

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-94-101

БИОМАРКЕРЫ ФИБРОЗА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКИ

О.Р. Быстрова¹, Е.А. Стаханова¹, М.И. Ильчук¹, А.А. Улыбышева¹, О.Е. Гичкун^{1, 2},
Д.А. Сайдулаев¹, О.П. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Фиброз является одной из причин потери аллотрансплантата почки, особенно в поздние сроки после трансплантации (частота встречаемости – до 65% через 2 года). Целью данного обзора литературы является анализ исследований, изучающих методы неинвазивного мониторинга развития фиброза почечного трансплантата.

Ключевые слова: фиброз, трансплантация почки, биомаркеры.

BIOMARKERS OF RENAL TRANSPLANT FIBROSIS

O.R. Bystrova¹, E.A. Stakhanova¹, M.I. Ilchuk¹, A.A. Ulybysheva¹, O.E. Gichkun^{1, 2},
D.A. Saydulaev¹, O.P. Shevchenko^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Fibrosis is one of the causes of kidney allograft loss, especially late after transplantation (up to 65% incidence after 2 years). The purpose of this literature review is to analyze studies examining noninvasive monitoring techniques for renal graft fibrosis.

Keywords: fibrosis, kidney transplantation, biomarkers.

Фиброз аллотрансплантата почки – сложный, динамичный и неизбежный процесс, являющийся терминальной стадией большинства прогрессирующих заболеваний трансплантированных почек. Ряд исследований продемонстрировали, что прогрессирование интерстициального фиброза особенно заметно в первые часы после трансплантации (что может являться окном для терапевтического вмешательства) и может быть обнаружено у реципиентов почки даже с хорошей функцией трансплантата [1]. Фиброз может поражать все отделы почек, а именно тубулоинтерстиций, клубочки (гломерулосклероз) и сосуды (артерио- и артериолосклероз).

В почечных аллотрансплантатах интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия оцениваются совместно, поскольку эти два явления почти неизбежно возникают параллельно [2, 3]. Интерстициальный фиброз / тубулярная атрофия (ИФТА) (далее – фиброз аллотрансплантата почки) выявляются примерно

в 40% почечных аллотрансплантатов через 3–6 месяцев и увеличиваются примерно до 65% случаев через 2 года после трансплантации; характеризуются глубоким ремоделированием ткани почки, чрезмерным образованием/отложением внеклеточных фибриллярных клеток матрикса, что приводит к нарушению архитектуры ткани и микроперфузии, что, в свою очередь, снижает функцию трансплантата почки [4]. У пациентов, которые возвращаются на диализную терапию или нуждаются в ретрансплантации, наиболее частой причиной снижения функции аллотрансплантата является ИФТА, независимо от первичной причины развития фиброза нефротрансплантата. Степень фиброза влияет на функцию и выживаемость трансплантата почки [5].

Клиническое влияние ИФТА впервые описано в 2009 году [6]. В нескольких исследованиях было подчеркнуто негативное влияние этого состояния на основные клинические исходы, также было высказа-

Для корреспонденции: Быстрова Ольга Романовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (963) 757-08-91. E-mail: bystrova.olga@bk.ru

Corresponding author: Olga Bystrova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (963) 757-08-91. E-mail: bystrova.olga@bk.ru

но предположение, что ИФТА может быть связано с недостаточной иммуносупрессивной терапией и, как правило, предшествует хроническому Т-клеточному отторжению [7].

Новые молекулярные и патогенетические представления о биологических механизмах, связанных с фиброзом почечного трансплантата, дают возможность выявить новые потенциальные биомаркеры и выбрать новые, клинически ценные терапевтические мишени, что является основной целью исследований в нефрологии и трансплантации органов.

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА

Фиброз нативных почек и ИФТА в почечных аллотрансплантатах, вероятно, имеют общие механизмы и патофизиологию процесса. Однако развитие фиброза в аллотрансплантате почки – процесс многофакторный и может быть следствием предсуществующей патологии донорского органа, перенесенных кризов острого клеточного, антителоопосредованного (гуморального) или смешанного отторжений, сахарного диабета, ишемического и гипертонического повреждений трансплантата, хронической нефротоксичности, наличием цитомегаловирусной инфекции, а также количества проведенных биопсий почечного трансплантата [3].

На начальной стадии профиброзного процесса внутри трансплантата инициируется воспаление, являющееся неотъемлемой частью защитных механизмов организма в ответ на повреждение. Это явление на ранней стадии почечного фиброза потенциально обратимо. Однако если фиброз прогрессирует, белки внеклеточного матрикса претерпевают несколько биохимических модификаций, которые делают его необратимым [8].

В патогенезе развития ИФТА участвуют ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), гипоксия, острое клеточное отторжение и хроническое воспаление и др. Некоторые из этих путей частично индуцируются приемом иммуносупрессивной терапии [9–12].

В зависимости от этиологии повреждения почек тубулярные и клубочковые клетки продуцируют провоспалительные цитокины. Кроме того, воспалительные инфильтраты (включая нейтрофилы, макрофаги, Т- и В-лимфоциты) усиливают фиброзный процесс и, активируя эндотелиальные клетки перитубулярных капилляров, могут способствовать привлечению новых интерстициальных мононуклеарных клеток. Вслед за нейтрофилами макрофаги проникают в поврежденные ткани, фагоцитируют и секретируют фиброзные цитокины, приводящие к пролиферации фибробластов и миофибробластов, эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) [5, 13], избыточному накоплению внеклеточного матрикса (ВКМ) и патологических белков, в норме не определяющих-

ся в почечной ткани [3, 14]. Макрофаги являются основным источником трансформирующего фактора роста бета (TGF- β 1), мощного хемоаттрактанта для клеток макрофагально-моноцитарного происхождения, которые играют главную роль в фиброзе аллотрансплантата почки [15].

Как сообщают Toki et al., в протокольной биопсии через один год после трансплантации количество инфильтрирующих макрофагов почечной паренхимы коррелировало с тяжестью почечной дисфункции через 1, 12 и 36 месяцев после трансплантации [16]. Интересно предположить, что оценка инфильтрации макрофагов при ранней биопсии почечного трансплантата может иметь значение для последующего прогноза функционирования трансплантированной почки.

До сих пор ведутся споры о дополнительных клетках-предшественниках миофибробластов, включая циркулирующие клетки, происходящие из костного мозга, или о переходе от макрофагов, эпителиальных или эндотелиальных клеток [17, 18]. В почках ЭМТ описывает переход и клеточную миграцию поляризованных клеток эпителиальных канальцев через базальную мембрану в аполярные мезенхимальные клетки в интерстиции. Мезенхимальные клетки способны активно секретировать компоненты внеклеточного матрикса – коллагены, фибронектин, что может способствовать образованию рубца [14, 19]. Доказательства ЭМТ убедительны в исследованиях, проведенных *in vitro*, но в исследования *in vivo* таких доказательств нет. Исследования на крысах показали, что ЭМТ участвует в развитии ИФТА, и он коррелирует с повышенным окислительным стрессом. Сообщалось также о корреляции ЭМТ через 3 месяца после трансплантации почки и поздними поражениями трансплантата, выражающимися в ИФТА, наблюдаемыми через 1 год после трансплантации [9, 20, 21].

Другими потенциальными продуцирующими внеклеточный матрикс клетками являются фиброциты, множество циркулирующих моноцитов костного мозга с фибробластоподобными свойствами, которые в присутствии профиброзных цитокинов, таких как IL-4 и IL-13, дифференцируют и инфильтрируют паренхиму почек и участвуют в фиброгенезе [8].

Термин «окислительный стресс» обозначает повреждение, вызванное накоплением активных форм кислорода в клетках и тканях [22, 23]. Во время этого состояния клетки претерпевают глубокие функциональные и морфологические изменения: гиперэкспрессия мезенхимальных маркеров (виментин, α -актин гладких мышц, фибронектин), высвобождение матричной металлопептидазы (ММП) 9 и 2, усиление подвижности, снижение содержания цитокератина и Е-кадгерина и изменения в гепарансульфатных протеогликах (ГСПГ) [24, 25].

Наиболее распространенным ГСПГ в эпителиальных клетках почечных канальцев является синдекан-1, фактор, который способствует выживанию и восстановлению почечных канальцев после повреждения, а его уровень коррелирует с улучшением функции аллотрансплантата почки, подвергающегося повреждению. Этот фактор, по-видимому, регулируется несколькими факторами, включая гепараназу, эндо- β -d-глюкуронидазу, которые участвуют в патогенезе нескольких почечных заболеваний, особенно при диабетической нефропатии, и предполагается, что они причастны к патологии аллотрансплантата [26].

Токсичность нефротрансплантата, связанная с иммуносупрессивными препаратами, в частности ингибиторами кальциневрина, может спровоцировать окислительный стресс за счет разобщения митохондриальной системы окислительного фосфорилирования, опосредованной увеличением Ca^{++} [27–29]. Фиброзные изменения, вторичные по отношению к этим событиям, могут вызвать хроническую гипоксию трансплантата с активацией различных биохимических медиаторов, включая фактор, индуцируемый гипоксией, который активирует большое количество генов-мишеней, участвующих в поддержании гомеостаза во время гипоксии, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эритропоэтин, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и PDGF [30].

Все эти события сопровождаются значительными морфологическими изменениями (включая архитектурные изменения почечных канальцев, апоптоз, дефекты прогрессирования клеточного цикла, разрежение микрососудов), ведущими к атрофии канальцев, состоянию, которое когда-либо ассоциировалось с фиброзом аллотрансплантата [31, 32].

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Инструментальные методы. В почечных аллотрансплантатах ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются двумя основными инструментальными методами оценки фиброза. Ультразвуковое измерение эластичности ткани (эластография) – подход, относительно хорошо зарекомендовавший себя в оценке фиброза печени, – было предложено для корреляции с фиброзом в аллотрансплантатах почки, однако ряд исследователей не обнаружили такой корреляции [33].

Эластография на основе МРТ является альтернативным подходом, но первые результаты исследования почечных аллотрансплантатов с фиброзом данным методом показали, что при фиброзе жесткость ткани почек изменяется гораздо меньше, чем в печени, что позволяет предположить, что эластография трансплантированных почек может быть не-

достаточно чувствительной для оценки фиброза [34]. В печени жесткость тканей значительно увеличивается при нарастании фиброза, тогда как данные о жесткости и биомеханических свойствах почек при различной степени фиброза отсутствуют.

Метод импульсно-волновой доплерометрии, при котором проводится количественная оценка кровотока (абсолютные показатели: максимальная скорость кровотока в систолу и конечная минимальная диастолическая скорость, относительные показатели: индекс резистентности и пульсационный индекс) в сосудах по кривой, отражающей спектр доплеровского сдвига частот, выполненный в посттрансплантационном периоде, имеет большое значение для прогнозирования исходов трансплантации почки [35, 36]. В исследовании М.И. Пыкова показано, что по мере прогрессирования ИФТА снижались функции трансплантата почки, что проявлялось в росте уровня протеинурии, креатинина в сыворотке крови и снижении скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,001$). При этом чем более выражены фибротические изменения, тем меньше показатели пиковой систолической и конечной диастолической скоростей, индекса резистентности и пульсационного индекса [37].

Морфологические методы исследования. На сегодняшний день наиболее точным методом визуализации и диагностики патологии нефротрансплантата является пункционная биопсия. Даже когда клиническая оценка убедительно указывает на конкретную причину дисфункции аллотрансплантата, биопсия все же необходима для уточнения степени и тяжести повреждения почечной ткани и выбора наиболее оптимальной тактики лечения [3, 20, 38]. В дополнение к биопсии «по показаниям» некоторые центры выполняют биопсию «по протоколу» для выявления субклинических хронических патологий и отслеживания динамики прогрессирования фиброза почек, в частности, при его количественной оценке [5].

Servais et al. продемонстрировали, что биопсии трансплантата почки, полученные в день 0 и через 3 и 12 месяцев, показали быстрое прогрессирование ИФТА с 19 до 27% на 3-м месяце и 32% на 12-м месяце после трансплантации почки [39]. Уровень креатинина в сыворотке крови и скорость клубочковой фильтрации играли ограниченную клиническую роль в оценке гистопатологических изменений трансплантата.

Биопсия почки является инвазивным методом диагностики патологии трансплантата, кроме того, данная процедура требует госпитализации и нахождения пациента в стационаре. Как и любая инвазивная процедура, биопсия почки также имеет ряд осложнений, поэтому крайне необходимы неинвазивные, чувствительные и этиологически специфичные

биомаркеры для диагностики патологических процессов в трансплантированной почке [40].

Биомаркеры фиброза трансплантированной почки. Идеальный биомаркер должен быть неинвазивным, отражать степень и динамику лечения фиброза почки, быть более чувствительным, чем установленные другие методы диагностики и визуализации [41, 42]. Важно отметить, что в настоящее время ни один из выявленных маркеров не является специфичным для фиброза трансплантированной почки, а скорее, может отражать другие процессы, происходящие в организме [43].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) – цитокин, участвующий в инициации различных процессов в клетках (регуляция клеточной пролиферации, апоптоза, миграции и дифференцировки клеток, приводит к синтезу миофибробластами белков внеклеточного матрикса), является главным посредником в развитии фиброза почек за счет активации сигнального пути ЭМТ [1, 30, 44]. Наибольшее биологическое и патологическое действие имеет одна из трех основных изоформ – TGF- β 1 [45].

Анализ литературы в области патогенетической значимости TGF- β в развитии фиброза почек показал, что при повреждении ткани почки различного генеза происходит гиперактивация TGF- β с помощью сигнальных путей [23, 45, 46]. Вероятно, экспрессия TGF- β может обладать прогностической значимостью при оценке выживаемости трансплантата почки [47]. Ген TGF- β обладает значительным полиморфизмом, который предположительно может служить причиной генетически детерминированной активности цитокина и его связи с различными заболеваниями. Высокопродукующий генотип TGF- β 1 в сочетании с другими цитокинами является фактором риска развития хронической нефропатии трансплантата. [48, 49].

В эксперименте показано, что терапия антителами против TGF- β у крыс снижает хроническое отторжение [50], а микофеноловая кислота может задерживать фиброз аллотрансплантата, подавляя эффекты TGF- β [51]. Ингибирование TGF- β не лишено потенциальных серьезных побочных эффектов: во-первых, TGF- β является супрессором опухоли, и его ингибирование может ускорить прогрессирование опухоли [52]. Продемонстрирована *in vivo* модуляция эффектов циклоспорина путем изменения уровней TGF- β , что частично опосредует полезные и нежелательные действия циклоспорина [53].

Галектин-3. Механизм действия галектина-3 (семейство β -галактозидсвязывающих белков) может быть различным в зависимости от его локализации: внутри клетки он позволяет защитить клетки от апоптоза, вне клетки его действие, напротив, способствует гибели клеток [54]. Установлено, что в месте повреждения галектин-3 секретируется во внекле-

точное пространство, стимулируя процесс фиброза через активацию и пролиферацию фибробластов, находящихся в покое. Появляются новые исследования связи галектина-3 с риском развития дисфункции трансплантата почки в отдаленные сроки после трансплантации [55, 56]. На основе ретроспективного анализа было показано, что уровни галектина-3 в сыворотке крови реципиентов почки были повышены и независимо связаны с высоким риском потери трансплантата на поздних сроках, результаты не зависели от характеристики донора, реципиента и трансплантата, включая СКФ [21]. Вопрос о том, может ли терапия, нацеленная на галектин-3, представлять новые возможности для снижения риска потери трансплантата почки, требует дальнейших исследований. Реципиенты, имеющие высокий уровень галектина-3, высокое систолическое артериальное давление (≥ 140 мм рт. ст.) и/или курение в анамнезе, имеют особенно высокий риск потери трансплантата почки [21].

Фактор роста тромбоцитов (PDGF). В семействе факторов роста тромбоцитов (PDGF) три изоформы – PDGF-B, -C и -D, а также оба рецептора (a и b) вовлечены в механизмы развития фиброза почек [57, 58]. В исследовании E.M. Buhl et al. показывают физиологическую передачу сигналов PDGFR- β в почечных мезенхимальных клетках как важную для нормального развития почек. Активации PDGFR- β было достаточно для запуска прогрессирующего почечного фиброза, и это создало уникальную модель, позволяющую специально изучать последствия, обратимость и терапевтические вмешательства при почечном фиброзе независимо от воспаления, гипертензии или повреждения эпителия или эндотелия [59].

Факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) – мощные ангиогенные факторы, которые продуцируются макрофагами, фибробластами, гепатоцитами, эндотелиальными и другими клетками [60]. Они участвуют в активации, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, взаимодействуя с ними через специфические тирозинкиназные рецепторы [61].

Воспаление играет решающую роль в возникновении и развитии почечного фиброза. Передача сигналов через фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)-C, VEGF-D и рецептор VEGF (VEGFR)-3 является центральным молекулярным механизмом лимфангиогенеза. TGF- β индуцирует перитонеальный фиброз в связи с перитонеальным диализом, а также индуцирует перитонеальный неоангиогенез посредством взаимодействия с VEGF-A. С другой стороны, TGF- β оказывает прямое ингибирующее действие на рост лимфатических эндотелиальных клеток. Hiroshi Kinashi предложил возможный механизм пути TGF- β – VEGF-C, при котором TGF- β

способствует продукции VEGF-C в эпителиальных клетках канальцев, макрофагах и мезотелиальных клетках, что приводит к лимфангиогенезу при почечном и перитонеальном фиброзе. Фактор роста соединительной ткани (CTGF) также участвует в ассоциированном с фиброзом почечном лимфангиогенезе посредством взаимодействия с VEGF-C, частично путем опосредования передачи сигналов TGF- β . Дальнейшее выяснение механизма может привести к разработке новых терапевтических стратегий для лечения фиброзных заболеваний [62].

Ying Zhang и коллеги предположили, что существует тесная связь между макрофагами и лимфатическими эндотелиальными клетками-предшественниками при почечном фиброзе. В исследовании продемонстрировали, что лимфангиогенез положительно коррелирует со степенью фиброза и инфильтрацией макрофагами. По сравнению с покоящимися макрофагами и альтернативно активированными макрофагами классически активированные макрофаги преимущественно трансдифференцировались в LEC *in vivo* и *in vitro*. VEGF-C дополнительно усиливал поляризацию и трансдифференцировку макрофагов M1 в LEC путем активации VEGFR3. Было высказано предположение, что активация пути VEGF-C/VEGFR3 подавляет аутофагию макрофагов и впоследствии регулирует фенотип макрофагов. Индукция аутофагии в макрофагах рапамицином снижала поляризацию макрофагов M1 и дифференцировку в LEC. Эти результаты свидетельствуют о том, что макрофаги M1 способствуют лимфангиогенезу и способствуют новообразованию лимфатических сосудов в микроокружении почечного фиброза [63].

МикроРНК. Отдельную группу сигнальных молекул, рассматриваемых в качестве перспективных кандидатов на роль биомаркеров посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки, составляют микроРНК – малые некодирующие РНК (от 18 до 25 нуклеотидов), регулирующие экспрессию генов и играющие важную роль в регуляции функций как здоровых, так и поврежденных клеток [64, 65]. Исследований, посвященных изучению роли и диагностической значимости микроРНК при развитии посттрансплантационных осложнений у реципиентов почки, в настоящее время опубликовано крайне мало. При этом появляются новые данные о функциях известных на данный момент молекул микроРНК, например, miR-144 демонстрирует вовлеченность в каскад процессов, формирующих синдром облитерирующего бронхиолита у реципиентов легких [66]; повышение экспрессии miR-155 ассоциировано с дисфункцией легочного и почечного трансплантата [67, 68]; показана связь уровня miR-21, -122 у реципиентов солидных органов с отдаленными результатами трансплантации [69].

Показано, что miR-21 [70], miR-214 [71] и miR-192 [72] являются профибротическими, тогда как семейства miR-29 [73], miR-200b [74] и miR-30e [75] являются антифибротическими. Было высказано предположение, что большинство miR нацелены на передачу сигналов TGF- β , экспрессию коллагена или метаболические пути. Пути TGF- β /Smad3 играют важную роль в развитии фиброза. При повреждении нефронов активируется передача сигналов TGF- β , тем самым происходит стимуляция рецептора TGF- β 1, который затем активирует путь Smad3. В контексте фиброза почки Smad3 является патогенным, тогда как Smad7 является защитным. MiR-433 является важным компонентом путей TGF- β /Smad3, создает петлю положительной обратной связи и усиливает передачу сигналов TGF- β /Smad3. *In vitro* и *in vivo* экспрессия miR-433 регулирует развитие фиброза, который в свою очередь индуцируется TGF- β 1, за счет усиления антиэнзимного ингибитора Azin1, который является важным регулятором синтеза полиаминов [76]. Chung et al. сообщили, что miR-192 опосредует TGF- β /Smad3-управляемый фиброз почки [72]. Требуется дальнейшее изучение биологических функций микроРНК и профиля их экспрессии для возможного использования в клинической практике в качестве потенциального предиктора осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск неинвазивного метода выявления фиброза до развития необратимых осложнений в трансплантационной почке является важной задачей в трансплантологии. В рамках разработки неинвазивных методов диагностики фиброза аллотрансплантационной почки можно выделить три потенциальных биомаркера, участвующих в развитии патологии почечного трансплантата: TGF- β , галектин-3, микроРНК, которые представляют новые возможности для диагностики и открывают новые терапевтические цели.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation*. 2004; 78 (3): 434–441.
2. Stolyarevich ES, Tomilina NA. Understanding evolution on the causes of late renal allograft dysfunction. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17 (2): 113–115.
3. Granata S, Benedetti C, Gambaro G, Zaza G. Kidney allograft fibrosis: what we learned from latest translational

- research studies. *Journal of Nephrology*. 2020; 33 (6): 1201–1211.
4. Boor P, Floege J. Renal allograft fibrosis: Biology and therapeutic targets. *American Journal of Transplantation*. 2015; 15 (4): 863–886.
5. Saritas T, Kramann R. Kidney Allograft Fibrosis: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Transplantation*. 2021; 105 (10): e114–e130.
6. Mannon RB, Matas AJ, Grande J, Leduc R, Connett J, Kasiske B et al. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant*. 2010; 10 (9): 2066–2073.
7. Modena BD, Kurian SM, Gaber LW, Waalen J, Su AI, Gelbart T et al. Gene Expression in Biopsies of Acute Rejection and Interstitial Fibrosis/Tubular Atrophy Reveals Highly Shared Mechanisms That Correlate With Worse Long-Term Outcomes. *Am J Transplant*. 2016; 16 (7): 1982–1998.
8. Shao DD, Suresh R, Vakil V, Gomer RH, Pilling D. Pivotal Advance: Th-1 cytokines inhibit, and Th-2 cytokines promote fibrocyte differentiation. *J Leukoc Biol*. 2008; 83 (6): 1323–1333.
9. Bontha SV, Maluf DG, Archer KJ, Dumur CI, Dozmorov MG, King AL et al. Effects of DNA Methylation on Progression to Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Renal Allograft Biopsies: A Multi-Omics Approach. *Am J Transplant*. 2017; 17 (12): 3060–3075.
10. Lipphardt M, Song JW, Matsumoto K, Dadafarin S, Dihazi H, Müller G, Goligorsky MS. The third path of tubulointerstitial fibrosis: aberrant endothelial secretome. *Kidney Int*. 2017; 92 (3): 558–568.
11. Melk A, Schmidt BM, Vongwiwatana A, Rayner DC, Halloran PF. Increased expression of senescence-associated cell cycle inhibitor p16INK4a in deteriorating renal transplants and diseased native kidney. *Am J Transplant*. 2005; 5 (6): 1375–1382.
12. Rosenberger C, Eckardt KU. Oxygenation of the Transplanted Kidney. *Semin Nephrol*. 2019; 39 (6): 554–566.
13. Land W, Schneeberger H, Schleibner S, Illner WD, Abendroth D, Rutili G et al. The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation*. 1994; 57 (2): 211–217.
14. Sun YB, Qu X, Caruana G, Li J. The origin of renal fibroblasts/myofibroblasts and the signals that trigger fibrosis. *Differentiation*. 2016; 92 (3): 102–107.
15. Nikolic-Paterson DJ, Wang S, Lan HY. Macrophages promote renal fibrosis through direct and indirect mechanisms. *Kidney Int Suppl*. 2014; 4 (1): 34–38.
16. Toki D, Zhang W, Hor KL, Liuwantara D, Alexander SI, Yi Z et al. The role of macrophages in the development of human renal allograft fibrosis in the first year after transplantation. *Am J Transplant*. 2014; 14 (9): 2126–2136.
17. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res*. 2005; 97 (6): 512–523.
18. Goodall KJ, Poon IK, Phipps S, Hulett MD. Soluble heparan sulfate fragments generated by heparanase trigger the release of pro-inflammatory cytokines through TLR-4. *PLoS One*. 2014; 9 (10): e109596.
19. Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, Machado F, Fleig S, Bondzie PA et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2015; 16 (1): 51–66.
20. Quaglia M, Merlotti G, Guglielmetti G, Castellano G, Cantaluppi V. Recent Advances on Biomarkers of Early and Late Kidney Graft Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (15): 5404.
21. Sotomayor CG, Te Velde-Keyzer CA, Diepstra A, van Londen M, Pol RA, Post A et al. Galectin-3 and Risk of Late Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: A 10-year Prospective Cohort Study. *Transplantation*. 2021; 105 (5): 1106–1115.
22. Djmalali A. Oxidative stress as a common pathway to chronic tubulointerstitial injury in kidney allografts. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293 (2): F445–F455.
23. Göttmann U, Oltersdorf J, Schaub M, Knoll T, Back WE, van der Woude FJ et al. Oxidative stress in chronic renal allograft nephropathy in rats: effects of long-term treatment with carvedilol, BM 91.0228, or alpha-tocopherol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; 42 (3): 442–450.
24. Celie JW, Rutjes NW, Keuning ED, Soininen R, Heljasvaara R, Pihlajaniemi T et al. Subendothelial heparan sulfate proteoglycans become major L-selectin and monocyte chemoattractant protein-1 ligands upon renal ischemia/reperfusion. *Am J Pathol*. 2007; 170 (6): 1865–1878.
25. Carew RM, Wang B, Kantharidis P. The role of EMT in renal fibrosis. *Cell Tissue Res*. 2012; 347 (1): 103–116.
26. Garsen M, Rops ALWMM, Rabelink TJ, Berden JHM, van der Vlag J. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 (1): 49–55.
27. Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF et al. Ischemia and Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Relevant Mechanisms in Injury and Repair. *J Clin Med*. 2020; 9 (1): 253.
28. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World J Transplant*. 2015; 5 (2): 52.
29. Bedi S, Vidyasagar A, Djmalali A. Epithelial-to-mesenchymal transition and chronic allograft tubulointerstitial fibrosis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008; 22 (1): 1–5.
30. Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res*. 2016; 365 (3): 591–605.
31. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 7 (12): 684–696.
32. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, Shah JV, Bonventre JV. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med*. 2010; 16 (5): 535–543.
33. Desvignes C, Dabadie A, Aschero A, Ruocco A, Garaix F, Daniel L et al. Technical feasibility and correlations between shear-wave elastography and histology in kidney fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2021; 51 (10): 1879–1888.
34. Ma MK, Law HK, Tse KS, Chan KW, Chan GC, Yap DY et al. Non-invasive assessment of kidney allograft fibrosis with shear wave elastography: A radiological-pa-

- thological correlation analysis. *Int J Urol*. 2018; 25 (5): 450–455.
35. McArthur C, Geddes CC, Baxter GM. Early measurement of pulsatility and resistive indexes: correlation with long-term renal transplant function. *Radiology*. 2011; 259 (1): 278–285.
 36. Полеишук ЛА. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2006; 8 (3): 225–231. Poleishchuk LA. Kharakteristika pochechnoy gemodinamiki u detey s zabolevaniyami pochek (obzor literatury). *Nefrologiya i dializ*. 2006; 8 (3): 225–231.
 37. Пыков МИ, Эктов ДБ, Васильев КГ, Кушнир БЛ, Мартыненко АВ. Параметры гемодинамики почечного трансплантата с разной степенью интерстициального фиброза и тубулярной атрофии в отдаленном посттрансплантационном периоде у детей. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2021; 21 (4): 138–154. Pykov MI, Ektov DB, Vasil'yev KG, Kushnir BL, Martynenkova AV. Parametry gemodinamiki pochechnogo transplantata s raznoy stepen'yu interstitsial'nogo fibroza i tubulyarnoy atrofii v otдалennom posttransplantatsionnom periode u detey. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2021; 21 (4): 138–154.
 38. Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney fibrosis: origins and interventions. *Transplantation*. 2017; 101 (4): 713–726.
 39. Servais A, Meas-Yedid V, Noël LH, Martinez F, Panterne C, Kreis H et al. Interstitial fibrosis evolution on early sequential screening renal allograft biopsies using quantitative image analysis. *Am J Transplant*. 2011; 11 (7): 1456–1463.
 40. Vahed SZ, Samadi N, Ardalan M. Transplantation diagnosis of interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney allograft implementation of MicroRNAs. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2014; 8 (1): 4–12.
 41. Genovese F, Manresa AA, Leeming DJ, Karsdal MA, Boor P. The extracellular matrix in the kidney: a source of novel non-invasive biomarkers of kidney fibrosis? *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2014; 7 (1): 1–4.
 42. Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Noninvasive diagnosis of acute rejection of renal allografts. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2010; 15: 35–41.
 43. Saritas T, Kramann R. Kidney allograft fibrosis: diagnostic and therapeutic strategies. *Transplantation*. 2021; 105 (10): e114–e130.
 44. Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PhJ, Chapman JR. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity through the lens of longitudinal histology: comparison of cyclosporine and tacrolimus eras. *Transplantation*. 2016; 100 (8): 1723–1731.
 45. Manfro RC, Aquino-Dias EC, Joelsons G, Nogare AL, Carpio VN, Gonçalves LF. Noninvasive Tim-3 messenger RNA evaluation in renal transplant recipients with graft dysfunction. *Transplantation*. 2008; 86 (12): 1869–1874.
 46. Isaka Y. Targeting TGF- β Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (9): 2532. doi: 10.3390/ijms19092532.
 47. Nikolova PN, Ivanova MI, Mihailova S, Mihaylova A, Baltadjieva D, Simeonov PL et al. Cytokine gene polymorphism in kidney transplantation – Impact of TGF- β 1, TNF- α and IL-6 on graft outcome. *Transplant immunology*. 2008; 18 (4): 344–348.
 48. Mu HJ, Xie P, Chen JY, Gao F, Zou J, Zhang J, Zhang B. Association of TNF- α , TGF- β 1, IL-10, IL-6, and IFN- γ gene polymorphism with acute rejection and infection in lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2014; 28 (9): 1016–1024.
 49. Курабекова РМ, Гичкун ОЕ, Мещеряков СВ, Шевченко ОП. Роль полиморфизма гена трансформирующего фактора роста β 1 в развитии осложнений после трансплантации солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (3): 180–185. Kurabekova RM, Gichkun OE, Meshcheryakov SV, Shevchenko OP. Rol' polimorfizma gena transformiruyushchego faktora rosta β 1 v razvitii oslozhneniy posle transplantatsii solidnykh organov. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2021; 23 (3): 180–185.
 50. Guan Q, Li S, Gao S, Chen H, Nguan CY, Du C. Reduction of chronic rejection of renal allografts by anti-transforming growth factor- β antibody therapy in a rat model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305 (2): F199–207.
 51. Djamali A, Vidyasagar A, Yagci G, Huang LJ, Reese S. Mycophenolic acid may delay allograft fibrosis by inhibiting transforming growth factor-beta1-induced activation of Nox-2 through the nuclear factor-kappaB pathway. *Transplantation*. 2010; 90 (4): 387–393.
 52. Garber K. Companieswaver in efforts to target transforming growth factor beta in cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101: 1664–1667.
 53. Khanna AK, Cairns VR, Becker CG, Hosenpud JD. Transforming growth factor (TGF)-beta mimics and anti-TGF-beta antibody abrogates the *in vivo* effects of cyclosporine: Demonstration of a direct role of TGF-beta in immunosuppression and nephrotoxicity of cyclosporine. *Transplantation*. 1999; 67: 882–889.
 54. Шевченко ОП, Улыбышева АА, Гичкун ОЕ, Можейко НП, Стаханова ЕА, Кван ВС и др. Галектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (3): 145–150. Shevchenko OP, Ulybysheva AA, Gichkun OE, Mozheyko NP, Stakhanova EA, Kvan VS i dr. Galektin-3 pri ottorzhении i fibroze transplantirovannogo serdtsa. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2019; 21 (3): 145–150.
 55. Chen SC, Kuo PL. The role of galectin-3 in the kidneys. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (4): 565.
 56. Gyamdzhyan KA, Kukes VG, Maksimov ML. Clinical value of determining galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Medical Council. Remedium*. 2017; 7: 63–68.
 57. Ostendorf T, Eitner F, Floege J. The PDGF family in renal fibrosis. *Journal of Pediatric Nephrology*. 2012; 27: 1041–1050.

58. Boor P, Ostendorf T, Floege J. PDGF and the progression of renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014; 29 (Suppl 1): I45–I54.
59. Ortiz A. PDGFR- β and kidney fibrosis. *EMBO Mol Med*. 2020; 12 (3): e11729. doi: 10.15252/emmm.201911729.
60. Киселева ЕП, Крылов АВ, Старикова ЭА, Кузнецова СА. Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система. *Успехи современной биологии*. 2009; 129 (4): 1–12. Kiseleva YeP, Krylov AV, Starikova EA, Kuznetsova SA. Faktor rosta sosudistogo endoteliya i immunnaya sistema. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2009; 129 (4): 1–12.
61. Taimeh Z, Loughran J, Birks EJ, Bolli R. Vascular endothelial growth factor in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2013; 10: 519–530.
62. Kinashi H, Ito Y, Sun T, Katsuno T, Takei Y. Roles of the TGF- β –VEGF-C Pathway in Fibrosis-Related Lymphangiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (9): 2487. doi: 10.3390/ijms19092487.
63. Zhang Y, Zhang C, Li L, Liang X, Cheng P, Li Q et al. Lymphangiogenesis in renal fibrosis arises from macrophages via VEGF-C/VEGFR3-dependent autophagy and polarization. *Cell Death Dis*. 2021; 12 (1): 109. doi: 10.1038/s41419-020-03385-x.
64. Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev*. 2011; 91 (3): 827–887.
65. Shevchenko O., Sharapchenko S., Gichkun O., Velikiy D., Tsiulnikova O., Gautier S. et al. Mir-339 and galectin-3: diagnostic value in patients with airway obstruction after lung transplantation. *Transplant International*. 2021; 3 (9): 1733–1739.
66. Pérez-Carrillo L, Sánchez-Lázaro I, Triviño JC, Feijóo-Bandín S, Lago F, González-Juanatey JR et al. Diagnostic value of serum miR-144-3p for the detection of acute cellular rejection in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2022; 41 (2): 137–147.
67. Budding K, Rossato M, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, Radstake TRDJ, Otten HG. Serum miRNAs as potential biomarkers for the bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transpl Immunol*. 2017; 42: 1–4. doi: 10.1016/j.trim.2017.04.002.
68. Liang J, Tang Y, Liu Z, Wang X, Tang L, Zou Z et al. Increased expression of miR-155 correlates with abnormal allograft status in solid organ transplant patients and rat kidney transplantation model. *Life Sci*. 2019; 227: 51–57.
69. Prokop JW, May T, Strong K, Bilinovich SM, Bupp C, Rajasekaran S et al. Genome sequencing in the clinic: the past, present, and future of genomic medicine. *Physiol Genomics*. 2018; 50 (8): 563–579.
70. Chau BN, Xin C, Hartner J, Ren S, Castano AP, Linn G et al. MicroRNA-21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways. *Sci Transl Med*. 2012; 4 (121): 121ra18. doi: 10.1126/scitranslmed.3003205.
71. Denby L, Ramdas V, Lu R, Conway BR, Grant JS, Dickinson B et al. MicroRNA-214 antagonism protects against renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014; 25 (1): 65–80.
72. Chung AC, Huang XR, Meng X, Lan HY. MiR-192 mediates TGF β 1/Smad3-driven renal fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010; 21: 1317–1325.
73. Wang B, Komers R, Carew R, Winbanks CE, Xu B, Herman-Edelstein M et al. Suppression of microRNA-29 expression by TGF- β 1 promotes collagen expression and renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23 (2): 252–265.
74. Oba S, Kumano S, Suzuki E, Nishimatsu H, Takahashi M, Takamori H et al. miR-200b precursor can ameliorate renal tubulointerstitial fibrosis. *PLoS One*. 2010; 5 (10): e13614. doi: 10.1371/journal.pone.0013614.
75. Jiang L, Qiu W, Zhou Y, Wen P, Fang L, Cao H et al. A microRNA-30e/mitochondrial uncoupling protein 2 axis mediates TGF- β 1-induced tubular epithelial cell extracellular matrix production and kidney fibrosis. *Kidney Int*. 2013; 84 (2): 285–296.
76. Li R, Chung AC, Dong Y, Yang W, Zhong X, Lan HY. The microRNA miR-433 promotes renal fibrosis by amplifying the TGF- β /Smad3-Azin1 pathway. *Kidney Int*. 2013; 84 (6): 1129–1144.

Статья поступила в редакцию 29.06.2022 г.
The article was submitted to the journal on 29.06.2022