

**Е.С. Левицкая\*, М.М. Батюшин**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

## КАНАЛЬЦЕВЫЙ АППАРАТ ПОЧЕК — НАУЧНОЕ И ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

**E.S. Levitskaya\*, M.M. Batiushin**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Internal Dis-eases № 2, Rostov-on-Don, Russia

## Kidney Tubules — Scientific and Applied Value

### Резюме

В настоящее время существует высокий научный интерес к изучению особенностей структуры и функций канальцев почек. Актуальность темы обусловлена потенциальной возможностью выявления разнообразных маркеров нарушения функции канальцев и использования их для ранней диагностики не только тубулопатий, но и гломерулярных нарушений. В клинической практике маркеры канальцевой дисфункции используются недостаточно. В статье представлены сведения об анатомо-функциональных особенностях проксимального и дистального отделов канальцевого аппарата, изложены высокоорганизованные механизмы межмолекулярного взаимодействия, представлены основные биологически активные вещества, изменение концентрации которых является следствием повреждения канальцев. Представленная рукопись является продуктом глубокого анализа и систематизации имеющихся данных в российских и зарубежных информационно-аналитических порталах.

**Ключевые слова:** структура и функция канальцев почек, маркеры канальцевой дисфункции

### Благодарности

Заведующей патологоанатомического отделения государственного бюджетного учреждения «Областная клиническая больница № 2» города Ростова-на-Дону врачу высшей квалификационной категории Синельник Елене Александровне за помощь, оказанную в консультировании по вопросам патоморфологии

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 18.01.2022 г.

Принята к публикации 29.06.2022 г.

**Для цитирования:** Левицкая Е.С., Батюшин М.М. КАНАЛЬЦЕВЫЙ АППАРАТ ПОЧЕК — НАУЧНОЕ И ПРИКЛАДНОЕ ЗНАЧЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(6): 405-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-405-421. EDN: DJGJGQ

### Abstract

Currently, there is a high scientific interest in studying the features of the structure and functions of the tubules of the kidneys. The relevance of the topic is due to the potential possibility of identifying various markers of tubular dysfunction and using them for early diagnosis of not only tubulopathies, but also glomerular disorders. In clinical practice, markers of tubular dysfunction are used insufficiently. The article presents information about the anatomical and functional features of the proximal and distal parts of the tubular apparatus, outlines highly organized mechanisms of intermolecular interaction, presents the main biologically active substances, the change in the concentration of which is a consequence of damage to the tubules. The presented manuscript is the product of a deep analysis and systematization of the available data in Russian and foreign information and analytical portals.

**Key words:** structure and function of renal tubules, markers of tubular dysfunction

\*Контакты: Екатерина Сергеевна Левицкая, e-mail: es.med@mai.ru

\*Contacts: Ekaterina S. Levitskaya, e-mail: es.med@mai.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>

## Acknowledgment

The head of the pathological and anatomical department of the state budgetary institution "Regional Clinical Hospital No. 2" of the city of Rostov-on-Don, the doctor of the highest qualification category Sinel'nik Elena Aleksandrovna for her help in consulting on pathomorphology.

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.01.2022

Accepted for publication on 29.06.2022

**For citation:** Levitskaya E.S., Batiushin M.M. Kidney Tubules — Scientific and Applied Value. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 405-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-405-421. EDN: DJGJGQ

БАВ — биологически активное вещество, ИЛ-18, ИЛ-6 — интерлейкин-18 и 6, ОПП — острое повреждение почек, ПОА — переносчик органических анионов, ПОК — переносчик органических катионов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, IGFBP7 — белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7, FABP (L-FABP) — белок, связывающий жирные кислоты печени, HNF1 $\beta$  — ядерный фактор гепатоцитов-1 $\beta$ , KIM-1 — молекула-1 повреждения почек, MMP2, MMP9 — матричные металлопротеиназы 2 и 9, MRP2/ABCC2 (multidrug resistance protein 2) — белок множественной лекарственной резистентности 2, NAG — D-глюкозаминидаза, NGAL — липокалин, связанный с желатиной нейтрофилов, NHE1 — изоформа натрий-водородного обменника 1, TIMP-2 — тканевый ингибитор металлопротеиназы-2,  $\alpha$ -GST —  $\alpha$ -глутатион-S-трансферазы,  $\beta_2$ -МГ —  $\beta_2$ -микроглобулин,  $\pi$ -GST —  $\pi$ -глутатион-S-трансферазы

## Введение

Изучение патологии почек вызывает большой интерес не только для нефрологической практики, но и медицины в целом. Высокая актуальность обусловлена, прежде всего, функциями, выполняемыми почками, и взаимодействием с сердцем, сосудами, головным мозгом, желудочно-кишечным трактом, эндокринной системой. Высокая морфологическая организация почек обуславливает упорядоченное функционирование в норме, в то время как патологическое влияние экзогенного и/или эндогенного характера приводит к нарушению структуры и функции почек с формированием «порочного» круга — почки/созависимый орган. Одной из главных функций почек является поддержание баланса внутри- и внеклеточной жидкости в ответ на изменения внешних и внутренних стимулов. С помощью функций выделения, метаболизма и инкреции почки осуществляют регуляцию деятельности органов и систем [1]. Именно поэтому, при патологии почек инициируется развитие континуумов с созависимыми органами, а следовательно, возрастает риск коморбидных патологий. Наиболее часто, вследствие функционального или органического повреждения почки, развивается нарушение функционирования клубочков и канальцев.

Маркеры нарушения фильтрации хорошо изучены и используются в большей степени с целью верификации хронических процессов первичной или вторичной патологии почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) указывает на гломерулярное повреждение вследствие функционального (обратимого) или структурного (необратимого) ремоделирования. Важно подчеркнуть, что канальцевый эпителий обладает высокой степенью регенерации, с восстановлением структуры [2, 3]. Так, известно, что около 70 тысяч эпителиальных клеток канальцевого эпителия выводится с мочой за 1 час, а в течение дня — около 1,5 миллионов клеток [4]. Несмотря

на высокие регенеративные способности, клетки почечных канальцев являются высоко уязвимыми для повреждающих агентов — протеинурия, токсины, метаболические нарушения [5]. При длительном, персистирующем влиянии триггерного фактора, т.е. при снижении процессов регенерации, или врожденной неполноценности канальцевого аппарата развивается необратимая структурная перестройка канальцев. Предполагается, что повреждение канальцевого и гломерулярного аппарата является единым механизмом — континуумом процесса болезни [6]. Вследствие гломерулопатий или тубулопатий первично поражаются клубочки или канальцы, а при прогрессировании заболевания в патологический процесс вовлекаются остальные части нефрона [7]. Примером данному утверждению является повышенный риск развития хронической болезни почек у пациентов с острым повреждением почек (ОПП) [8, 9].

Маркеры канальцевой дисфункции широко используются в клинической практике. Традиционно принято считать, что нарушение функции канальцев — это процесс, характеризующий течение ОПП любой этиологии или врожденной тубулопатии. В последнее время наблюдается рост тубулопатий [10, 11] и смертности от ОПП [12, 13]. Диагностическая значимость маркеров канальцевой дисфункции при тубулопатиях патогенетически обоснована. Предполагается, что при ХБП патологические изменения в канальцах предшествуют клубочковым [14], и являются определяющими в прогнозе течения болезни [15]. Подтверждением этому служат многочисленные примеры — гипертрофия канальцев при ХБП [16], особенно при диабетической нефропатии [17, 18], врожденных гломерулопатиях [19], инволютивном снижении массы нефронов [20]. В связи с этим возникает основа для проведения новых исследований, целью которых является анализ патофизиологических механизмов повреждения канальцев, как показателей раннего повреждения нефрона.

## Особенности строения и механизмы функционирования канальцевого аппарата

Главной функцией канальцев почек является поддержание гомеостаза организма — баланса водно-солевого статуса, необходимого для функционирования клеток органов и систем, кислотно-щелочного равновесия [21]. Осуществление данной функции возможно благодаря строению канальцевого аппарата нефрона. Особенности строения эпителиальных клеток почечных канальцев позволяют выполнить главную функцию — транспортную (обмен веществ в канальцах — реабсорбция, секреция, выделение). Большая часть эпителия проксимальных канальцев представляет простой кубических эпителий [22]. Отличием эпителия проксимальных канальцев от дистального является наличие микроворсинок (щеточной каймы), которые увеличивают поверхность для контакта с ультрафильтратом клубочков, тонких, длинных митохондрий на базальном полюсе и многочисленных везикул, участвующих в транспорте 60-80 % ультрафильтрата [22, 23]. Данное строение проксимального канальца позволяет выполнить следующие функции — реабсорбция микроэлементов, электролитов и минералов, 60-80 % реабсорбции натрия и воды [24]. Более того, известно, что канальцы почек состоят по меньшей мере из 16 типов эпителиальных клеток, каждый из которых выполняет свои функции [25]. В 1988 году Комиссия по изучению почек и международный союз физиологических наук (Renal Commission of the International Union of Physiologic Sciences) предложили выделять не типы эпителиальных клеток, а определять сегменты почечных канальцев и, соответственно, выполняемые ими функции. Ранжирование на сегменты проксимального почечного канальца было выполнено на основании топографических и анатомических характеристик. Данная классификация позволила изучить механизмы последовательной работы почечных канальцев в норме и при патологии и использовать ее при морфологическом описании нефробиоптата. Принято деление проксимального канальца на три сегмента — S1, S2, S3. Причем, сегменты S1 и S2 считаются извитым проксимальным канальцем, S3 — поздним проксимальным канальцем. Главным недостатком данной классификации является отсутствие четких границ перехода одного сегмента в другой. Сегмент S2 находится в корковом веществе, S3 — в медулярном, а S1 является оставшейся частью проксимального канальца. Кроме того, установлено, что помимо общих функций проксимального канальца, сегмент S2 секретирует органические анионы и катионы, в отличие от сегментов S1 и S3 [24].

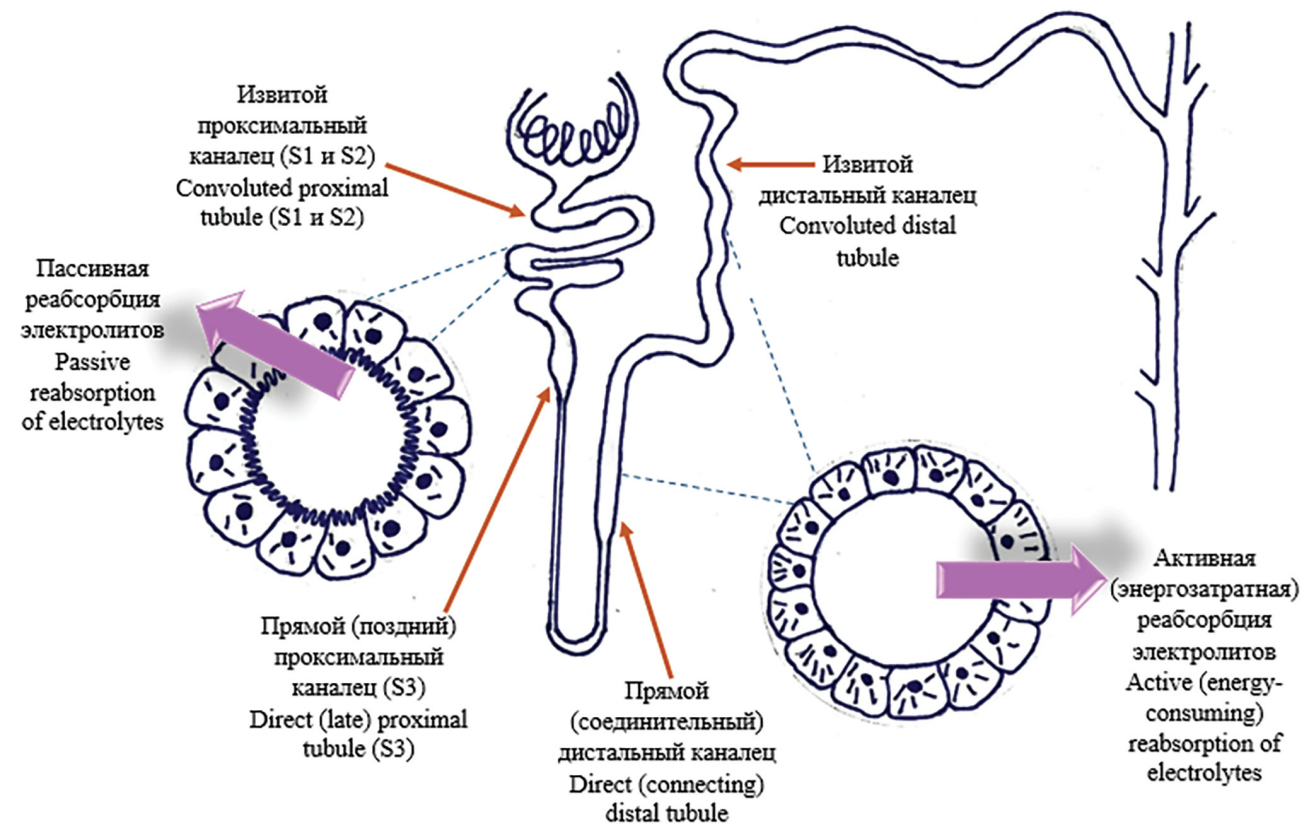
В статье Carney E.F. (2019) сообщается, что ультраструктура различных сегментов проксимальных канальцев имеет разный эндолизосомальный потенциал [26]. В работе на экспериментальной модели почки, в реальном времени автор продемонстрировала степень и возможность поглощения флуоресцентных

лигандов в различных участках проксимального канальца. Показано, что в сегменте S1 происходит поглощение лизоцима, альбумина и декстрана с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза, а в сегменте S2 — только декстрана. Автор указывает на высокую значимость проведенного исследования, как дальнейшую перспективу в определении «мишени» в дифференцированных диагностике и лечении, а также необходимость в продолжении научных исследований по установлению механизмов работы различных эпителиальных клеток проксимальных канальцев.

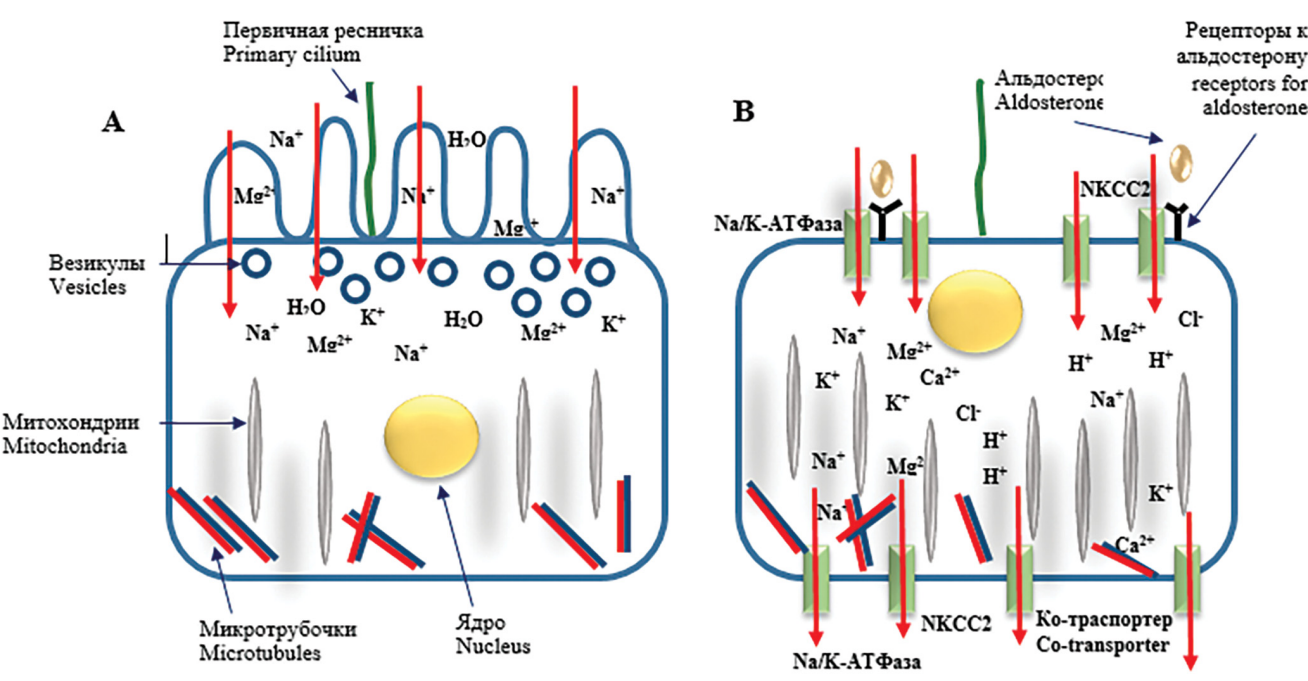
Дистальный каналец почки начинается от плотного пятна до собирательной системы нефрона и включает 2 основных отдела — дистальный извитой и соединительный канальцы. Существует также деление дистального канальца на ранний и поздний соответственно выполняемой ими функции [27].

Дистальные канальцы имеют упорядоченную структуру эпителиальных клеток, но вблизи соединительных канальцев эпителий приобретает гетерогенность и перемежается с интеркалированными клетками, отвечающими за регулирование кислотно-щелочного баланса. Эпителиальные клетки в цитозоле содержат большое количество митохондрий, а ядра клеток в большей степени располагаются на апикальной поверхности в базолатеральной мембране, имеющей глубокие складки [27]. Наличие большого количества митохондрий в клетках дистальных канальцев (самая большая плотность в клетках почек) свидетельствует о выполняемой энергозатратной функции дистальных канальцев — транспорта электролитов, таких как реабсорбция натрия, секреция калия, поддержание баланса магния и кальция. На всем протяжении дистальных канальцев имеются каналы и ко-транспортёры для активного переноса электролитов, а также рецепторы, чувствительные к минералокортикоидам. Схематическое изображение проксимального и дистального канальцев представлено на рисунке 1.

Важно отметить, что эпителиальные клетки канальцев имеют полярность и связываются друг с другом межклеточными комплексами. Благодаря полярности клеток формируется разделение плазматической мембраны на две области, различающиеся качественно по составу белков, липидов и наличием на апикальной поверхности сенсорной органеллы — первичной (неподвижной) реснички. Вклад ресничек в выполнение нормальных функций канальцевым эпителием высок, поскольку с помощью данной органеллы контролируются, прежде всего, сигнальные пути, необходимые для опосредованной связи с белками-партнерами, микроэлементами и минералами для физиологического транспорта веществ в межклеточном пространстве [28]. Молекулы сигнальных путей и рецепторы расположены внутри реснички и отделены от цитоплазматической мембраны. Более того, реснички канальцевого эпителия участвуют в регуляции процессов пролиферации, регенерации и клеточного апоптоза, что имеет большое значение для канальцевого аппарата [28, 29]. Обзор литературы позволил установить, что патология первичной реснички



**Рисунок 1.** Схематическое изображение системы проксимального и дистального канальцев нефрона.  
**Figure 1.** Schematic representation of the system of proximal and distal tubules of the nephron



**Рисунок 2.** Схематическое изображение строения эпителиальной клетки проксимального (А) и дистального (В) канальцев  
**Figure 2.** Schematic representation of the structure of the epithelial cell of the proximal (A) and distal (B) tubules



клетки чаще всего связана с развитием кист в почках (самостоятельные или в комплексе заболеваний), как правило врожденного характера — синдром Барде-Бидля, синдром Меккеля-Грубера, синдром Жубера, синдром Сеньора-Лёкена, ауtosомно-доминантный и ауtosомно-рецессивный поликистоз почек [30].

Внутри эпителиальных клеток находятся микро-трубочки, которые определяют важное значение в поддержании цитоскелета, формы и подвижности клеток [31]. Микро-трубочки состоят из гетеродимеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулинов. Важно отметить, что при некоторых патологиях почек микро-трубочки выступают в качестве посредника, приводящего к ацетилированию и модификации эпителиальных клеток. Предполагается, что патология микро-трубочек может являться причиной развития каскада механизмов, которые обуславливают повреждения канальцевого аппарата, а в последующем, и гломерулы [32]. Схематичное изображение строения эпителиальной клетки проксимального и дистального канальцев представлено на рисунке 2.

Важно отметить, что патология почек не ограничивается одним видом клеток, а может быть вызвана как повреждением эпителиальных клеток, так и эндотелиальных, мезенхимальных, иммунных [33].

Таким образом, высокая организация строения канальцев почек позволяет выполнять последовательный ряд механизмов, отвечающих за постоянство внутри- и внеклеточного баланса, необходимых для эффективной работы органов и систем.

## Особенности молекулярных взаимодействий в работе канальцев почек

Скоординированная работа канальцев почек важна для поддержания постоянства состава плазмы крови. В зависимости от эндогенных и/или экзогенных колебаний стимулов, поддержание гомеостаза жидкостей организма формируется многими факторами. Возникает вопрос, с помощью каких механизмов в канальцевом эпителии создаются стимулы, корректирующие плазменный гомеостаз? Данные механизмы до конца не изучены, но известны базовые процессы и явления, способствующие регуляции гомеостаза: особенности строения эпителиальных клеток, состояние рецепторного аппарата, молекулярный пул взаимодействий, формирующих сигнальные пути, и другие ренальные и экстраренальные стимулы.

С помощью молекул-транспортёров в проксимальном канальце формируется клиренс токсических веществ, главным образом уремических токсинов, комплексов белок/вещество, которые проникают через гломерулярный фильтр, лекарственных метаболитов. Таким образом понятно, что в проксимальном канальце начинается специализированная «сортировка» веществ реабсорбируемых и экскретируемых, которые попали в канальцы после клубочковой фильтрации. Целостность структуры канальцев и нормальный последовательный механизм транспортных веществ

позволяют выполнять эффективный клиренс гломерулярного фильтрата и формировать баланс гомеостаза крови.

Межмолекулярные комплексы трансмембранных белков между эпителиальными клетками создают плотные или «рыхлые» контакты, дополняя цитоскелет клеток, контактируют с белковыми соединениями соседних клеток и с цитоплазматическими белками [29]. Важно также отметить, что эпителий проксимальных канальцев способен реабсорбировать вещества параклеточно и трансцеллюлярно, в то время как дистальный каналец, за счет плотности контактов эпителиальных клеток, выполняет транспорт веществ в первую очередь трансцеллюлярно. Наличие трансмембранных комплексов формирует апикальную полярность клеток и межклеточный поток веществ с мочой. Белками, создающими межмолекулярные взаимодействия, являются кадгерин [29, 33], катенины, нектин, афадин, окклюдины, соединительные молекулы адгезии и клаудины [32]. Данные белки определяют эпителиальный фенотип клетки. Существуют различные подтипы кадгеринов в почках. В частности, мембранозная или цитоплазматическая экспрессия Е-кадгерина и  $\beta$ -катенина наблюдается в дистальных отделах канальцев, а N-кадгерин — в проксимальных [34]. Комплексы кадгерин/катенин и нектин/афадин прикреплены к актиновому цитоскелету и микро-трубочкам клетки [33]. Формирование комплексов происходит за счет  $\text{Ca}^{2+}$ -опосредованного механизма.

Клаудины являются базисной частью плотных контактов эпителиальных клеток канальцев. Они располагаются вдоль латеральной мембраны одной клетки, соединяясь с аналогичной молекулой другой клетки. Их главной ролью является формирование «пор» (барьеров) для прохождения ионов малого диаметра [35], а также участие в сигнальных путях молекулярных взаимодействий [33]. Существует несколько изоформ клаудинов. Считается, что место экспрессии конкретного клаудина определяет функцию клетки и особенности ее проницаемости. Клаудины экспрессируются в разных частях нефрона — канальцах, клубочках, подоцитах. Изоформами клаудина являются 2-4, 7, 8, 10a, 10b, 14 изоформы [35].

Следует обратить внимание также на вещества, необходимые для формирования связей клетка/внеклеточный матрикс — интегрины. Большую часть в структуре трансмембранных рецепторов на поверхности клеток составляют интегрины. В первую очередь интегрины рассматриваются как адгезивные молекулы, но они также являются сигнальными центрами в передаче процессов клеточного метаболизма, поскольку определяют чувствительность клетки к конкретному микроокружению [33].

Ранее уже указывалось на роль микро-трубочек в патогенезе развития патологии канальцевого аппарата. Необходимо отметить, что CAMSAP3 (Calmodulin-regulated spectrin-associated protein 3) принимает участие в правильной ориентации микро-трубочек внутри эпителиальной клетки канальцев [36]. CAMSAP3 относится к семейству белков,

регулируемый кальмодулином и спектрином, главной функцией которого является связывание отрицательно заряженных полюсов эпителиальной клетки канальца.

Важным аспектом межмолекулярных взаимодействий для реализации функции канальцев является изучение работы рецепторного аппарата для транспортировки молекул фильтрата. Физиология рецепторного аппарата прямо или косвенно влияющего на функции канальцев остается предметом изучения до настоящего времени. Выделяют 3 вида рецепторов — механические, химические и физические, т.е. согласно их активации при действии конкретного стимула. Механические рецепторы канальцев являются наиболее изученными и представляют собой экспрессию рецепторного аппарата на поверхности клеток при изменении плотности фильтрата, его скорости, т.е. реализация теории «сдвига». Рецепторный аппарат, активизирующийся от химических факторов (состава фильтрата — глюкозурия, нарушение КЩС), физических факторов (изменение температуры фильтрата и окружающей среды).

Нормальная структура рецепторов канальцев почки обуславливает параклеточную и интрацеллюлярную диффузию веществ, а нарушение их работы может быть ассоциировано с развитием заболеваний или несовместимых с жизнью состояний. Так, опытным путем на лабораторных животных было показано, что генетическое удаление TRPM6 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily Member 6) канала было связано с гибелью эмбриона у лабораторных крыс, в связи с нарушением транспорта ионов магния [37]. Или, например, генетический дефект TRPM6 у людей приводит к выраженной гипомagneмии и вторичной гиперкальциемии. TRP (Transient Receptor Potential) или каналы транзитного рецепторного потенциала являются транспортным путем через трудно проницаемую плазматическую мембрану эпителиальной клетки, которые активируются в ответ на изменения окружающей среды. TRP можно разделить на 7 подсемейств, в свою очередь классифицируемых еще на ряд классов соответственно белковой структуре и выполняемой функции. TRP представлены не только в канальцах, но и в клубочке, подоцитах. Важно отметить, что контроль экспрессии TRPM6, располагающегося в канальцевом эпителии, осуществляют ряд эндокринных факторов, в первую очередь, инсулин, эстроген, фактор роста эпидермиса. При проведении противоопухолевой терапии цетуксимабом, частым является появление гипомagneмии, что объясняется ингибированием базолатеральных рецепторов фактора роста эпидермиса, которые необходимы для реализации функции TRPM6 [37]. Более того, кроме эндокринных факторов, на экспрессию рецепторного канала влияют другие системы. Примером физиологического контроля функции TRPM6 является баланс магния при соблюдении диеты — в результате низкого поступления магния с пищей происходит активизация каналов, увеличивая при этом реабсорбцию магния, а при избыточной магниевой

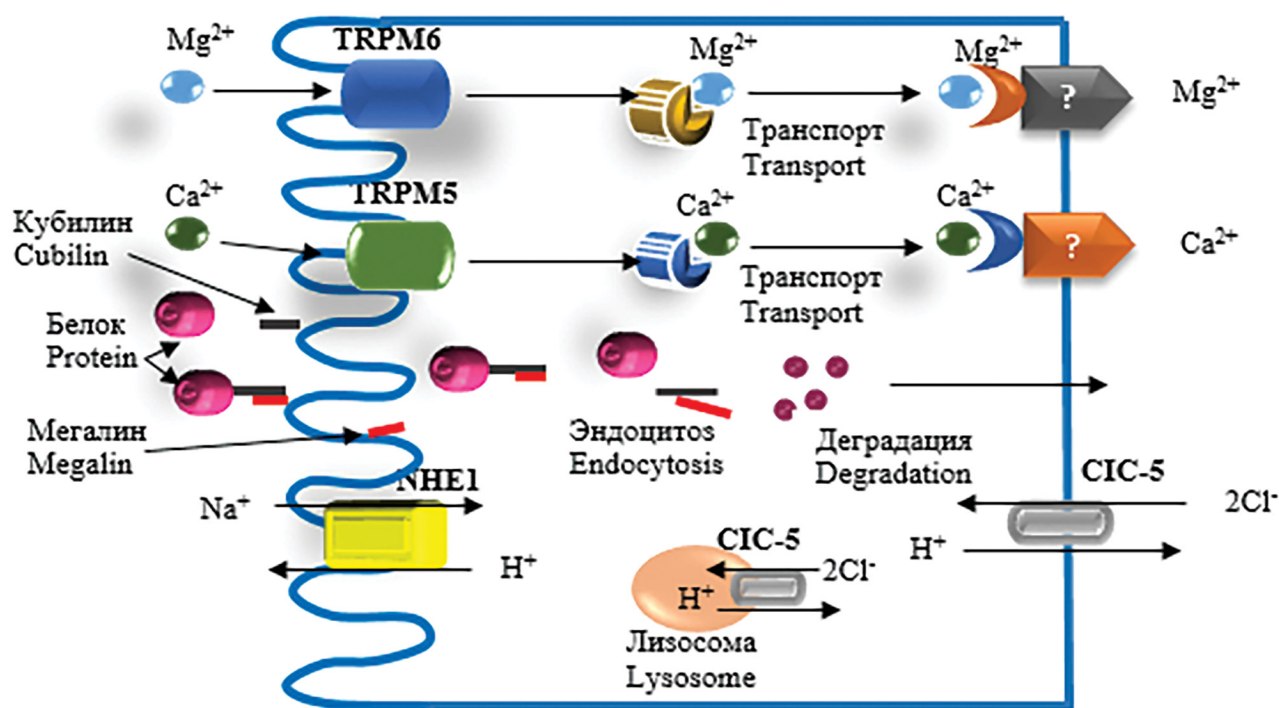
диете — уменьшение экспрессии [37]. Данный пример подчеркивает высокую значимость канальцевой функции на органном и системном уровнях.

Важными, с клинической и научной точки зрения, представляются и сами рецепторы в глобальном выполнении функции канальцев. Известно, что белки крови в малом количестве достигают ультрафильтрата благодаря гломерулярному фильтру. Те белковые молекулы, которые транспортируются через клубочек, подвергаются реабсорбции путем рецепторного взаимодействия (лиганд-ассоциированные связи). В проксимальном канальцевом эпителии имеются эндоцитарные рецепторы, представленные кубилином и мегалином — белковые структуры, связывающие молекулы для их дальнейшей транспортировки. Мегалин (или аутоантиген при нефрите Хеймона) принадлежит к классу липопротеидов и находится на апикальных поверхностях эпителиальных клеток проксимальных канальцев. Кубилин представляет собой рецептор (гликозилированный внеклеточный белок) внутреннего фактора витамина B12, изначально признанный как тератогенный фактор при экспериментальных работах на крысах. Генетически сниженная экспрессия кубилина приводит к наследственной мегалобластной анемии (синдрома Имерслунда-Грасбека, селективная мальабсорбция витамина B12 с протеинурией). Кубилин также находится в проксимальных отделах канальцев, на апикальной поверхности. Мегалин и кубилин могут создавать комплексы между собой, реализуя рецепторный механизм.

Существуют также другие формы рецепторов, регулирующих диффузию ионов интрацеллюлярно. Изоформа натрий-водородного обменника 1 (NHE1) представляет собой белок, экспрессируемый плазматической мембраной эпителиальной клетки канальцев. NHE1 играет центральную роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза — баланса ионов натрия и водорода [38]. Кроме того, цитозольный хвост NHE1 принимает участие в формировании цитоскелета эндотелиальной клетки канальцев, адаптирует клетку к изменяющимся условиям с помощью сигнальных NHE1-зависимых белков, оптимизирует процессы клеточного апоптоза путем изменения pH клетки, а также является частью сигнальных путей, обеспечивающих функцию эпителиальных клеток канальцев [38].

CIC-5 (Chloride ion channel) представляет собой белок, локализующийся в апикальной поверхности эпителиальных клеток проксимальных канальцев и интеркалированных клеток собирательных трубок. Главной функцией CIC-5 является интрацеллюлярный хлоро-водородный обмен, а также он участвует в закислении эндосом. Генетическая мутация CIC-5 приводит к врожденной аномалии — болезни Дента (X-сцепленная патология канальцев почек) [38].

Существует еще ряд белков, которые формируют комплексы с мегалином для осуществления функции рецепторного аппарата. В данном разделе описаны основные компоненты и механизмы, необходимые для реализации функции канальцев.



**Рисунок 3.** Схема действия основных интрацеллюлярных транспортеров в эпителиальной клетке проксимального канальца

Примечание/Note: TRPM6 — Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily Member, NHE1 — Na-H exchanger 1, CIC-5 — chloride ion channel

**Figure 3.** Scheme of action of the main intracellular transporters in the epithelial cell of the proximal tubule

Схематичное изображение межмолекулярного взаимодействия в канальцевом эпителии представлено на рисунке 3.

Также важно отметить особенности транспорта молекул в разных частях канальцевого аппарата. Транспорт катионов и анионов происходит в базолатеральной и апикальной частях канальцевого эпителия проксимального канальца с помощью молекул-переносчиков — переносчиков органических анионов (ПОА) и переносчиков органических катионов (ПОК). По структуре переносчики имеют схожую структуру — состоят из 12 альфа-спиральных трансмембранных доменов, включают не меньше одного внутриклеточного домена и большую внеклеточную гликозилированную петлю. ПОА и ПОК имеют подклассы в зависимости от особенностей структуры и функции. Транспорт в базолатеральной части не требует гидролиза АТФ, а реализуется посредством К-Na-АТФазы. Посредником обмена на анион в комплексе ПОА является внутриклеточный  $\alpha$ -кетоглутарат дикарбоновой кислоты, которая связывается с ПОА, освобождая анион. На апикальной поверхности клеток процесс анионного транспорта является энергозатратным и реализуется посредством захвата транспортными молекулами [белок множественной лекарственной резистентности 2 (multidrug resistance protein 2 (MRP2/ABCC2))] АТФ, образуя комплекс с анионом [39]. Транспорт катионов осуществляется посредством других транспорт-

ных ассоциаций — МАТЕ-транспортеров (multidrug and toxin extrusion), которые относятся к семейству SLC-транспортеров (solute carrier). В настоящее время известно несколько типов МАТЕ-транспортеров (МАТЕ1, МАТЕ2 и МАТЕ2-К. МАТЕ1), среди которых наибольшую тропность по отношению к канальцевому эпителию имеет МАТЕ2-К и в меньшей степени — МАТЕ2. Главной функцией МАТЕ-белков является транспорт катионов по принципу антипорта на апикальной стороне эпителиальной клетки, а также метаболитов лекарственных препаратов. Важно отметить, что МАТЕ образует комплекс с ПОК, находящихся в базолатеральной части, что позволяет осуществить транспорт большого спектра катионов [40].

**Источники энергии для метаболизма в канальцах.** Для того, чтобы выполнять сложные процессы гомеостаза в организме почкам требуется энергия. Установлено, что в большей части энергетические процессы в канальцах возможны благодаря АТФ, которая синтезируется преимущественно в митохондриях клеток проксимальных канальцев. Субстратом для образования АТФ является окисление жирных кислот и, в меньшей степени, глюкоза [41, 42]. Жирные кислоты поступают в клетки канальцев путем рецепторного транспорта (CD36 экспрессируются на цитоплазматических мембранах), а также в комплексе белков, связывающих жирные кислоты, и других транспортных белков [41, 42]. Для жирных кислот сложного



строения необходимым является связь с карнитином в виде карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 с его конвертацией в изоформы [42]. Также известен механизм пероксисомального окисления жирных кислот с выработкой ацетил-КоА и последующей трансформацией в АТФ [43].

## Маркеры канальцевой дисфункции

Канальцевый эпителий — это не пассивная мишень для факторов повреждения. Эпителиальные клетки выполняют разные функции, среди которых наиболее значимыми являются способность продуцировать провоспалительные факторы — цитокины, хемокины, формировать рецепторные и сигнальные пути передачи сигнала и, как следствие, координировать различные биологические и патологические процессы. Нарушение функции канальцев обратимого или необратимого характера приводит к секреции биологически активных веществ и/или снижению канальцевой реабсорбции. В данном случае молекулы, в норме отсутствующие в моче, и/или повышение азотсодержащих оснований в крови являются маркерами острой или хронической канальцевой дисфункции, что используется в клинической практике.

Анализ литературы позволил определить ряд молекул, повышенная секреция которых появляется при повреждении канальцевого эпителия. Существуют биологически активные вещества (БАВ), вырабатываемые только (или преимущественно) эпителием канальцев. Разграничение данных веществ по принципу доминирующей секреции имеет высокую прикладную и научную значимость.

К БАВ, секретирующимся и экспрессирующимся только (преимущественно) в канальцевом эпителии, относятся уромодулин (белок Тамма-Хорсфалла), молекула-1 повреждения почек (KIM-1, муциновый домен-1 Т-клеточного иммуноглобулина (TIM-1)). К данной группе также могут быть отнесены ферменты глутатион-S-трансферазы ( $\alpha$ -GST,  $\pi$ -GST), поскольку они входят в состав цитоплазмы клеток канальцев.

К БАВ, секреция и экспрессия которых возникают или повышаются при повреждении канальцевого эпителия, но образующимся и в других клетках организма, относятся липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL, липокалин-2, сидерокалин, 24p3), N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза (NAG), ядерный фактор гепатоцитов-1 $\beta$  (HNF1 $\beta$ , vHNF1, TCF2 и LF-B3), тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2), белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 [IGFBP7, mas25, простагландин-стимулирующий фактор (PSF), фактор адгезии опухоли (TAF) и ангиомодулин (AGM)], белок, связывающий жирные кислоты печени (FABP, L-FABP, FABP1), желатиназы (матричные металлопротеиназы — MMP2, MMP9), интерлейкин-18 (ИЛ-18).

Также выделяют ряд БАВ, которые только реабсорбируются в канальцах почек, а при патологии

канальцевого аппарата происходит их накопление в моче. К таким БАВ относятся  $\beta_2$ -микроглобулин ( $\beta_2$ -МГ), цистатин С, интерлейкин-6 (ИЛ-6).

Очевидно, что маркеры канальцевой функции чаще ассоциируются с острой патологией канальцевого аппарата, в частности, используются в диагностике ОПП. Однако, с расширением базы знаний об особенностях повреждения канальцев, в настоящее время проводится большое количество научных исследований, направленных на изучение маркеров канальцевого повреждения при хронической почечной патологии первичного или вторичного характера.

NGAL впервые был выделен из нейтрофилов, как вариант нормы его продукции в нейтрофилах. Биомаркер сохраняется до разрушения гранул зрелых нейтрофилов при инфекционно-воспалительных процессах [44]. Далее была установлена экспрессия NGAL из других типов клеток и выделены его основные функции в участии миграции, пролиферации, апоптоза и дифференцировке клеток [44, 45]. Дальнейшее изучение особенностей метаболизма и механизмов секреции NGAL позволило установить, что NGAL секретируется и экспрессируется клетками почечных канальцев, в большей степени в области восходящей части петли Генле и собирательных протоках в случае их повреждения [44].

NAG представляет собой фермент лизосом, который вырабатывается многими клетками. В почках NAG секретируется и экспрессируется в лизосомах проксимального канальца и может присутствовать в моче в небольшом количестве в норме [46]. Повышение концентрации NAG в моче позволяет судить о патологии канальцев. NAG, как маркер канальцевого повреждения, используется для диагностики ОПП, хронических заболеваний почек, а также имеются данные о его предикторной роли при сердечно-сосудистых заболеваниях (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность), сахарном диабете [47, 48].

KIM-1 является гликопротеиновым рецептором, экспрессия которого в проксимальном канальце наиболее выражена по сравнению с другими молекулами. Кроме того, KIM-1 соединяется с фосфотидилсерином для осуществления апоптоза [49, 50]. Функцию данного соединения в литературе называют «съешь меня», т.е. выполняется «маркировка» клеток для инициирования апоптоза. При патологии канальцевого аппарата таким образом реализуется не только апоптоз, но и удаление некротического материала клеток, окисленных липидов [51].

Уромодулин — одна из наиболее перспективных молекул для изучения нарушения функции канальцев и использования в клинической практике. Уромодулин секретируется в восходящей части петли Генле и дистальном канальце. Биологической ролью уромодулина является связывание оксалата кальция (снижение риска образования камней в почках), с фибриями *E. coli* (уменьшает риск инфекций мочевыводящих путей), регуляция гомеостаза путем связывания с ко-транспортёрами натрия (отмечается связь с развитием



сольчувствительной артериальной гипертензии) [52, 53], калия, хлора, контролирует функцию каналов магния, кальция в дистальном отделе канальцев [54]. Установлено, что уровень уромодулина в моче соответствует массе и функции канальцев и имеет положительную корреляцию с СКФ [54]. Известны мутации генов, кодирующих выделение и качество уромодулина, в результате чего развивается фиброз почек. В консенсусном отчете KDIGO аутосомно-доминантное заболевание почек, возникшее из-за мутации гена уромодулина, предполагалось назвать уромодулин-ассоциированная болезнь почек (UAKD). Ряд заболеваний, связанных со схожими изменениями в тубулоинтерстиции, но другой этиологии, принято выделять в группу аутосомно-доминантных тубулоинтерстициальных заболеваний почек (ADTKD) [55].

Ядерный фактор гепатоцитов-1 $\beta$  (HNF1 $\beta$ ) является представителем семейства факторов транскрипции. Впервые HNF1 $\beta$  был выделен в печени, однако большую значимость и доминирование по локализации секретирует в почках — во всех отделах канальцевого аппарата. HNF1 $\beta$  имеет важное значение в период эмбриогенеза в нормальном развитии почек, печени, поджелудочной железы, кишечника, мочеполовых путях [56]. В условиях нормального функционирования канальцевого аппарата и отсутствия мутации гена HNF1 $\beta$  ядерный фактор гепатоцитов-1 $\beta$  контролирует нормальный метаболизм в канальцах и транспорт растворенных веществ канальцевым эпителием [57]. Мутация генов HNF1 $\beta$  наследуется по аутосомно-доминантному типу, в результате которой развиваются тубулоинтерстициальный фиброз, агенезия или гипоплазия почек, мультикистозная дисплазия почек, гломеруло-кистозная болезнь [57].

$\beta_2$ -МГ представляет собой небольшой белок, который присутствует во всех ядродержащих клетках. Особенностью  $\beta_2$ -МГ является практически полный метаболизм через почки, с реабсорбцией через канальцы [58]. В связи с этим при повышении  $\beta_2$ -МГ в сыворотке вследствие внепочечных причин, концентрация в моче также повышается. Клиническое применение  $\beta_2$ -МГ имеет значение при развитии амилоидоза почек при гемодиализе, миеломной болезни, раке почки, опухолях внепочечного происхождения, вторичных нефропатиях, сердечно-сосудистых заболеваниях (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сонных артерий, перемежающаяся хромота и др.) [59-61]. Также  $\beta_2$ -микроглобулинурия появляется при аутоиммунных заболеваниях, инфекционно-воспалительных процессах [60].

Цистатин С — низкомолекулярный белок, который содержится во всех клетках организма, полностью фильтруется через клубочки и реабсорбируется в проксимальных канальцах. Цистатин С связан со многими биологическими процессами в организме, поскольку участвует в активации белков-предшественников, белковом обмене, апоптозе [62, 63]. Поскольку метаболизм цистатина С происходит в почках, признано его высокое прогностическое значение в нефрологической практике: цистатин С — показатель

гломерулярной функции и канальцевой дисфункции при ОПП [62]. Более того, в 2012 году KDIGO было предложено использовать уровень сывороточного цистатина С, как единственного показателя почечной функции, так и при сочетании с креатинином сыворотки крови, в расчетных формулах для определения СКФ при ХБП [64]. Рекомендуемой к использованию в клинической практике является формула CKD-EPI, основанная на уровне креатинина и формула CKD-EPI, основанная на уровнях цистатина С и креатинина сыворотки.

Тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста 7 (IGFBP7), экспрессируются в канальцах почек при повреждении канальцевого эпителия [65]. IGFBP7 секретируется и экспрессируется в клетках проксимальных и дистальных канальцев, тогда как TIMP-2 — только в дистальных канальцах. Функциями данных БАВ являются участие во многих биологических процессах в организме, в том числе в апоптозе, клеточном старении, клеточном цикле, воспалении, канальцевой регенерации [66]. Оба БАВ являются белковыми структурами, признанными маркерами раннего развития ОПП. TIMP-2 является ингибитором металлопротеиназ. Матричные металлопротеиназы являются одними из факторов, вызывающих нарушение структуры почек (клубочков, канальцев, сосудов) посредством деградации матрикса [67]. TIMP-2 препятствует данному процессу, поскольку ингибирует металлопротеиназы и принимает участие в остановке клеточного цикла в фазе G 1, которое считается ключевым компонентом в прогрессировании ОПП [67]. IGFBP7 также принимает участие в остановке клеточного цикла. IGFBP7 является членом суперсемейства IGFBP и принимает участие в нормальном росте, дифференцировке, пролиферации и апоптозе клеток, а также является связующим звеном в сигнальных путях, передавая информацию рецепторам, белкам, протеазам [68].

Белок, связывающий жирные кислоты печени (FABP), или известный под названием L-FABP, FABP1 представляет собой белок, включающий в свой состав жирные кислоты. FABP преимущественно экспрессируется в гепатоцитах, а также во многих клетках — энтероцитах, клетках проксимальных канальцев, альвеолоцитах [69]. L-FABP фильтруется в клубочках и реабсорбируется в канальцах. Повреждение канальцевого эпителия происходит вследствие чрезмерной реабсорбции L-FABP, содержащего жирные кислоты [70]. Также возможны и иные факторы повреждения (артериальная гипертензия, ишемия канальцев, инфекции, токсическое воздействие) при повышенной экспрессии гена, контролирующего L-FABP, который быстро накапливается в моче и используется в качестве маркера повреждения канальцевого эпителия [71]. L-FABP, как и другие члены семейства FABP, в настоящий момент активно изучаются с целью определения их значимости в нефрологической практике, а также уточнения особенностей метаболизма и локализации экспрессии в канальцах почек. Белок,

связывающий жирные кислоты 2 (FABP2, I-FABP), экспрессируется в энтероцитах, но в настоящее время показано, что увеличение экспрессии концентрации FABP коррелирует с прогрессированием хронической болезни почек при диабетической нефропатии [71].

Желатиназы (матричные металлопротеиназы — MMP2, MMP9) относятся к нейтральным протеиназам, обладающим возможностью разрушать и изменять структуру внеклеточного матрикса за счет деградации белков [72]. Данная функция является положительной, т.к. снижает процесс фиброобразования и препятствует развитию и прогрессированию тубулоинтерстициального фиброза. Однако, установлены и другие свойства MMP2 и MMP9, которые оказывают повреждающее действие на почечный тубулоинтерстиций. Установлено, что MMP принимают участие в миграции клеток, адгезии между клетками и внеклеточным матриксом, активации эпителиально-мезенхимального перехода, реализуют активность факторов роста и высвобождение цитокинов, в том числе TGFβ — мощного фактора фиброза и ремоделирования тканей [71]. Важно отметить, что одним из механизмов развития канальцевого повреждения при гломерулопатиях является активация MMP9 при чрезмерной реабсорбции альбумина в проксимальных канальцах. Матричные металлопротеиназы могут являться маркерами как острого, так и хронического повреждения канальцев [72].

α-GST, π-GST представляют собой изоформы глутатиона-S-трансферазы, обнаруживаемые в организме человека, а именно, в проксимальных и дистальных канальцах соответственно [73]. Исходя из их локализации очевидно, что данные изоформы появляются в моче при нарушении целостности

клеток канальцевого эпителия. В виду этого α-GST, π-GST являются ранними маркерами ОПП, значимость которых подтверждена многими исследованиями [74]. В тоже время персистирующая травма низкой интенсивности канальцевого эпителия также сопровождается высвобождением α-GST, π-GST в мочу. Установлено предикторное значение данных ферментов при диабетической нефропатии, гломерулонефрите, нефропатии, связанной с ожирением, гломерулопатиях [73].

ИЛ-18 представляет собой цитокин, который имеет важную роль в ответе Т-хелперов 1-го и 2-го типа. Кроме того, экспрессия ИЛ-18 приводит к активации других цитокинов, ответственных за инициацию и поддержания воспаления — TNF-α и ИЛ-1β. ИЛ-18 экспрессируется эпителиальными клетками канальцев в большинстве случаев, а также дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами, базофилами, кератиноцитами, хондроцитами, синовиальными фибробластами, клетками коры надпочечников, остеобластами [75]. ИЛ-18 является участником сигнальных путей, направленных, главным образом, на провоспалительный ответ [76]. Важно отметить, что в основе многих острых и хронических заболеваний лежит воспалительный процесс, а ИЛ-18 имеет в нем ключевую роль. ИЛ-18 для совершения действия необходим специфический рецептор и белок, связывающий ИЛ-18 [76]. В качестве маркера канальцевого повреждения ИЛ-18 используется при воспалительных заболеваниях почек любой этиологии, включая ОПП, аутоиммунных патологиях (первичный и вторичный гломерулонефрит), метаболических нарушениях (диабетическая нефропатия), обструктивных заболеваниях почек [75].

Таблица 1. Характеристика маркеров функции канальцев почек

Маркер	Место продукции	Механизм в канальцах	Значения в норме	Виды патологических состояний
KIM-1	Эпителий проксимальных канальцев	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция в малых количествах	Моча — 0-2200 пг/мл [79] Кровь — не определяется в норме	ОПП, ХСН Имеются данные о прогностической роли KIM-1 при ХБП
α-GST	Фермент локализован в основном в проксимальном канальце	Экспрессия, выведение	Моча — 2,7-7,6 нг /мг/креатинин мочи [80] Кровь — не определяется в норме	ОПП, диабетическая нефропатия, метаболическая нефропатия иного генеза, гломерулонефрит
π-GST	Фермент локализован в основном в дистальном канальце		Моча — 4,1-13 нг /мг/креатинин мочи [80] Кровь — не определяется в норме	
NGAL	NGAL секретируется в нейтрофилах, при повреждении почек секретируется и экспрессируется клетками почечных канальцев, в большей степени в области восходящей части петли Генле и собирательных протоках	При повреждении канальцев — секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция. При отсутствии повреждения канальцев — реабсорбция	Суточная моча — 17,1-29,7 нг/мл и 21,5 — 32,9 нг/г креатинин (мужчины) 52,2-75,7 нг/мл, 80,3-99,4 нг/г креатинин (женщины) [81] Кровь — 43,0-86,3 мкг/л (мужчины), 38,2-88,9 мкг/л (женщины) [82]	ОПП, ХБП любого генеза

Таблица 1. (Окончание)

Маркер	Место продукции	Механизм в канальцах	Значения в норме	Виды патологических состояний
NAG	Секретируется во многих клетках. В почках — в лизосомах проксимального канальца.	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — 1,6 — 5,8 Ед/г креатинина [83], 19,8-22,2 Ед/л (мужчины), 16,5-20,5 Ед/л (женщины) [84] Кровь — 270-495 Ед/л [85]	ОПП, ХБП, вторичные тубулопатии — АГ, ХСН, СД
HNF1β	Секреция во всех отделах канальцевого аппарата, печени, желчных протоках, тимусе, поджелудочной железе, половых путях, легких и кишечнике	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Нет данных	Тубулоинтерстициальный фиброз, агенезия или гипоплазия почек, мультикистозная дисплазия почек, гломеруло-кистозная болезнь, гиперурикемия, подагра, СД, пороки развития половых путей, гиперпаратиреоз
TIMP-2	Секреция в дистальных канальцах при повреждении почек. Обнаруживается во всех клетках тканей	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — 188-244 пмоль/л [86] Кровь — 109-253 нг/мл [87]	ОПП, имеются данные о прогнозировании риска прогрессирования ХБП
IGFBP7	Секреция в проксимальных и дистальных канальцах при повреждении почек. Обнаруживается во всех клетках тканей	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — 2,60-4,09 нг/мл [88] Кровь — нет данных	ОПП, имеются данные о прогнозировании риска прогрессирования ХБП
L-FABP	Секреция в клетках проксимальных канальцев, гепатоцитах, а также во многих других клетках — энтероцитах, альвеолоцитах	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — 0,3-8,4 мкг/г креатинина [89] Кровь — нет данных	ОПП любой этиологии, включая ишемический генез, некроз канальцев. Имеются данные о прогнозировании риска прогрессирования ХБП
MMP2	Секреция мезангиальными и эпителиальными клетками канальцев на сверхнизком уровне. Возрастает при повреждении канальцев	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция в малом количестве в норме	Моча — не определяется в норме Кровь — 475 до 798 нг/мл [90]	ОПП, ХБП любой этиологии, включая рак почки (карцинома). Любое заболевание почек, характеризующееся формированием фиброза
MMP9			Моча и кровь — не определяется в норме [90]	
ИЛ-18	Секреция эпителиальными клетками в проксимальных канальцах, дистальном извитом канальце, соединительных трубочках и собирательных канальцах при повреждении, моноцитами, макрофагами	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Моча — не определяется в норме (может быть обнаружен в сверхнизких концентрациях) [91] Кровь — менее 70 пг/мл [92]	ОПП, ишемическая болезнь почек, гломерулонефрит, в т.ч. волчаночный, диабетическая и обструктивная нефропатия
β <sub>2</sub> -МГ	Во всех ядросодержащих клетках, кроме эритроцитов	Реабсорбируется в проксимальных канальцах	Моча — в следовых количествах (не более 0,1 % от всего содержания в организме) Кровь — до 0,32 мг/л [93]	Инфекционно-воспалительные, аутоиммунные заболевания любой этиологии, амилоидоз при гемодиализе, рак почки, вторичные нефропатии, миеломная болезнь
Цистатин С	Синтезируется всеми ядросодержащими клетками, 100% фильтруется клубочками	Реабсорбируется в проксимальных канальцах	Моча — не определяется в норме Кровь — 0,50–0,96 мг/л (у мужчин), 0,57–0,96 мг/л (у женщин) [94]	ОПП, перспектива использования — риск прогрессирования тубулопатий любого генеза
ИЛ-6	Синтезируется во многих иммунокомпетентных клетках. В ткани почек ИЛ-6 экспрессируется подоцитами, мезенгиальными, эндотелиальными клетками	Реабсорбируется в канальцах	Моча — не определяется в норме Кровь — 1-2 пг/мл [95]	ОПП любого генеза, первичные и вторичные гломерулопатии, вторичные нефропатии
Уромодулин	Секреция и экспрессия в толстой восходящей части петли Генле	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция в малых количествах	Моча — 0,2 до 49,9 мкг/мл [96] Кровь — не определяется в норме	ОПП, аутосомно-доминантные тубулоинтерстициальные заболевания почек (уромодулин-ассоциированная болезнь почек), тубулопатии любого генеза

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИЛ — интерлейкин, ОПП — острое повреждение почек, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Table 1. Characterization of renal tubular function markers

Marker	Place of production	Mechanism in the tubules	Values of normal indicators	Types of pathological conditions
KIM-1	Epithelium of the proximal tubule	Secretion, expression, excretion, reabsorption in small amounts	Urine — 0-2200 pg/ml [79] Blood — not normal	AKI, CHF There is evidence for the predictive role of KIM-1 in CKD
α-GST	The enzyme is localized mainly in the proximal tubule	Expression, excretion	Urine — 2.7-7.6 ng/mg/urine creatinine [80] Blood — not normal	AKI, diabetic nephropathy, other metabolic nephropathy, glomerulonephritis
π-GST	The enzyme is localized mainly in the distal tubule		Urine — 4.1-13 ng/mg/urine creatinine [80] Blood — not normal	
NGAL	NGAL is secreted in neutrophils; in case of kidney damage, it is secreted and expressed by cells of the renal tubules, to a greater extent in the area of the ascending loop of Henle and collecting ducts	When damaged, secretion, expression, excretion, reabsorption. In the absence of damage to the tubules — reabsorption	Daily urine — 17.1-29.7 ng / ml and 21.5 — 32.9 ng / g / creatinine (men) 52.2-75.7 ng/ml, 80.3-99.4 ng/g/ creatinine (women) [81] Blood — 43.0-86.3 mcg / l (men), 38.2-88.9 µg/l (women) [82]	AKI, CKD of any origin
NAG	Secreted in many cells. In the kidneys — in the lysosomes of the proximal tubule.	Secretion, expression, excretion, reabsorption	Urine — 1.6-5.8 U/g creatinine [83], 19.8-22.2 U/l (men), 16.5-20.5 U/l (women) [84] Blood — 270-495 U/l [85]	AKI, CKD, secondary tubulopathies — AH, CHF, DM
HNF1β	Secretion in all parts of the tubular apparatus, liver, bile ducts, thymus, pancreas, tracts, lungs and intestines	Secretion, expression, excretion, reabsorption	No data	Tubulointerstitial fibrosis, renal agenesis or hypoplasia, multicystic renal dysplasia, glomerulo-cystic disease, hyperuricemia, gout, diabetes mellitus, genital tract malformations, hyperparathyroidism
TIMP-2	Secretion in the distal tubules in renal injury. Found in all tissue cells	Secretion, expression, excretion, reabsorption	Urine — 188-244 pmol/l [86] Blood — 109-253 ng/ml [87]	AKI, there is evidence to predict the risk of CKD progression
IGFBP7	Secretion in the proximal and distal tubules in case of kidney damage. Found in all tissue cells	Secretion, expression, excretion, reabsorption	Urine — 2.60-4.09 ng/ml [88] Blood — no data	AKI, there is evidence to predict the risk of CKD progression
L-FABP	Secretion in the cells of the proximal tubules, hepatocytes, as well as in many other cells — enterocytes, alveolocytes	Secretion, expression, excretion, reabsorption	Urine — 0.3-8.4 µg/g creatinine [89] Blood — no data	AKI of any etiology, including ischemic genesis, tubular necrosis. There is evidence to predict the risk of CKD progression
MMP2	Secretion of mesangial and epithelial cells of the tubules at an ultra-low level. Increases with damage to the tubules	Secretion, expression, excretion, reabsorption in a small amount is normal	Urine — not normal Blood — 475 to 798 ng/mL [90]	AKI, CKD of any etiology, including kidney cancer (carcinoma).
MMP9			Urine and blood — not normal [90]	Any kidney disease characterized by the formation of fibrosis
IL-18	Secretion by epithelial cells in the proximal tubules, distal convoluted tubule, connecting tubules and collecting tubules in case of damage, monocytes, macrophages	Секреция, экспрессия, выведение, реабсорбция	Urine — not normally detected (may be detected in ultra-low concentrations) [91] Blood — less than 70 pg/ml [92]	AKI, ischemic kidney disease, glomerulonephritis, incl. lupus, diabetic and obstructive nephropathy
β <sub>2</sub> -MG	In all nucleated cells, except for erythrocytes	Reabsorbed in proximal tubules	Urine — in trace amounts (no more than 0.1 % of the total content in the body) Blood — up to 0.32 mg/l [93]	Infectious-inflammatory, autoimmune diseases of any etiology, amyloidosis in hemodialysis, kidney cancer, secondary nephropathies, multiple myeloma
Cystatin C	Synthesized by all nucleated cells, 100 % filtered by glomeruli	Reabsorbed in proximal tubules	Urine — not normal Blood — 0.50–0.96 mg/l (in men), 0.57–0.96 mg/l (in women) [94]	AKI, the prospect of use — the risk of progression of tubulopathies of any genesis
IL-6	It is synthesized in many immunocompetent cells. In the kidney tissue, IL-6 is expressed by podocytes, mesangial, and endothelial cells.	Reabsorbed in the tubules	Urine — not normal Blood — 1-2 pg/ml [95]	AKI of any origin, primary and secondary glomerulopathies, secondary nephropathies
Uro-modulin	Secretion and expression in thick ascending loop of Henle	Secretion, expression, excretion, reabsorption in small amounts	Urine — 0.2 to 49.9 µg/mL [96] Blood — not normal	AKI, autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (uro-modulo-associated kidney disease), tubulopathies of any genesis

Note: AH — arterial hypertension, IL — interleukin, AKI — acute kidney injury, DM — diabetes mellitus, CKD — chronic kidney disease, CHF — chronic heart failure



Таблица 2. Классификация патологии канальцевого аппарата  
Table 2. Classification of the pathology of the tubular apparatus

№	Классификационный признак/ Classification sign
I	<b>По этиологическому фактору/ According to the etiological factor:</b> 1. Врожденные Congenital 2. Приобретенные Acquired
II	<b>По топике патологического процесса/ According to the topic of the pathological process:</b> 1. Патология проксимального канальца/Pathology of the proximal tubule 2. Патология дистального канальца/Pathology of the distal tubule 3. Патология петли Генле/Pathology of the loop of Genle 4. Патология собирательной трубки/Pathology of the collecting duct 5. Комбинированные формы/Combined forms
III	<b>По реакции повреждения/According to the damage reaction:</b> 1. Острая/Acute – С осложнениями/ With complications: ✓ В пределах нефрона/Within the nephron ✓ Системные/System ✓ С хронизацией процесса/With process timing – Без осложнений/Without complications 2. Хроническая/Chronic
IV	<b>По обратимости патологического процесса/ According to the reversibility of the pathological process:</b> 1. Обратимая патология канальцев/Reversible tubular pathology 2. Необратимая патология канальцев/Irreversible tubular pathology: A. Без трансформации/No transformation; B. С трансформацией/With transformation: – аутофагия/autophagy – некроз/necrosis – эпителиально-мезенхимальный переход/epithelial-mesenchymal transition – атрофия/atrophy – кальциноз/calcification
V	<b>По патологии цитоплазматических и внутриклеточных мембран эпителиальных клеток канальцев/ According to the pathology of cytoplasmic and intracellular membranes of tubular epithelial cells:</b> 1. Патология канальцев токсического генеза/Pathology of tubules of toxic genesis 2. Патология канальцев метаболического генеза/Pathology of tubules of metabolic origin 3. Патология канальцев лекарственного генеза/Pathology of tubules of medicinal genesis 4. Патология гипертонического генеза/Pathology of hypertensive origin 5. Патология ишемического генеза/Pathology of ischemic genesis 6. Патология воспалительного генеза/Pathology of inflammatory genesis: – цитокиновые реакции/cytokine reactions – прямое влияние инфекционных (бактериальных, вирусных) фактов патогенности (ферменты, экзотоксины и т.д.)/direct influence of infectious (bacterial, viral) facts of pathogenicity (enzymes, exotoxins, etc.) – аутоиммунные реакции (аутоантигены, циркулирующие иммунные комплексы) / autoimmune reactions (autoantigens, circulating immune complexes)
VI	<b>По характеристике пораженных структур эпителиальных клеток канальцев/ According to the characteristics of the affected structures of the epithelial cells of the tubules:</b> 1. Мембранопатии/Membranopathy 2. Ко-транспортные повреждения/Co-transport damage 3. Рецепторные повреждения/Receptor damage – кубилина/cubilin – мегалина/megaline – натрий-водородного обменника (NHE1)/sodium-hydrogen exchanger (NHE1) – CIC-5 (Chloride ion channel — каналы ионов хлора)/Chloride ion channel (CIC-5) 4. Митохондриальные повреждения/Mitochondrial damage 5. Лизосомопатии/Lysosomopathies 6. Патология первичной реснички/Primary eyelash pathology; 7. Патология цитоскелета (микротрубочек)/Pathology of the cytoskeleton (microtubules)
VII	<b>По патологии белков, формирующих межклеточные контакты/ According to the pathology of proteins that form intercellular contacts:</b> 1. Клаудинов/Claudins 2. Интегринов/Integrins 3. CAVSAP3 (Calmodulin-regulated spectrin-associated protein 3 — кальмодулин-регулирующий спектрин-ассоциированный белок 3)/CAVSAP3 (Calmodulin-regulated spectrin-associated protein 3)

ИЛ-6 реабсорбируется канальцами почек, а содержится во многих иммунокомпетентных клетках. В ткани почек ИЛ-6 экспрессируется подоцитами, мезенгиальными, эндотелиальными клетками. ИЛ-6 является цитокином, обуславливающим провоспалительный, иммунный механизм, а также реакции немедленного ответа [77]. ИЛ-6 включен в ряд сигнальных путей как основной компонент, и имеет специфические рецепторы для взаимодействия с клетками органов мишеней, прежде всего, клетками канальцев, крови. Важными патологическими функциями ИЛ-6 является увеличение активности эпителиального натриевого канала, вследствие чего возрастает реабсорбция натрия в кровоток, что обуславливает повышение риска развития АГ, а также стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [78]. Прогностическую значимость ИЛ-6 может иметь при ОПП любого генеза, первичных и вторичных гломерулопатиях, вторичных нефропатиях.

Учитывая многообразие маркеров функционирования канальцев почек рациональным является обобщение представленного материала по их основным характеристикам (табл 1.)

При составлении представленной таблицы были использованы референсные значения маркеров функции канальцев, полученные из научно-исследовательских работ, проводимых с контролем показателей в когорте здоровых людей.

## Вопросы классификации патологии канальцевого аппарата

В настоящее время нет единой классификации патологии канальцевого аппарата. Наиболее очевидной причиной отсутствия систематизации и структуризации тубулопатий является сложная высокоорганизованная структура канальцев и разнообразие процессов и механизмов, реализующих последовательную функцию канальцев. Необходимым является совместная работа специалистов разного профиля для формирования унифицированной классификации тубулопатий, которая будет использована в клинической практике и научных исследованиях.

Глубокий и детальный обзор литературы позволил нам выделить основные позиции, определяющие возможность классифицирования патологии канальцевого аппарата (Табл. 2).

## Заключение

В представленном обзоре литературы демонстрируется высокая актуальность дальнейшего глубокого изучения особенностей высокоорганизованной структуры канальцевого аппарата и протекающих в них механизмов межмолекулярного взаимодействия. Имеющиеся клинические данные и патоморфологические результаты исследований позволяют судить о перспективности использования биомаркеров дисфункции канальцев в диагностике не только

острого повреждения почек или острой болезни почек, но и хронической болезни почек.

Важно отметить, что для единства терминологий, понимания патогенетических процессов, для диагностических и лечебных мероприятий необходимым является создание унифицированной классификации болезней канальцевого аппарата. Для решения данной задачи необходимо формирование рабочей группы, состоящей из специалистов различного профиля, главным образом, нефрологов, морфологов, генетиков. Помимо структурированности внедрение в клиническую практику классификации болезней канальцевого аппарата позволит определять тяжесть процесса, категорию риска, возможные осложнения и многие другие значимые оценки.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Левицкая Е.С.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи  
**Батюшин М.М.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): формирование идеи и концепции рукописи, анализ и интерпретация содержания рукописи, проверка критически важного интеллектуального материала, окончательное утверждение рукописи для публикации, ответственность за все аспекты рукописи

### Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Levitskaya E.S.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6165-3943>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and systematization of literature data, writing an article, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript  
**Batiushin M.M.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2733-4524>): formation of the idea and concept of the manuscript, analysis and interpretation of the content of the manuscript, review of critical intellectual material, final approval of the manuscript for publication, responsibility for all aspects of the manuscript

### Список литературы/Referents:

1. Curthoys NP, Moe OW. Proximal Tubule Function and Response to Acidosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(9): 1627-1638. doi: 10.2215/CJN.10391012.
2. Andrianova NV, Buyan MI, Zorova LD et al. Kidney Cells Regeneration: Dedifferentiation of Tubular Epithelium, Resident Stem Cells and Possible Niches for Renal Progenitors. Int J Mol Sci. 2019; 20(24): 6326. doi: 10.3390/ijms20246326.
3. Little MH, Kairath P. Does Renal Repair Recapitulate Kidney Development? JASN. 2017; 28 (1): 34-46. doi: 10.1681/ASN.2016070748.
4. Castrop H. The Role of Renal Interstitial Cells in Proximal Tubular Regeneration. Nephron 2019; 141: 265-272. doi: 10.1159/000496278.
5. Yoon YM, Go G, Yun CW et al. Knockdown of CK2α reduces P-cresol-induced fibrosis in human renal proximal tubule epithelial cells via the downregulation of profilin-1. Int J Med Sci. 2020; 17(17): 2850-2860. doi:10.7150/ijms.48429.

6. Chawla LS., Bellomo R, Bihorac A, on behalf of the Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*. 2017; 13: 241-257. doi:10.1038/nrneph.2017.2.
7. Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 311(1): F145-F161. doi: 10.1152/ajprenal.00164.2016.
8. Fortrie G, de Geus HRH., Betjes MGH. The aftermath of acute kidney injury: a narrative review of long-term mortality and renal function. *Crit Care*. 2019; 23: 24. doi: 10.1186/s13054-019-2314-z.
9. Pereira BJ, Barreto S, Gentil T et al. Risk factors for the progression of chronic kidney disease after acute kidney injury. *J. Bras. Nefrol*. 2017; 39: 239-245. doi: 10.5935/0101-2800.20170041.
10. Gilbert RE. Proximal Tubulopathy: Prime Mover and Key Therapeutic Target in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2017; 66: 791-800. doi: 10.2337/db16-0796.
11. Chagnaca A, Zingermana B, Rozen-Zvia B et al. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron*. 2019; 143: 38-42. doi: 10.1159/000499486.
12. Vallon V., Thomson, S.C. The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020; 16: 317-336. doi: 10.1038/s41581-020-0256-y.
13. Habib SL. Kidney atrophy vs hypertrophy in diabetes: which cells are involved? *Cell Cycle*. 2018; 17(14): 1683-1687. doi: 10.1080/15384101.2018.1496744.
14. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 502-517. doi: 10.2215/CJN.05960616.
15. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23(1): 19-28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004.
16. Amini S., Abbaspour H., Morovatdar N. et al. Risk Factors and Outcome of Acute Kidney Injury after Congenital Heart Surgery: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med*. 2017; 21(12): 847-851. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_459\_16.
17. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2020; 66 (1): 82-90 doi: 10.1590/1806-9282.66.S1.82.
18. Gómez BCJ, Na G-PH, Álvarez FO et al. Evolución De tubulopatías renales primarias diagnosticadas en edad pediátrica. *Nefrologia*. 2021; 41: 182-190. doi:10.1016/j.nefro.2020.07.001.
19. Silver SA, Harel Z, McArthur E et al. Causes of Death after a Hospitalization with AKI. *JASN*. 2018; 29 (3): 1001-1010. doi: 10.1681/ASN.2017080882.
20. Wiersema R., Eck, R.J., Haapio, M. et al. Burden of acute kidney injury and 90-day mortality in critically ill patients. *BMC Nephrol*. 2020; 21: 1-8. doi: 10.1186/s12882-019-1645-y.
21. Mihevc M., Petreski T., Maver U. et al. Renal proximal tubular epithelial cells: review of isolation, characterization, and culturing techniques. *Mol Biol Rep*. 2020; 47: 9865-9882. doi: 10.1007/s11033-020-05977-4.
22. Madrazo-Ibarra A, Vaitla P. Histology. *Nephron*. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554411>. (дата обращения: 01.06.2022г).
23. Park HJ, Fan Z, Bai Y et al. Transcriptional Programs Driving Shear Stress-Induced Differentiation of Kidney Proximal Tubule Cells in Culture. *Front. Physiol*. 2020; 11: 587358. doi: 10.3389/fphys.2020.587358.
24. Lin NYC, Homan KA, Robinson SS. et al. Renal reabsorption in 3D vascularized proximal tubule models. *PNAS*. 2019; 116 (12): 5399-5404. doi: 10.1073/pnas.1815208116.
25. Chen L, Clark JZ, Nelson JW et al. Renal-Tubule Epithelial Cell Nomenclature for Single-Cell RNA-Sequencing Studies. *J Am Soc Nephrol*. 2019; 30(8): 1358-1364. doi: 10.1681/ASN.2019040415.
26. Carney EF. Endocytosis in the proximal tubule. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15; 2. doi:10.1038/s41581-018-0079-2.
27. Subramanya AR., Ellison DH. Distal Convoluted Tubule. *CJASN*. 2014; 9 (12): 2147-2163. doi: 10.2215/CJN.05920613.
28. Wang S, Dong Z. Primary cilia and kidney injury: current research status and future perspectives. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305(8): F1085-F1098. doi: 10.1152/ajprenal.00399.2013.
29. Maggiorani D, Dissard R, Belloy M et al. Shear Stress-Induced Alteration of Epithelial Organization in Human Renal Tubular Cells. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0131416. doi:10.1371/journal.pone.0131416.
30. Pluznick JL, Caplan MJ. Chemical and Physical Sensors in the Regulation of Renal Function. *CJASN*. 2015; 10 (9): 1626-1635. doi: /10.2215/CJN.00730114.
31. Han SJ, Kim J-H, Kim JI et al. Inhibition of microtubule dynamics impedes repair of kidney ischemia/reperfusion injury and increases fibrosis. *Sci Rep*. 2016; 6: 27775. doi: /10.1038/srep27775.
32. Sivakamasundari V, Bolisetty M, Sivajothi S et al. Comprehensive Cell Type Specific Transcriptomics of the Human Kidney. *bioRxiv*. 2017; 238063. doi: 10.1101/238063.
33. Elias BC, Mathew S, Srichai MB et al. The Integrin  $\beta$ 1 Subunit Regulates Paracellular Permeability of Kidney Proximal Tubule Cells. *J Biol Chem*. 2014; 289(12): 8532-8544. doi: 10.1074/jbc.M113.526509.
34. Zheng G, Zhang J, Zhao H. et al.  $\alpha$ 3 Integrin of Cell-Cell Contact Mediates Kidney Fibrosis by Integrin-Linked Kinase in Proximal Tubular E-Cadherin Deficient Mice. *Am J Pathol*. 2016; 186: 1847-1860. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.03.015.
35. Yu ASL. Claudins and the Kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26(1): 11-19. doi: 10.1681/ASN.2014030284.
36. Mitsuhashi Y., Abe T., Misaki K. et al. Cyst formation in proximal renal tubules caused by dysfunction of the microtubule minus-end regulator CAMSAP3. *Sci Rep*. 2021; 11: 5857. doi: 10.1038/s41598-021-85416-x.
37. Tomilin V, Mamenko M, Zaika O, Pochynyuk O. Role of Renal TRP Ion Channels in Physiology and Pathology. *Semin Immunopathol*. 2016; 38(3): 371-383. doi: 10.1007/s00281-015-0527-z.
38. Wang K, Kestenbaum B. Proximal Tubular Secretory Clearance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(8): 1291-1296. doi: 10.2215/CJN.12001017.
39. Евтеев В.А., Прокофьев А.Б., Бунятян Н.Д. и др. МАТЕ-транспортеры: участие в фармакокинетике лекарственных средств и межлекарственных взаимодействиях. *Фармация*. 2019; 68 (7): 44-47. doi: 10.29296/25419218-2019-07-08. Evteev V.A., Prokof'ev A.B., Bunyatjan N.D. et al. MATE-transporters: participation in the pharmacokinetics of drugs and drug-drug interactions. *Pharmacy*. 2019; 68 (7): 44-47. doi: 10.29296/25419218-2019-07-08 [in Russian].
40. Simon N., Hertig A. Alteration of Fatty Acid Oxidation in Tubular Epithelial Cells: From Acute Kidney Injury to Renal Fibrogenesis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2015; 2: 52. doi: 10.3389/fmed.2015.00052.
41. Gai Z, Wang T, Visentin M, et al. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019; 11(4): 722. doi: 10.3390/nu11040722.

42. Gewin LS. Sugar or Fat? Renal Tubular Metabolism Reviewed in Health and Disease. *Nutrients*. 2021; 13: 1580. doi: 10.3390/nu13051580.
43. Vasko R. Peroxisomes and Kidney Injury. *Antioxid. Redox Signal*. 2016; 25: 217-231. doi: 10.1089/ars.2016.6666.
44. Schreiber A, Rousselle A, Klocke J. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Protects from ANCA-Induced GN by Inhibiting T<sub>H</sub>17 Immunity. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(7): 1569-1584. doi: 10.1681/ASN.2019090879.
45. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132(9): 909-923. doi:10.1042/CS20171592.
46. Solbu MD., Toft I, Lochen ML et al. N-Acetyl-β-d-Glucosaminidase Does Not Enhance Prediction of Cardiovascular or All-Cause Mortality by Albuminuria in a Low-Risk Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(2): 533-542. doi: 10.1681/ASN.2014100960.
47. Kim SR, Lee Y, Lee SG et al. Urinary N-acetyl-β-d-glucosaminidase, an early marker of diabetic kidney disease, might reflect glucose excursion in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(27): e4114. doi: 10.1097/MD.00000000000004114.
48. Chachaj A, Matkowski R, Gröbner G et al. Metabolomics of Interstitial Fluid, Plasma and Urine in Patients with Arterial Hypertension: New Insights into the Underlying Mechanisms. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(11): 936. doi: 10.3390/diagnostics10110936.
49. Gandhi R, Yi J, Ha J et al. Accelerated receptor shedding inhibits kidney injury molecule-1 (KIM-1)-mediated efferocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 307(2): F205-F221. doi: 10.1152/ajprenal.00638.2013.
50. Tanase DM, Gosav EM, Radu S et al. The Predictive Role of the Biomarker Kidney Molecule-1 (KIM-1) in Acute Kidney Injury (AKI) Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20): 5238. doi: 10.3390/ijms20205238.
51. Yang L, Brooks CR, Xiao S et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest*. 2015; 125(4): 1620-1636.
52. Schiano G, Glaudemans B, Olinger E. et al. The Urinary Excretion of Uromodulin is Regulated by the Potassium Channel ROMK. *Sci Rep*. 2019; 9: 19517. doi: 10.1038/s41598-019-55771-x.
53. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; 35(1): 33-43. doi: 10.1093/ndt/gfy394.
54. Kipp A, Olinger E. What Does Uromodulin Do? *CJASN*. 2021; 16(1): 150-153. doi: 10.2215/CJN.06390420.
55. Eckardt KU, Alper SL, Antignac C. et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: diagnosis, classification, and management--A KDIGO consensus report. *Kidney Int*. 2015; 88(4): 676-83. doi: 10.1038/ki.2015.28.
56. Singh V., Singla SK, Jha, V. et al. Hepatocyte nuclear factor-1β: A regulator of kidney development and cystogenesis. *Indian J Nephrol*. 2015; 25(2): 70-76. doi: 10.4103/0971-4065.139492.
57. Ferré S, Igarashi P. New insights into the role of HNF-1β in kidney (patho)physiology. *Pediatr Nephrol*. 2019; 34(8): 1325-1335. doi: 10.1007/s00467-018-3990-7.
58. Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(4): 448-455. doi: 10.4103/0366-6999.176084.
59. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П. и др. Протеомный спектр мочи пациентов с хроническим гломерулонефритом. *Клиническая нефрология*. 2012; 5-6: 28-32. Gasanov M.Z., Batiushin M.M., Terent'ev V.P. et al. Proteomic spectrum of urine of patients with chronic glomerulonephritis. *Clinical Nephrology*. 2012; 5-6: 28-32 [in Russian].
60. Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П. и др. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с различными гломерулонефропатиями различного генеза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 4(133): 37-42. Gasanov M.Z., Batiushin M.M., Terent'ev V.P. et al. Features of the proteomic mirror of urine in patients with various glomerulonephropathies of various origins. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2012; 4(133): 37-42 [in Russian].
61. Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П. и др. Почечные и коронарные предикторы прогноза у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 6 (98): 45-50. Batiushin M.M., Levickaja E.S., Terent'ev V.P. et al. Renal and coronary predictors of prognosis in patients with coronary heart disease who underwent myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2012; 6 (98): 45-50 [in Russian].
62. Zi M, Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunol Lett*. 2018; 196: 80-90. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.006.
63. Kim SS, Song SH, Kim IJ et al. Urinary Cystatin C and Tubular Proteinuria Predict Progression of Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2013; 36(3): 656-661. doi: 10.2337/dc12-0849.
64. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2017; 19(1): 22-206. KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. *Nephrology and dialysis*. 2017; 19(1): 22-206.
65. Zakiyanov O, Kalousová M, Zima T et al. Matrix Metalloproteinases in Renal Diseases: A Critical Appraisal. *Kidney Blood Press Res*. 2019; 44: 298-330. doi: 10.1159/000499876.
66. Wen X, Zhang J, Wan X. et al. Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Mediates Kidney Injury during Sepsis. *Nephron*. 2020; 144: 644-649. doi: 10.1159/000511165.
67. Jia H.M., Huang L.F., Zheng Y. et al. Diagnostic value of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor binding protein 7 for acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21: 77. doi: 10.1186/s13054-017-1660-y.
68. Jin L, Shen F, Weinfeld M et al. Insulin Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)-Related Cancer and IGFBP3 and IGFBP7 Crosstalk. *Front. Oncol*. 2020; 10: 727. doi: 10.3389/fonc.2020.00727.
69. Wang GQ, Bonkovsky HL, Lemos A et al. Recent insights into the biological functions of liver fatty acid binding protein 1. *J Lipid Res*. 2015; 56(12): 2238-2247. doi: 10.1194/jlr.R056705.
70. Viswanathan V, Sivakumar S, Sekar V et al. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid binding protein at various stages of nephropathy. *Indian J Nephrol* 2015; 25: 269-73. doi: 10.4103/0971-4065.145097.
71. Tsai IT, Wu CC, Hung WC et al. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy. *Int J Med Sci*. 2020; 17(15): 2338-2345. doi: 10.7150/ijms.49078.
72. Chen X, Cobbs A, George J et al. Endocytosis of Albumin Induces Matrix Metalloproteinase-9 by Activating the ERK Signaling Pathway in Renal Tubule Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(8): 1758. doi: 10.3390/ijms18081758.
73. Bienias B, Zajęczkowska M, Borzęcka Halina et al. Early Markers of Tubulointerstitial Fibrosis in Children With Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Medicine*. 2015; 94(42): e1746. doi: 10.1097/MD.0000000000001746.



74. Shu KH, Wang CH, Wu CH et al. Urinary  $\pi$ -glutathione S-transferase Predicts Advanced Acute Kidney Injury Following Cardiovascular Surgery. *Sci Rep*. 2016; 6: 26335. doi: 10.1038/srep26335.
75. Hirooka Y, Nozaki Y. Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. *Front. Med*. 2021; 8: 639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103.
76. Yang Y, Zhang ZX, Lian D et al. IL-37 inhibits IL-18-induced tubular epithelial cell expression of pro-inflammatory cytokines and renal ischemia-reperfusion injury. *Kidney International*. 2015; 87: 396-408. doi:10.1038/ki.2014.295.
77. Su H, Lei CT, Zhang C et al. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol*. 2017; 8: 405. doi: 10.3389/fimmu.2017.00405.
78. Norlander AE, Madhur MS. Inflammatory cytokines regulate renal sodium transporters: how, where, and why? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 313(2): F141-F144. doi: 10.1152/ajprenal.00465.2016.
79. Stiegel M.A., Pleil J.D., Sobus J.R. et al. Kidney injury biomarkers and urinary creatinine variability in nominally healthy adults. [Electronic resource]. URL: file:///C:/Users/%D0%95%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B0/Downloads/KIP2%2012242014PRESUB2%20(1).PDF. (дата обращения: 01.06.2022г).
80. Katou S, Globke B, Morgul M.H et al. Urinary Biomarkers  $\alpha$ -GST and  $\pi$ -GST for Evaluation and Monitoring in Living and Deceased Donor Kidney Grafts. *J Clin Med*. 2019; 8(11): 1899. doi: 10.3390/jcm8111899.
81. Schinstock CA, Semret MH, Wagner SJ et al. Urinalysis is more specific and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013; 28(5): 1175-1185. doi: 10.1093/ndt/gfs127.
82. Clerico A, Galli C, Fortunato A et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(9): 1505-1517. doi 10.1515/cclm-2011-0814.
83. Hong N, Lee M, Park S et al. Elevated urinary N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase is associated with high glycoalbumin-to-hemoglobin A1c ratio in type 1 diabetes patients with early diabetic kidney disease. *Sci Rep*. 2018; 8: 6710. doi: 10.1038/s41598-018-25023-5.
84. Liu Q, Zong R, Li H et al. Distribution of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and the establishment of reference intervals in healthy adults. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35(5): e23748. doi: 10.1002/jcla.23748.
85. Loko F, Robic D, Bondiou MT et al. Concentrations of N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase and its Intermediate Isoenzymes in Serum of Patients with Renal Transplants. *CLINICAL CHEMISTRY*. 1991; 37(4):583-584.
86. Bank J, Ruhaak R, Soonawala D et al. Urinary TIMP-2 Predicts the Presence and Duration of Delayed Graft Function in Donation After Circulatory Death Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2019; 103 (5): 1014-1023. doi: 10.1097/TP.0000000000002472.
87. Larsen MB, Stephens RW, Brunner N et al. Quantification of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2 in Plasma from Healthy Donors and Cancer Patients. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2004; 61: 449-460. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01585.x.
88. Woziwodzka K, Małyszko J, Koc-Zórawska E et al. Renal Impairment Detectors: IGFBP-7 and NGAL as Tubular Injury Markers in Multiple Myeloma Patients. *Medicina*. 2021; 57: 1348. doi.org/ 10.3390/medicina57121348.
89. Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T et al. Clinical Significance of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein in Diabetic Nephropathy of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2011; 34(3): 691-696. doi: 10.2337/dc10-1392.
90. Di Carlo A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in sera and urine of patients with renal carcinoma. *ONCOLOGY LETTERS*. 2014; 7: 621-626. doi: 10.3892/ol.2013.1755.
91. Деметьев И.О., Нюшко К.М., Карякин О.Б. и др. Роль биомаркеров острого повреждения почек в прогнозировании функциональных результатов хирургического лечения у больных локализованным раком почки. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(3): 97-107. doi: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-9.
- Dement'ev I.O., Njushko K.M., Karjakin O.B. et al. The role of biomarkers of acute kidney injury in predicting the functional outcomes of surgical treatment in patients with localized kidney cancer. *Research and practice in medicine*. 2021; 8(3): 97-107. doi: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-9 [in Russian].
92. Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С. и др. Клиническое и прогностическое значение сывороточного интерлейкина-18 у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2015; 11(127): 70-74. doi: 10.15829/1560-4071-2015-11-70-74.
- Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S. et al. Clinical and prognostic significance of serum interleukin-18 in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Russian journal of cardiology*. 2015; 11(127): 70-74. doi: 10.15829/1560-4071-2015-11-70-74 [in Russian].
93. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Муркамилова Ж.А. и др. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек. The scientific heritage. 2021; 2 (59): 45-55. doi: 10.24412/9215-0365-2021-59-2-45-55.
- Murkamilov I.T., Ajtbaev K.A., Murkamilova Zh.A. et al. Beta-2-microglobulin as a biomarker in chronic kidney disease. *The scientific heritage*. 2021; 2 (59): 45-55. doi: 10.24412/9215-0365-2021-59-2-45-55 [in Russian].
94. Главнова О.Б., Ярмолинская М.И., Сулова С.В. и др. Возможности использования цистатина С в диагностике различных заболеваний. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67(4): 40-47. doi:10.17816/JOWD67440.
- Glavnova O.B., Jarmolinskaja M.I., Suslova S.V. et al. Possibilities of using cystatin C in the diagnosis of various diseases. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018; 67(4): 40-47. doi:10.17816/JOWD67440 [in Russian].
95. Song J, Park DW, Moon S et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 2019; 19: 968. doi: 10.1186/s12879-019-4618-7.
96. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 428-433. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433.
- Murkamilov I.T., Ajtbaev K.A., Fomin V.V. et al. Proinflammatory cytokines in patients with chronic kidney disease: focus on interleukin-6. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019; 9(6): 428-433. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433 [in Russian].