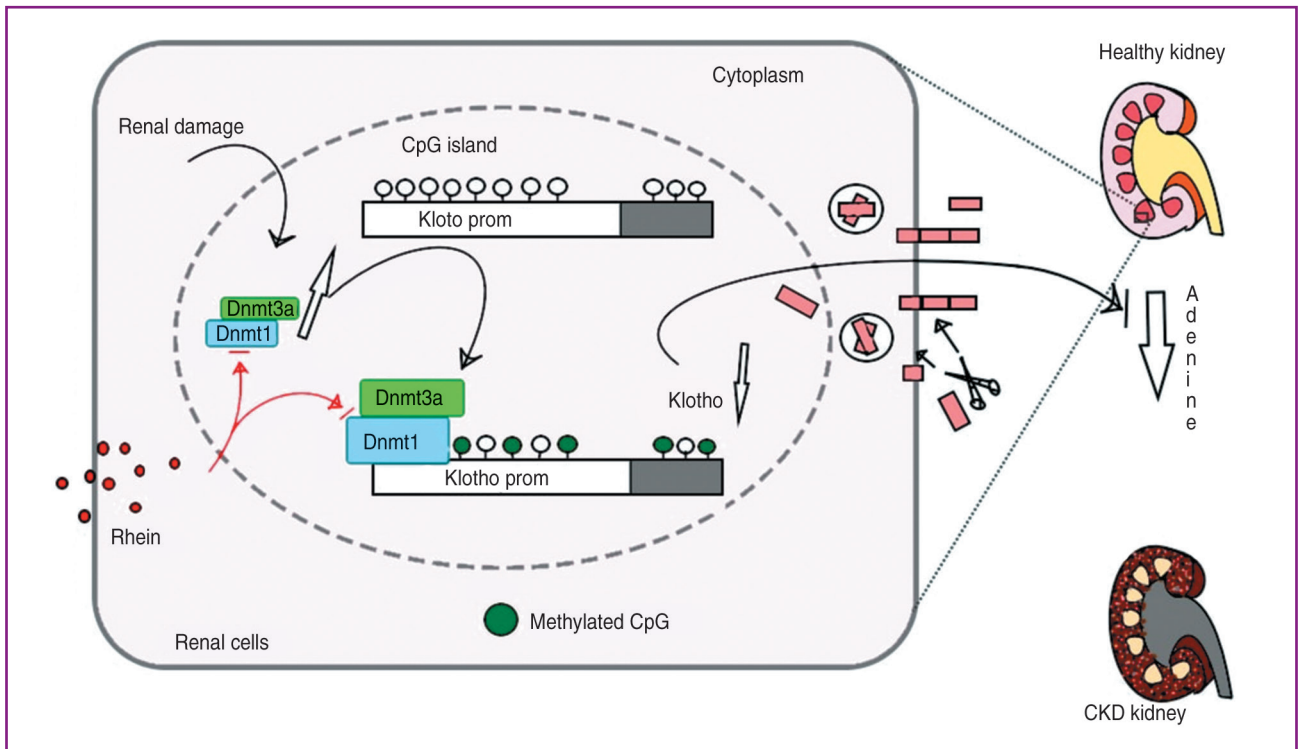
Największą jego ekspresję obserwuje się w dystalnych kanalikach nerek [88]. Poziomy krążącego Klotho (rozpuszczalny α -Klotho) są spowodowane zewnątrzkomórkową domeną białka Klotho i uważa się, że jest zastępczym markerem ekspresji Klotho w nerkach i funkcjonalnej liczby nefronów [83, 88].

Rozpuszczalny Klotho wpływa na funkcję śródbłónka, stres oksydacyjny, starzenie się i apoptozę komórek [88]. U pacjentów z PChN, chorobą wieńcową i cukrzycą zgłaszano zmniejszoną ekspresję genu Klotho i wydzielanie białka Klotho [82]. Poziom białka serwatkowego Klotho spada wraz z wiekiem [15].

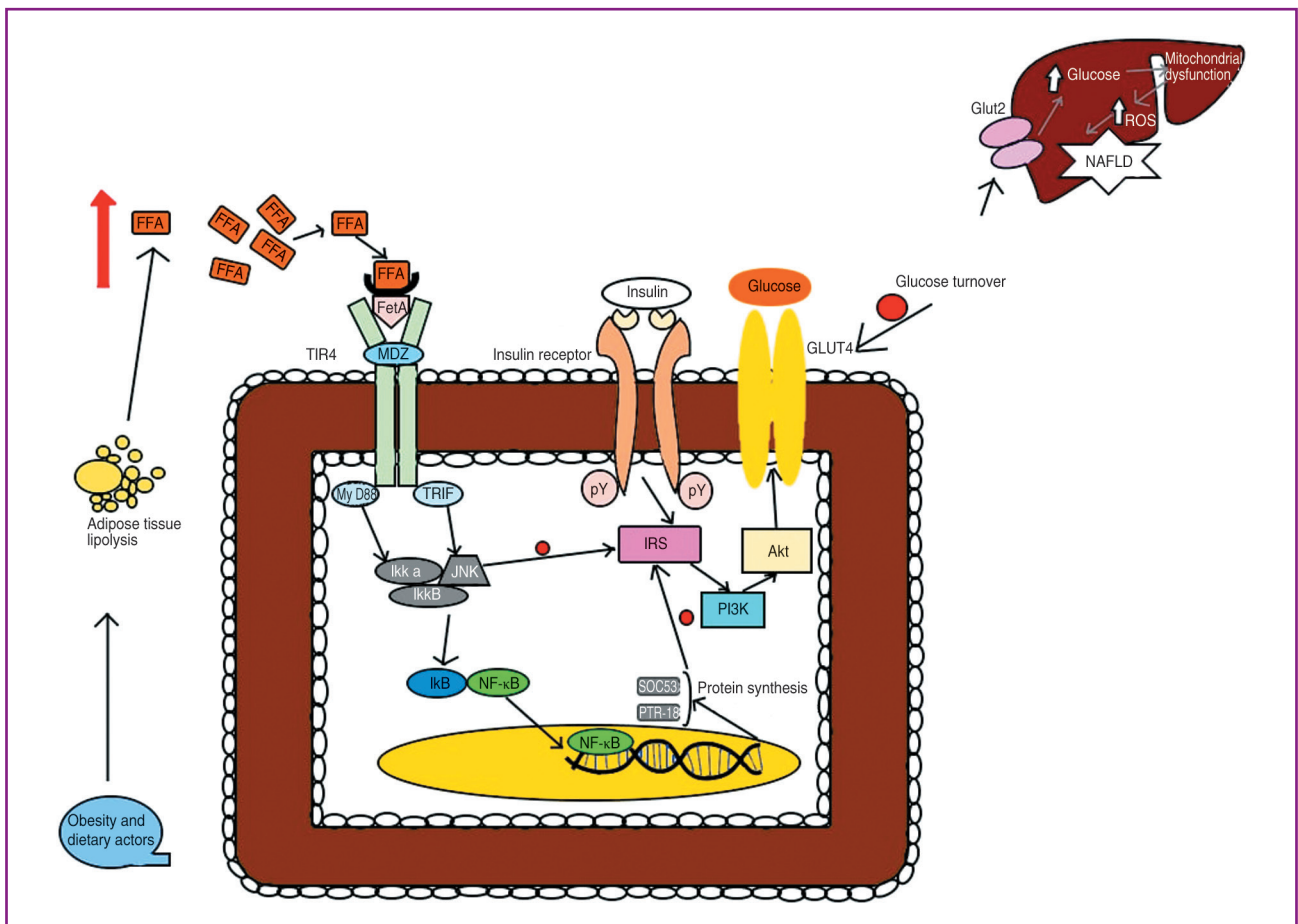
FtA. Pedersen po raz pierwszy opisał FtA w 1944 roku i nadał mu nazwę od łacińskiego słowa fetus ze względu na jego wysoką zawartość w płodowej surowicy cielenicy [98]. Później w 1961 Schmidt, Heremans i Burgess odkryli wielofunkcyjną fosforylowaną glikoproteinę (znaną



Rysunek 1



Rysunek 2



Rysunek 3

również jako Alpha-2-Geremans-Schmid) [99–102]. Jest to białko składające się z długiego łańcucha A (282 aminokwasy) i krótkiego łańcucha B (27 aminokwasów) połączonych krótkim łańcuchem 40 aminokwasów i ważącym od 52 do 60 kDa [99, 101–103].

Podczas rozwoju płodowego ekspresja FtA jest wykrywana we wszystkich głównych narządach i splocie naczyniowym [98, 99]. W surowicy stężenie FtA waha się od 0,4 do 1,0 g/l [98, 100]. FtA jest syntetyzowany głównie (> 95 %) w wątrobie (tzw. hepatokin), może być syntetyzowany w nerkach, gromadzi się w dużych ilościach w zwapniałych kościach, krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym [98, 99, 103].

FtA ma wpływ na homeostazę energetyczną, wzrost komórek, adipocyty i stan zapalny (może być białkiem ostrej fazy zarówno dodatnim, jak i ujemnym), oddziałuje z receptorem insuliny poprzez hamowanie jego kinazy tyrozynowej [99, 100, 104–113]. Jest pośrednim regulatorem stanu zapalnego, zwapnienia, polaryzacji makrofagów i zwłóknienia w tkankach [98, 108, 114–119].

Pod koniec lat 70. LeBreton i współpracownicy odkryli, że FtA jest jednym z głównych białek negatywnych w ostrej fazie. Pojawienie się krótkich izoform czynnika transkrypcyjnego C/EBP, które nie mogą utrzymać podstawowej aktywności promotora wątrobowego w porównaniu z długimi izoformami C/EBP, które dominują w hepatocytach w spoczynku [98].

Zajmuje ważne miejsce w prewencji litogenezy nerek i choroby wieńcowej poprzez hamowanie nadmiernej mineralizacji [99, 120–124]. FtA dzięki swojej zdolności do hamowania apoptozy i nasilania fagocytozy reszt apoptotycznych zmniejsza stres mineralizacyjny [98, 125–128].

FtA jest również białkiem transportowym dla fosforanów i wapnia, które odgrywa ważną rolę w mineralizacji kości, poprzez łączenie małych klastrów fosforanów i wapnia, zapobiegając w ten sposób ich wzrostowi, agregacji i wytrącanie minerałów, zapobiegając wchłanianiu przez komórki tych rozpuszczalnych koloidów białkowo-mineralnych które są znane jako cząstki kalcyproteinowe (składające się z monomerów kalcyproteinowych) [98, 104, 105, 129–133].

Miejsce wiązania minerału w FtA znajduje się w N-końcowej domenie cystatynowej CY1 [98]. Małe kompleksy fosforanu wapnia (klastry Posnera) są lepszym ligandem FtA niż wapń jonowy [98]. Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały bezpośredni wpływ podwyższonego poziomu fosforanów na funkcję śródbłonna [134].

Dla nasyconych kwasów tłuszczowych FtA jest białkiem adaptorowym (ligandem endogennym), za pomocą którego aktywują receptor Toll-podobny 4 [105, 108]. FtA odgrywa ważną rolę w wiązaniu minerałów, lektyn (w tym galektyny-3) [108, 135–137] i lipidów, bierze udział w hamowaniu transmisji sygnału β -czynnika wzrostu i antonizacji receptorów insuliny [98, 108, 138]. FtA jest niezbędnym kofaktorem w hamowaniu ekspresji prozapalnej cytokiny, czynnika martwicy nowotworu wraz ze spermidyną, aktywując akumulację triacyloglicerolu i NF- κ B [98, 108] (patrz rys. 3).

FtA, jak również Fetuina-B, która jest bogata w histydyne, kininogen i glikoproteinę, należy do rodziny cystatyn typu 3, która jest inhibitorem peptydazy cysteinowej [98]. Do tej pory nie zidentyfikowano żadnej specyficznej docelowej peptydazy dla FtA [98].

FtA podlega istotnym modyfikacjom potranslacyjnym, które obejmują obróbkę proteolityczną od jednołańcuchowego prekursora do krążącego kompleksu dwułańcuchowego białka, N- i O-glikozylację, zasarczenie i fosforylację treoniny i seryny, co wpływa na jego aktywność i stabilność [98, 101].

Wnioski

Są istotne jest wczesne rozpoznanie PChN, identyfikacja pacjentów, u których może dojść do schyłkowej niewydolności nerek. Wskaźniki, w tym kreatynina, szacowany GFR i białkomocz, nie w pełni odpowiadają potrzebom klinicznym. Dlatego potrzebne są nowe biomarkery do oceny progresji PChN. I nie jeden biomarker, ale połączenie różnych biomarkerów. Tak więc, jak widzimy, markery uszkodzenia nerek takie jak UMOD, białko Klotho, FtA są dziś istotne i to nie tylko dla wczesnej diagnozy, mogą być podstawą do opracowania nowych leków w nefrologii do leczenia pacjentów z PChN, w tym, i nefropatia cukrzycowa. Te biomarkery charakteryzują się wykrywaniem wczesnych uszkodzeń i lokalizacją uszkodzeń. To pozwala nam ocenić dalszą progresję PChN, nasilenie i śmiertelność [140].

References

1. Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease. 2021 Sep 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
2. Mizdrak M, Kumri M, Kurir TT, Bo J. Emerging Biomarkers for Early Detection of Chronic Kidney Disease. *J Pers Med*. 2022 Mar 31;12(4):548. doi: 10.3390/jpm12040548.
3. Catanese L, Siwy J, Mavrogeorgis E, et al. A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Proteomes*. 2021 Jul 13;9(3):32. doi: 10.3390/proteomes9030032.
4. Kovalenko VM, editor. Internal Medicine. Textbook for students of institutions of higher medical education of III-IV level of accreditation and doctors of postgraduate education based on the recommendations of evidence-based medicine. Kyiv: Morion; 2019. 960 p.
5. Yuan Q, Ren Q, Li L, 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.
6. Yin T, Chen Y, Tang L, Yuan H, Zeng X, Fu P. Relationship between modifiable lifestyle factors and chronic kidney disease: a bibliometric analysis of top-cited publications from 2011 to 2020. *BMC Nephrol*. 2022 Mar 25;23(1):120. doi: 10.1186/s12882-022-02745-3.
7. Petra E, Siwy J, Vlahou A, Jankowski J. Urine peptidome in combination with transcriptomics analysis highlights MMP7, MMP14 and PCSK5 for further investigation in chronic kidney disease. *PLoS One*. 2022 Jan 19;17(1):e0262667. doi: 10.1371/journal.pone.0262667.
8. Šalamon Š, Bevc S, Ekart R, Hojs R, Potočnik U. Polymorphism in the GATM Locus Associated with Dialysis-Independent Chronic Kidney Disease but Not Dialysis-Dependent Kidney Failure. *Genes (Basel)*. 2021 May 28;12(6):834. doi: 10.3390/genes12060834.
9. B dzichowska A, Jobs K, Kloc M, Bujnowska A, Kalicki B. The Assessment of the Usefulness of Selected Markers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Children. *Biomark Insights*. 2021 Apr 20;16:11772719211011173. doi: 10.1177/11772719211011173.

10. Gan Y, Zhao M, Feng J. Association of fetuin-A levels and left ventricular diastolic dysfunction in patients on haemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2021 Aug;53(8):1689-1694. doi: 10.1007/s11255-021-02796-9.
11. Panizo S, Martinez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Consequences. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 2;22(1):408. doi: 10.3390/ijms22010408.
12. Ludes PO, de Roquetaillade C, Chousterman BG, Pottecher J, Mebazaa A. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Septic Acute Kidney Injury, From Injury to Recovery. *Front Immunol*. 2021 Mar 1;12:606622. doi: 10.3389/fimmu.2021.606622.
13. Lavainne F, Guillot P, Figueres L. Chronic kidney disease - Mineral bone disorders: Physiopathology and guidelines. *Rev Med Interne*. 2022 Apr;43(4):225-232. French. doi: 10.1016/j.revmed.2022.01.009.
14. Goyal R, Jialal I. Hyperphosphatemia. 2021 Sep 28. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan--.
15. Tomo S, Birdi A, Yadav D, Chaturvedi M, Sharma P. Klotho: A Possible Role in the Pathophysiology of Nephrotic Syndrome. *EJIFCC*. 2022 Apr 11;33(1):3-10.
16. Turek M, Stpniewska J, Różański J. The Multifactorial Pathogenesis of Calciphylaxis: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2021 Jun 7;22:e930026. doi: 10.12659/AJCR.930026.
17. Nseir V, Bradauskaite G, Pedroza M, Minimo C, Zaki R, Chewaproug D. A Rare Case of Calciphylaxis in an Orthotopic Liver Transplant Recipient with Acute Kidney Injury. *Exp Clin Transplant*. 2021 Apr;19(4):382-385. doi: 10.6002/ect.2017.0123.
18. Whitehead M, Shanahan CM. Circulating uromodulin: a cytokine trap for osteoinductive inflammatory mediators in chronic kidney disease? *Cardiovasc Res*. 2021 Feb 22;117(3):651-652. doi: 10.1093/cvr/cvaa348.
19. Correll VL, Otto JJ, Risi CM, et al. Optimization of small extracellular vesicle isolation from expressed prostatic secretions in urine for in-depth proteomic analysis. *J Extracell Vesicles*. 2022 Feb;11(2):e12184. doi: 10.1002/jev2.12184.
20. Tran AC, Melchinger H, Weinstein J, et al. Urine testing to differentiate glomerular from tubulointerstitial diseases on kidney biopsy. *Pract Lab Med*. 2022 Apr 6;30:e00271. doi: 10.1016/j.plabm.2022.e00271.
21. Wen Y, Parikh CR. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Aug;58(5):354-368. doi: 10.1080/10408363.2021.1879000.
22. Ix JH, Shlipak MG. The Promise of Tubule Biomarkers in Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021 Nov;78(5):719-727. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.026.
23. Puthumana J, Thiessen-Philbrook H, Xu L, et al. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. *J Clin Invest*. 2021 Feb 1;131(3):e139927. doi: 10.1172/JCI139927.
24. You R, Zheng H, Xu L, et al. Decreased urinary uromodulin is potentially associated with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care*. 2021 Nov 15;9(1):70. doi: 10.1186/s40560-021-00584-2.
25. Chang C, Obeid W, Thiessen-Philbrook H, Parikh CR. Sample Processing and Stability for Urine Biomarker Studies. *J Appl Lab Med*. 2021 Nov 1;6(6):1628-1634. doi: 10.1093/jalm/jfab082.
26. Obert LA, Elmore SA, Ennulat D, Frazier KS. A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies. *Toxicol Pathol*. 2021 Jul;49(5):996-1023. doi: 10.1177/0192623320985045.
27. Rudnicki M, Siwy J, Wendt R, et al; PERSTIGAN working group. Urine proteomics for prediction of disease progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Dec 31;37(1):42-52. doi: 10.1093/ndt/gfaa307.
28. Mukhin N, Konoplev G, Oseev A, et al. Label-Free Protein Detection by Micro-Acoustic Biosensor Coupled with Electrical Field Sorting. Theoretical Study in Urine Models. *Sensors (Basel)*. 2021 Apr 6;21(7):2555. doi: 10.3390/s21072555.
29. Ascher SB, Scherzer R, Estrella MM, et al; SPRINT research group. Kidney tubule health, mineral metabolism, and adverse events in persons with CKD in SPRINT. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Sep 2;gfab255. doi: 10.1093/ndt/gfab255.
30. Bullen AL, Katz R, Jotwani V, et al. Biomarkers of Kidney Tubule Health, CKD Progression, and Acute Kidney Injury in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Participants. *Am J Kidney Dis*. 2021 Sep;78(3):361-368.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.01.021.
31. van Duijl TT, Ruhaak LR, Smit NPM, et al. Development and Provisional Validation of a Multiplex LC-MRM-MS Test for Timely Kidney Injury Detection in Urine. *J Proteome Res*. 2021 Dec 3;20(12):5304-5314. doi: 10.1021/acs.jproteome.1c00532.
32. You R, Chen L, Xu L, et al. High Level of Uromodulin Increases the Risk of Hypertension: A Mendelian Randomization Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 1;8:736001. doi: 10.3389/fcvm.2021.736001.
33. Joseph CB, Mariniello M, Yoshifuji A, et al. Meta-GWAS Reveals Novel Genetic Variants Associated with Urinary Excretion of Uromodulin. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Mar;33(3):511-529. doi: 10.1681/ASN.2021040491.
34. Holzmänn-Littig C, Renders L, Steubl D. Uromodulin - a new marker of kidney function? *Clin Nephrol*. 2021 Jun;95(6):347-349. doi: 10.5414/CN110303.
35. Wang J, Liu L, He K, Gao B, Wang F, Zhao M, Zhang L, On Behalf Of The Chinese Cohort Study Of Chronic Kidney Disease C-Stride. UMOD Polymorphisms Associated with Kidney Function, Serum Uromodulin and Risk of Mortality among Patients with Chronic Kidney Disease, Results from the C-STRIDE Study. *Genes (Basel)*. 2021 Oct 23;12(11):1687. doi: 10.3390/genes12111687.
36. Denova LD. Uromodulin as a potential candidate marker for predicting the course of chronic kidney disease. *Pocki*. 2021;10(4):237-243. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247898.
37. Franceschini N, Le TH. Urine Uromodulin and Genetics of its Variation. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Mar;33(3):461-462. doi: 10.1681/ASN.2022010027.
38. 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.
39. Then C, Herder C, Then H, et al. Serum uromodulin is inversely associated with biomarkers of subclinical inflammation in the population-based KORA F4 study. *Clin Kidney J*. 2020 Sep 6;14(6):1618-1625. doi: 10.1093/ckj/sfaa165.
40. Then C, Then HL, Lechner A, et al. Serum uromodulin and decline of kidney function in older participants of the population-based KORA F4/FF4 study. *Clin Kidney J*. 2020 May 1;14(1):205-211. doi: 10.1093/ckj/sfaa032.

41. Mary S, Boder P, Rossitto G, et al. Salt loading decreases urinary excretion and increases intracellular accumulation of uromodulin in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)*. 2021 Dec 22;135(24):2749–2761. doi: 10.1042/CS20211017.
42. Alesutan I, Luong TTD, Schelski N, et al. Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signalling. *Cardiovasc Res*. 2021 Feb 22;117(3):930–941. doi: 10.1093/cvr/cvaa081.
43. Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, et al. Uromodulin, Salt, and 24-Hour Blood Pressure in the General Population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 May 8;16(5):787–789. doi: 10.2215/CJN.11230720.
44. Li S, Wang L, Sun S, Wu Q. Hepsin: a multifunctional transmembrane serine protease in pathobiology. *FEBS J*. 2021 Sep;288(18):5252–5264. doi: 10.1111/febs.15663.
45. Nanamatsu A, Mori T, Ando F, et al. Vasopressin Induces Urinary Uromodulin Secretion By Activating PKA (Protein Kinase A). *Hypertension*. 2021 Jun;77(6):1953–1963. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17127.
46. Turner M, Staplin N. UMOD-ulating CKD risk: untangling the relationship between urinary uromodulin, blood pressure, and kidney disease. *Kidney Int*. 2021 Dec;100(6):1168–1170. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.019.
47. Singh G, Gohh R, Clark D, et al. Vignette-Based Reflections to Inform Genetic Testing Policies in Living Kidney Donors. *Genes (Basel)*. 2022 Mar 26;13(4):592. doi: 10.3390/genes13040592.
48. Shen F, Liu M, Pei F, Yu L, Yang X. Role of uromodulin and complement activation in the progression of kidney disease. *Oncol Lett*. 2021 Dec;22(6):829. doi: 10.3892/ol.2021.13090.
49. Yu L, Pei F, Sun Q, et al. Uromodulin aggravates renal tubulointerstitial injury through activation of the complement pathway in rats. *J Cell Physiol*. 2021 Jul;236(7):5012–5021. doi: 10.1002/jcp.30208.
50. Bai L, Xie Q, Xia M, et al. The importance of sialic acid, pH and ion concentration on the interaction of uromodulin and complement factor H. *J Cell Mol Med*. 2021 May;25(9):4316–4325. doi: 10.1111/jcmm.16492.
51. Stsiapanava A, Xu C, Nishio S, et al. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesion FimH. *Nat Struct Mol Biol*. 2022 Mar;29(3):190–193. doi: 10.1038/s41594-022-00729-3.
52. Micanovic R, LaFavers KA, Patidar KR, et al. The kidney releases a nonpolymerizing form of uromodulin in the urine and circulation that retains the external hydrophobic patch domain. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2022 Apr 1;322(4):F403–F418. doi: 10.1152/ajprenal.00322.2021.
53. Abdelsalam M, Motawea M, Kyrillos F, Abdel-Razik A, Zaki MES, Abdel-Wahab A. Study of Uromodulin Gene Polymorphism in Egyptian Patients with End-Stage Renal Disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2021 Jan–Feb;32(1):157–162. doi: 10.4103/1319-2442.318517.
54. Mansour SG, Liu C, Jia Y, et al. Uromodulin to Osteopontin Ratio in Deceased Donor Urine Is Associated With Kidney Graft Outcomes. *Transplantation*. 2021 Apr 1;105(4):876–885. doi: 10.1097/TP.0000000000003299.
55. Usui R, Ogawa T, Takahashi H, et al. Serum uromodulin is a novel renal function marker in the Japanese population. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Jan;25(1):28–36. doi: 10.1007/s10157-020-01964-y.
56. Ponte B, Sadler MC, Olinger E, et al. Mendelian randomization to assess causality between uromodulin, blood pressure and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021 Dec;100(6):1282–1291. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.032.
57. Enko D, Meinitzer A, Scherberich JE, et al. Individual uromodulin serum concentration is independent of glomerular filtration rate in healthy kidney donors. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Oct 13;59(3):563–570. doi: 10.1515/cclm-2020-0894.
58. Cansever HN, Sari F, Cevikol C, Cetinkaya R, Sleymanlar G, Ersoy F. Serum uromodulin levels, MR imaging findings, and their relationship with eGFR-based CKD staging in ADPKD patients. *Int Urol Nephrol*. 2021 Jul;53(7):1383–1389. doi: 10.1007/s11255-020-02730-5.
59. Jie C, Yi-Ying Y, Miao C. Correlation of serum uromodulin levels with renal fibrosis and renal function progression in patients with CKD. *Pak J Pharm Sci*. 2021 Nov;34(6(Special)):2417–2422.
60. Yazdani B, Delgado GE, Scharnagl H, et al. Combined Use of Serum Uromodulin and eGFR to Estimate Mortality Risk. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 8;8:723546. doi: 10.3389/fmed.2021.723546.
61. Then C, Herder C, Thorand B, et al; KORA-Study Group. Association of serum uromodulin with adipokines in dependence of type 2 diabetes. *Cytokine*. 2022 Feb;150:155786. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155786.
62. LaFavers K. Disruption of Kidney-Immune System Crosstalk in Sepsis with Acute Kidney Injury: Lessons Learned from Animal Models and Their Application to Human Health. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 1;23(3):1702. doi: 10.3390/ijms23031702.
63. Jain RB, Ducatman A. Associations between the concentrations of α -klotho and selected perfluoroalkyl substances in the presence of eGFR based kidney function and albuminuria: Data for US adults aged 40–79 years. *Sci Total Environ*. 2022 May 17:155994. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.155994.
64. Močnik M, Marčun Varda N. Current Knowledge of Selected Cardiovascular Biomarkers in Pediatrics: Kidney Injury Molecule-1, Salusin- α and - β , Uromodulin, and Adropin. *Children (Basel)*. 2022 Jan 13;9(1):102. doi: 10.3390/children9010102.
65. Ray SK, Masarkar N, Mukherjee S. Implications of Klotho Protein for Managing Kidney Disease - an Emerging Role in Therapeutics and Molecular Medicine. *Curr Mol Med*. 2021;21(6):484–494. doi: 10.2174/1566524020666201120143313.
66. Noonin C, Peerapen P, Yoodee S, Kapincharanon C, Kanlaya R, Thongboonkerd V. Systematic analysis of modulating activities of native human urinary Tamm-Horsfall protein on calcium oxalate crystallization, growth, aggregation, crystal-cell adhesion and invasion through extracellular matrix. *Chem Biol Interact*. 2022 Apr 25;357:109879. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109879.
67. Hasan FT, Mohey MA. Association of genetic polymorphism and expression of UMOD gene and chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2021;74(9 cz 2):2297–2300.
68. Yang Y, Hong S, Li C, et al S. Proteomic analysis reveals some common proteins in the kidney stone matrix. *PeerJ*. 2021 Jul 27;9:e11872. doi: 10.7717/peerj.11872.
69. Wang Y, Du MF, Yao S, et al. Associations of Serum Uromodulin and Its Genetic Variants With Blood Pressure and Hypertension in Chinese Adults. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 17;8:710023. doi: 10.3389/fcvm.2021.710023.
70. Du MF, Yao S, Zou T, et al. Associations of plasma uromodulin and genetic variants with blood pressure responses to dietary salt interventions. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021 Oct;23(10):1897–1906. doi: 10.1111/jch.14347.

71. Boder P, Mary S, Mark PB, et al. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J Hypertens*. 2021 Aug 1;39(8):1490-1504. doi: 10.1097/HJH.0000000000002861.
72. Utami SB, Endo R, Hamada T, et al. Hsp70 promotes maturation of uromodulin mutants that cause familial juvenile hyperuricemic nephropathy and suppresses cellular damage. *Clin Exp Nephrol*. 2022 Jun;26(6):522-529. doi: 10.1007/s10157-022-02196-y.
73. Shamam YM, Hashmi MF. Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease. 2022 Apr 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—.
74. Bleyer AJ, Wolf MT, Kidd KO, Zivna M, Kmoch S. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: more than just HNF1. *Pediatr Nephrol*. 2022 May;37(5):933-946. doi: 10.1007/s00467-021-05118-4.
75. Wang D, Qiu Y, Fan J, et al. Upregulation of C/EBP Homologous Protein induced by ER Stress Mediates Epithelial to Myofibroblast Transformation in ADTKD-UMOD. *Int J Med Sci*. 2022 Jan 24;19(2):364-376. doi: 10.7150/ijms.65036.
76. Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annu Rev Physiol*. 2021 Feb 10;83:477-501. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-092817.
77. Li Y, Cheng Y, Consolato F, et al. Genome-wide studies reveal factors associated with circulating uromodulin and its relations with complex diseases. *JCI Insight*. 2022 Apr 21:e157035. doi: 10.1172/jci.insight.157035.
78. Beenken A, Al-Awqati Q. Uromodulin fights UTI with sugars. *Kidney Int*. 2021 May;99(5):1057-1059. doi: 10.1016/j.kint.2020.12.035.
79. Li H, Kostel SA, DiMartino SE, Hashemi Gheinani A, Froehlich JW, Lee RS. Uromodulin Isolation and Its N-Glycosylation Analysis by NanoLC-MS/MS. *J Proteome Res*. 2021 May 7;20(5):2662-2672. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c01053.
80. Patabandige MW, Go EP, Desaire H. Clinically Viable Assay for Monitoring Uromodulin Glycosylation. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2021 Feb 3;32(2):436-443. doi: 10.1021/jasms.0c00317.
81. Liu Q, Li S, Yu L, Yin X, Liu X, Ye J, Lu G. CCL5 Suppresses Klotho Expression via p-STAT3/DNA Methyltransferase 1-Mediated Promoter Hypermethylation. *Front Physiol*. 2022 Mar 1;13:856088. doi: 10.3389/fphys.2022.856088.
82. Gupta M, Orozco G, Rao M, Gedaly R, Malluche HH, Neyra JA. The Role of Alterations in Alpha-Klotho and FGF-23 in Kidney Transplantation and Kidney Donation. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May 6;9:803016. doi: 10.3389/fmed.2022.803016.
83. Wu SE, Chen WL. Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1520-1529. doi: 10.1080/07853890.2022.2077428.
84. Jin D, Jia M, Xie Y, Lin L, Qiu H, Lu G. Impact of klotho on the expression of SRGAP2a in podocytes in diabetic nephropathy. *BMC Nephrol*. 2022 Apr 18;23(1):151. doi: 10.1186/s12882-022-02765-z.
85. Kale A, Sankrityayan H, Anders HJ, Gaikwad AB. Klotho in kidney diseases: A crosstalk between the renin-angiotensin system and endoplasmic reticulum stress. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Nov 26:gfab340. doi: 10.1093/ndt/gfab340.
86. Nesterova AA, Glinka EYu, Tyurenkov IN, Perfilova VN. Protein Klotho — universal regulator of physiological processes in the organism. *Successes of physiological sciences*. 2020;51;(2):88-104. doi: 10.31857/S0301179820020083.
87. Li S, Kong J, Yu L, Liu Q. Abnormally decreased renal Klotho is linked to endoplasmic reticulum-associated degradation in mice. *Int J Med Sci*. 2022 Jan 9;19(2):321-330. doi: 10.7150/ijms.68137.
88. Ciardullo S, Perseghin G. Soluble α -Klotho levels, glycemic control and renal function in US adults with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2022 Jun;59(6):803-809. doi: 10.1007/s00592-022-01865-4.
89. Hu MC, Moe OW. Phosphate and Cellular Senescence. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1362:55-72. doi: 10.1007/978-3-030-91623-7_7.
90. Du C, Wang X, Wu Y, et al. Renal Klotho and inorganic phosphate are extrinsic factors that antagonistically regulate hematopoietic stem cell maintenance. *Cell Rep*. 2022 Feb 15;38(7):110392. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110392.
91. Buchanan S, Combet E, Stenvinkel P, Shiels PG. Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug 27;11:560. doi: 10.3389/fendo.2020.00560.
92. Zhao M, Murakami S, Matsumaru D, Kawachi T, Nabeshima YI, Motohashi H. NRF2 pathway activation attenuates ageing-related renal phenotypes due to α -klotho deficiency. *J Biochem*. 2022 May 11;171(5):579-589. doi: 10.1093/jb/mvac014.
93. Lehtihet M, Stephanou C, Börjesson A, Bhuiyan H, Pohanka A, Ekström L. Studies of IGF-I and Klotho Protein in Relation to Anabolic-Androgenic Steroid and Growth Hormone Administrations. *Front Sports Act Living*. 2022 Mar 31;4:829940. doi: 10.3389/fspor.2022.829940.
94. Desbiens LC, Sidibé A, Ung RV, Mac-Way F. FGF23-Klotho Axis and Fractures in Patients Without and With Early CKD: A Case-Cohort Analysis of CARTaGENE. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 May 17;107(6):e2502-e2512. doi: 10.1210/clinem/dgac071.
95. Wu Q, Fan W, Zhong X, Zhang L, Niu J, Gu Y. Klotho/FGF23 and Wnt in SHPT associated with CKD via regulating miR-29a. *Am J Transl Res*. 2022 Feb 15;14(2):876-887.
96. Isakova T, Yanucil C, Faul C. A Klotho-Derived Peptide as a Possible Novel Drug to Prevent Kidney Fibrosis. *Am J Kidney Dis*. 2022 Apr 22:S0272-6386(22)00620-5. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.03.006.
97. Vali o-Rivas L, Cuarental L, Ceballos MI, et al. Growth differentiation factor-15 preserves Klotho expression in acute kidney injury and kidney fibrosis. *Kidney Int*. 2022 Jun;101(6):1200-1215. doi: 10.1016/j.kint.2022.02.028.
98. Rudloff S, Jahnén-Dechent W, Huynh-Do U. Tissue chaperoning—the expanded functions of fetuin-A beyond inhibition of systemic calcification. *Pflugers Arch*. 2022 Apr 11:1–14. doi: 10.1007/s00424-022-02688-6.
99. Icer MA, Yildiran H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health. *Clin Biochem*. 2021 Feb;88:1-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.11.004.
100. Bassey PE, Numthavaj P, Rattanasiri S, et al. Causal association pathways between fetuin-A and kidney function: a mediation analysis. *J Int Med Res*. 2022 Apr;50(4):3000605221082874. doi: 10.1177/03000605221082874.
101. Magalhães P, Zürbig P, Mischak H, Schleicher E. Urinary fetuin-A peptides as a new marker for impaired kidney function in patients with type 2 diabetes. *Clin Kidney J*. 2020 Oct 23;14(1):269-276. doi: 10.1093/ckj/sfaa176.
102. Kovářová M, Kalbacher H, Peter A, et al. Detection and Characterization of Phosphorylation, Glycosylation, and Fat-

ty Acid Bound to Fetuin A in Human Blood. *J Clin Med*. 2021 Jan 22;10(3):411. doi: 10.3390/jcm10030411.

103. Umapathy D, Subramanyam PV, Krishnamoorthy E, Viswanathan V, Ramkumar KM. Association of Fetuin-A with Thr256Ser exon polymorphism of $\alpha 2$ -Heremans Schmid Glycoprotein (AHSG) gene in type 2 diabetic patients with overt nephropathy. *J Diabetes Complications*. 2022 Jan;36(1):108074. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108074.

104. Jirak P, Stechemesser L, Moré E, et al. Clinical implications of fetuin-A. *Adv Clin Chem*. 2019;89:79-130. doi: 10.1016/bbs.2018.12.003.

105. Birukov A, Polemiti E, Jäger S, Stefan N, Schulze MB. Fetuin-A and risk of diabetes-related vascular complications: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Jan 8;21(1):6. doi: 10.1186/s12933-021-01439-8.

106. Zhou Z, Chen H, Sun M, Jin H, Ju H. Fetuin-A to adiponectin ratio is an independent indicator of subclinical atherosclerosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2022 Jan;36(1):108102. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108102.

107. Kothari V, Babu JR, Mathews ST. AMP activated kinase negatively regulates hepatic Fetuin-A via p38 MAPK-C/EBP β /E3 Ubiquitin Ligase Signaling pathway. *PLoS One*. 2022 May 6;17(5):e0266472. doi: 10.1371/journal.pone.0266472.

108. Luís C, Soares R, Baylina P, Fernandes R. Underestimated Prediabetic Biomarkers: Are We Blind to Their Strategy? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 7;13:805837. doi: 10.3389/fendo.2022.805837.

109. Ahn MB, Kim SK, Kim SH,. Clinical Significance of the Fetuin-A-to-Adiponectin Ratio in Obese Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. *Children (Basel)*. 2021 Dec 8;8(12):1155. doi: 10.3390/children8121155.

110. Harbuwono DS, Sazli BI, Kurniawan F, Darmowidjojo B, Koesnoe S, Tahapary DL. The impact of Ramadan fasting on Fetuin-A level in type 2 diabetes mellitus. *Heliyon*. 2021 May 15;7(5):e06773. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06773.

111. Lőrincz H, Csige I, Harangi M, et al. Low Levels of Serum Fetuin-A and Retinol-Binding Protein 4 Correlate with Lipoprotein Subfractions in Morbid Obese and Lean Non-Diabetic Subjects. *Life (Basel)*. 2021 Aug 27;11(9):881. doi: 10.3390/life11090881.

112. Susairaj P, Snehalatha C, Nanditha A, et al. Analysis of an Indian diabetes prevention programme on association of adipokines and a hepatokine with incident diabetes. *Sci Rep*. 2021 Oct 13;11(1):20327. doi: 10.1038/s41598-021-99784-x.

113. Hgstedt A, Farnebo S, Tesselaar E, Ghafouri B. Investigation of proteins important for microcirculation using in vivo microdialysis after glucose provocation: a proteomic study. *Sci Rep*. 2021 Sep 27;11(1):19093. doi: 10.1038/s41598-021-98672-8.

114. Khan SR, Canales BK, Dominguez-Gutierrez PR. Randall's plaque and calcium oxalate stone formation: role for immunity and inflammation. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Jun;17(6):417-433. doi: 10.1038/s41581-020-00392-1.

115. Chattopadhyay D, Das S, Guria S, Basu S, Mukherjee S. Fetuin-A regulates adipose tissue macrophage content and activation in insulin resistant mice through MCP-1 and iNOS: involvement of IFN- γ -JAK2-STAT1 pathway. *Biochem J*. 2021 Nov 26;478(22):4027-4043. doi: 10.1042/BCJ20210442.

116. Ghadimi M, Foroughi F, Hashemipour S, et al. Decreased insulin resistance in diabetic patients by influencing Sirtuin1 and

Fetuin-A following supplementation with ellagic acid: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Feb 5;13(1):16. doi: 10.1186/s13098-021-00633-8.

117. Werida RH, Abou-Madawy S, Abdelsalam M, Helmy MW. Omega 3 fatty acids effect on the vascular calcification biomarkers fetuin A and osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin Exp Med*. 2022 May;22(2):301-310. doi: 10.1007/s10238-021-00740-w.

118. Anzai F, Karasawa T, Komada T, et al. Calciprotein Particles Induce IL-1 β / α -Mediated Inflammation through NLRP3 Inflammasome-Dependent and -Independent Mechanisms. *Immunohorizons*. 2021 Jul 29;5(7):602-614. doi: 10.4049/immunohorizons.2100066.

119. Chen W, Fitzpatrick J, Monroy-Trujillo JM, et al. Associations of Serum Calciprotein Particle Size and Transformation Time With Arterial Calcification, Arterial Stiffness, and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2021 Mar;77(3):346-354. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.031.

120. Janus SE, Hajjari J, Chami T, et al. Multi-Variable Biomarker Approach in Identifying Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease Results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Eur J Heart Fail*. 2022 May 19. doi: 10.1002/ehf.2543.

121. Tiong MK, Smith ER, Pascoe EM, et al. Effect of lanthanum carbonate on serum calciprotein particles in patients with stage 3-4 CKD - results from a placebo-controlled randomised trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Feb 25;gfac043. doi: 10.1093/ndt/gfac043.

122. Sevinc C, Yilmaz G, Ustundag S. The relationship between calcification inhibitor levels in chronic kidney disease and the development of atherosclerosis. *Ren Fail*. 2021 Dec;43(1):1349-1358. doi: 10.1080/0886022X.2021.1969248.

123. Kuro-O M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. *Clin Sci (Lond)*. 2021 Aug 13;135(15):1915-1927. doi: 10.1042/CS20201453.

124. Cui Z, Li Y, Liu G, Jiang Y. miR-103a-3p Silencing Ameliorates Calcium Oxalate Deposition in Rat Kidney by Activating the UMOD/TRPV5 Axis. *Dis Markers*. 2022 Feb 23;2022:2602717. doi: 10.1155/2022/2602717.

125. Poloczek J, Kazura W, Kwaśnicka E, Gumprecht J, Jochem J, Stygar D. Effects of Bariatric Surgeries on Fetuin-A, Selenoprotein P, Angiopoietin-Like Protein 6, and Fibroblast Growth Factor 21 Concentration. *J Diabetes Res*. 2021 Aug 6;2021:5527107. doi: 10.1155/2021/5527107.

126. Koepfert S, Ghallab A, Peglow S, et al. Live Imaging of Calciprotein Particle Clearance and Receptor Mediated Uptake: Role of Calciprotein Monomers. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Apr 29;9:633925. doi: 10.3389/fcell.2021.633925.

127. Alshahawey M, El Boroossy R, El Wakeel L, Elsaid T, Sabri NA. The impact of cholecalciferol on markers of vascular calcification in hemodialysis patients: A randomized placebo controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Feb 8;31(2):626-633. doi: 10.1016/j.numecd.2020.09.014.

128. Tiong MK, Krishnasamy R, Smith ER, et al. Effect of a medium cut-off dialyzer on protein-bound uremic toxins and mineral metabolism markers in patients on hemodialysis. *Hemodial Int*. 2021 Mar 28. doi: 10.1111/hdi.12924.

129. Werida RH, Abou-Madawy S, Abdelsalam M, Helmy MW. Omega 3 fatty acids effect on the vascular calcification biomark-

ers fetuin A and osteoprotegerin in hemodialysis patients. *Clin Exp Med*. 2022 May;22(2):301-310. doi: 10.1007/s10238-021-00740-w.

130. Roca-Tey R, Ramírez de Arellano M, González-Oliva JC, et al. Is fetuin-A a biomarker of dialysis access dysfunction? *J Vasc Access*. 2021 Jul 29;11297298211035846. doi: 10.1177/11297298211035846.

131. Kuro-O M. Phosphate as a Pathogen of Arteriosclerosis and Aging. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Mar 1;28(3):203-213. doi: 10.5551/jat.RV17045.

132. Fernández P, Douthat W, Castellano M, et al. Biomarkers of bone and mineral disorders (FGF-23, fetuin-A) and vascular calcification scores as predictive tools for cardiovascular death in dialysis patients, at 10 years of follow-up. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(2):191-197. English.

133. Lin X, Zhu T, Xu F, et al. Plasma Exosomes Derived From Patients With End-Stage Renal Disease and Renal Transplant Recipients Have Different Effects on Vascular Calcification. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 28;8:618228. doi: 10.3389/fcell.2020.618228.

134. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Mar;99(3):335-348. doi: 10.1007/s00109-021-02037-7.

135. Chou PR, Wu PY, Wu PH, et al. Investigation of the Relationship between Cardiovascular Biomarkers and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Patients. *J Pers Med*. 2022 Apr 15;12(4):636. doi: 10.3390/jpm12040636.

136. Tiong MK, Cai MMX, Toussaint ND, Tan SJ, Pasch A, Smith ER. Effect of nutritional calcium and phosphate loading on calciprotein particle kinetics in adults with normal and impaired kidney function. *Sci Rep*. 2022 May 5;12(1):7358. doi: 10.1038/s41598-022-11065-3.

137. Wu PY, Lee SY, Chang KV, Chao CT, Huang JW. Gender-Related Differences in Chronic Kidney Disease-Associated Vascular Calcification Risk and Potential Risk Mediators: A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2021 Aug 1;9(8):979. doi: 10.3390/healthcare9080979.

138. Mohammed SK, Taha EM, Muhi SA. A case-control study to determination FBXW7 and Fetuin-A levels in patients with type 2

diabetes in Iraq. *J Diabetes Metab Disord*. 2021 Jan 21;20(1):237-243. doi: 10.1007/s40200-021-00738-x.

139. Uedono H, Mori K, Ochi A, et al. Effects of fetuin-A-containing calciprotein particles on posttranslational modifications of fetuin-A in HepG2 cells. *Sci Rep*. 2021 Apr 5;11(1):7486. doi: 10.1038/s41598-021-86881-0.

140. Piwkowska A, Zdrojewski Ł, Heleniak Z, Dębska-Ślizień A. Novel Markers in Diabetic Kidney Disease-Current State and Perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2022 May 11;12(5):1205. doi: 10.3390/diagnostics12051205.

Received 11.05.2022

Revised 23.05.2022

Accepted 03.06.2022 ■

Information about author

Lidiia D. Denova, graduate student, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: marbua18@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-5678-5885

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Денова Л.Д.

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

Значення протеомних досліджень новітніх маркерів ураження нирок у сечі для оцінки перебігу, прогресування й ускладнень у пацієнтів із ХХН

Резюме. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є причиною як захворюваності, так і смертності в усьому світі. В Україні ХХН виявляють у 12 % населення. Суттєво погіршують якість життя у пацієнтів із ХХН прогресування фіброзу нирок і порушення мінерального гомеостазу. Основними заходами запобігання прогресуванню ХХН і відстрочення несприятливих наслідків є рання діагностика й лікування. Дефіцит ранніх, неінвазивних біомаркерів негативно впливає на здатність швидко виявляти

й лікувати ХХН. У прогресуванні ХХН важливу роль відіграє ураження проксимальних каналців. Є новітні маркери ураження нирок, такі як уромодулін, білок Klotho і посттрансляційні модифікації фетуїну А. Лікування ХХН на ранніх стадіях може покращити функцію нирок і/або сповільнити прогресування ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок; гіперфосфатемія; уромодулін; протеїн Klotho; фетуїн А

L.D. Denova
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

Abstract. Chronic kidney Disease (CKD) is the cause of both morbidity and mortality worldwide. In Ukraine, 12 % of the population is diagnosed with CKD. Significantly worsen the quality of life in patients with CKD progression of renal fibrosis and impaired mineral homeostasis. Early diagnosis and treatment are the main measures to prevent CKD progression and delay adverse effects. Deficiency of early, non-invasive biomarkers adversely affects the ability to rapidly detect

and treat CKD. Proximal tubular lesions play an important role in the progression of CKD. There are new markers of kidney damage, such as uromodulin, Klotho protein and post-translational modifications of fetuin A. Treatment of CKD in the early stages may improve renal function and/or slow the progression of CKD.
Keywords: chronic kidney disease; hyperphosphatemia; uromodulin; Klotho protein; fetuin A

Graphic abstract/Графічний реферат

Biomarkery PChN

Uromodulina

Syntetyzowany wyłącznie przez uroepitelium gruba wznosząca się część pętli Henle.

Białko Klotho

Syntetyzowany głównie w dystalnych kanalikach krętych nerek i komórkach nabłonka spłotu naczyniowego w mózgu.

Fetuin A

Syntetyzowany głównie (ponad 95 %) w wątrobie i nerkach.

Te biomarkery charakteryzują się wykrywaniem wczesnych uszkodzeń, lokalizacją uszkodzeń. Oceń dalszy postęp choroby, nasilenie i śmiertelność.

Біомаркери ХХН

Уромодулін

Синтезується виключно епітелієм товстого висхідного відділу петлі Генле.

Білок Клото

Синтезується переважно в дистальних звивистих канальцях нирок та епітеліальних клітинах судинного сплетення в головному мозку.

Фетуїн А

Синтезується переважно (понад 95 %) у печінці й нирках.

Для цих біомаркерів характерне виявлення ранніх пошкоджень, локалізації пошкодження. Дають оцінку щодо подальшого прогресування захворювання, тяжкості й смерті.

Biomarkers of CKD

Uromodulin

Synthesized by uroepithelium lining the thick ascending limb of Henle's loop.

Klotho protein

Synthesized mainly in the distal convoluted tubules of the kidneys and epithelial cells of the vascular plexus in the brain.

Fetuin A

Synthesized mainly (more 95 %) in the liver and kidneys.

They give an estimate concerning further progression of the disease, servility and death.