

УДК 616.61-008.64:616-092.6:616-092.18

## Молекулярные маркёры острого повреждения почек (обзор)

Мальцева Л.Д.<sup>1</sup>, Лакомова Д.Ю.<sup>2</sup>, Морозов Д.А.<sup>1</sup>, Захарова Н.Б.<sup>2</sup>, Манасова З.Ш.<sup>1</sup>, Морозова О.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

*Несмотря на высокую частоту встречаемости острого повреждения почек (ОПП), диагностика его ранних этапов затруднена в связи с низкой чувствительностью и специфичностью стандартных методов исследования. Общеклинические и биохимические показатели крови и мочи не позволяют прогнозировать течение и исход патологии. Целью данного обзора явилась систематизация литературных данных относительно молекулярных маркёров ОПП. Проведён анализ более ста источников по таким базам индексирования, как Scopus, MEDLINE, The Cochrane Library. Учитывались как факторы риска возникновения и прогрессирования заболевания, так и механизмы развития ОПП, а также маркеры его диагностики и прогноза исходов. Подробно представлены генетические аспекты использования молекулярных маркёров для определения степени тяжести процесса. Предполагается, что идентификация конкретных генов и биомаркёров начальных стадий ОПП улучшит диагностику и поможет прогнозировать течение заболевания и его исходы.*

**Ключевые слова:** острое повреждение почек; факторы риска; диагностика; биомаркёры.

**Для цитирования:** Мальцева Л.Д., Лакомова Д.Ю., Морозов Д.А., Захарова Н.Б., Манасова З.Ш., Морозова О.Л. Молекулярные маркёры острого повреждения почек (обзор). *Патогенез*. 2021; 19(2): 24–33.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.02.24-33

**Для корреспонденции:** Морозова Ольга Леонидовна, e-mail: morozova\_ol@list.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 05.04.2021

## Molecular markers of acute kidney injury (review)

Maltseva L.D.<sup>1</sup>, Lakomova D.Y.<sup>2</sup>, Morozov D.A.<sup>1</sup>, Zakharova N.B.<sup>2</sup>, Manasova Z.S.<sup>1</sup>, Morozova O.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

<sup>2</sup> V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachjya Str. 112, Saratov 410012, Russian Federation

*Despite the high incidence of acute kidney injury (AKI), diagnosis of its early stages is difficult due to low sensitivity and specificity of standard study methods. General clinical and biochemical blood and urine tests cannot predict the course and outcome of the disease. The aim of this review was to systematize reports of molecular markers for AKI. More than a hundred sources indexed in Scopus, MEDLINE, and Cochrane Library were analyzed. Both risk factors of AKI onset and progression and its mechanisms, and its diagnostic and predictive markers were included in the analysis. The review focused on genetic aspects of AKI onset and development and on promising methods for early diagnosis. A possibility of using molecular markers to determine the AKI severity has been demonstrated. The authors suggested that identifying specific genes and biomarkers for early stages of AKI would improve the diagnosis and the prediction of AKI course and outcome.*

**Key words:** acute kidney injury; risk factors; diagnosis; biomarkers.

**For citation:** Maltseva L.D., Lakomova D.Y., Morozov D.A., Zakharova N.B., Manasova Z.S., Morozova O.L. [Molecular markers of acute kidney injury (review)]. *Patogenesis [Pathogenesis]*. 2021; 19(2): 24–33 (in Russian).

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2021.02.24-33

**For correspondence:** Morozova Olga Leonidovna, e-mail: morozova\_ol@list.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 05.04.2021

## Введение

Острое повреждение почек (ОПП) — это внезапный эпизод нарушения функции почек, возникающий в течение короткого промежутка времени от нескольких часов до нескольких дней [1]. Заболеваемость ОПП колеблется от 180 до 300 на 100 000 человек и имеет тенденцию к неуклонному ежегодному росту [2]. Летальность составляет от 19% до 83% и зависит от возраста пациентов, тяжести повреждения, наличия сопутствующей патологии, проводимого лечения и других факторов [3].

Более чем в 70% причиной ОПП является острый канальцевый некроз (ОКН). На долю ОКН ишемического генеза при внебольничной форме ОПП приходится около 70%, токсического генеза — 5%, при внутрибольничной — 50% и 35% соответственно [4, 5]. Ишемический ОКН развивается вследствие уменьшения объёма, либо увеличения ёмкости сосудистого русла [5]. Токсический ОКН обусловлен действием токсинов экзогенного и эндогенного происхождения [6].

По данным Jones J. и соавт (2012) у 15% пациентов, перенесших ОПП, через 2,5–3 года развивалась хроническая болезнь почек (ХБП) 3 стадии [7]. У детей после эпизода ОПП признаки ХБП отмечались уже через год [8]. Mammen C. и соавт (2012) показали, что вероятность развития ХБП в отдалённом периоде зависит от стадии ОПП [9]. Другие исследователи подчеркнули, что тяжесть течения ОПП предопределяет летальность в раннем периоде, но не коррелирует с риском развития ХБП. Kim J.S. и соавт (2018) доказали, что ХБП после перенесённой 1 стадии ОПП формировалась чаще, чем у пациентов после 2 и 3 стадии [10].

Стандартные методы оценки почечной функции неинформативны для ранней диагностики ОПП. Hartmann B., Czock D. и Keller F. (2010) установили, что повышение уровня креатинина в крови возможно через 48 ч после начала ОПП, а ориентироваться на данный показатель при определении лечебной тактики не имеет смысла [11]. Kong K.H. и соавт (2017) подчеркнули, что, несмотря на важность гипоксического фактора в реализации ОПП, исследования по изучению уровня HIF (Hypoxia-inducible factor 1-alpha — факторы, индуцируемые гипоксией) в биологических средах зачастую носят экспериментальный характер [12]. Cheng Y., и соавт (2020) указали на особую сложность в диагностике ОПП на фоне ХБП [13].

Таким образом, остаются открытыми следующие вопросы:

1. Разработка скрининговых и неинвазивных методов ранней диагностики ОПП;
2. Поиск высокочувствительных и специфичных молекулярных маркёров начальных этапов ОПП;
3. Подбор оптимальной комбинации биомаркёров для дифференциальной диагностики ОПП, прогноза и исхода патологии.

**Целью** нашего обзора стал анализ и систематизация потенциальных молекулярных маркёров ранней диагностики ОПП.

## Генетические факторы риска формирования ОПП

Ведущая роль в реализации ОПП принадлежит неспецифическим сигнальным системам, отвечающим за процессы роста, развития, репарации и регенерации органов и тканей, и включают в себя: систему Wnt (транскрипционные целевые гены:  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -smooth muscle actin —  $\alpha$ -гладкомышечный актин)); TCF (transcription factor — транскрипционные факторы); CBP (calcium-binding protein — кальций-связывающий белок); Wnt5b [14]. Полиморфизм генов может стать причиной тяжёлого течения ОПП и мишенью для его ранней диагностики и прогноза [15].

### Система Wnt

Семейство Wnt — группа секретируемых липид-модифицированных сигнальных гликопротеинов, влияющих на развитие почек в норме и патологии [16]. Wang Y, Zhou C.J., Liu Y. (2018) доказали, что сигнальный путь передачи информации Wnt/ $\beta$ -catenin — ключевой в регуляции биологических процессов, включая ишемическое повреждение почек [16]. Zhou L. и Liu Y. (2015) установили, что Wnt/ $\beta$ -catenin временно активируется после действия ишемического фактора и идентифицируется как защитный ответ для минимизации повреждения клеток за счёт регенерации эпителия канальцев [17]. Белки Wnt передают сигнал через клеточную мембрану путём взаимодействия с рецепторами семейства Frizzled (Fzd) и их корецепторами. Последние — белки, связанные с рецептором, липопротеины низкой плотности 5 или 6 (LRP-5/6) клеток-мишеней. Передача сигналов осуществляется  $\beta$ -катенин-зависимым и  $\beta$ -катенин-независимым путями. При первом, взаимодействии Wnt с Fzd и LRP-5/6 приводит к фосфорилированию LRP-6 и ингибированию GSK-3 (glycogen synthase kinase-3 — гликогенсинтаз-киназа-3), а в итоге — к дефосфорилированию  $\beta$ -катенина. Активированный  $\beta$ -катенин транслоцируется в ядро и связывается с TCF, что способствует подавлению оксидативного стресса и регенерации клеточного эпителия [18].

Среди антагонистов передачи сигналов Wnt особое значение имеют растворимые Fzd-родственные белки sFRP (secreted frizzled-related protein). Zhou L. и соавт (2013) установили, что sFRP может связываться с Wnt и предотвращать их взаимодействие с рецепторами клеточной поверхности Fzd, эффективно ингибируя сигнализацию Wnt [19].

Сложность структурной организации данного сигнального пути и многоуровневая система регуляции предопределяют вектор развития патологии. Однако неоднозначные результаты многочисленных работ требуют его дальнейшего изучения.

### TCF

TCF — белки, регулирующие экспрессию генов путём стимуляции или подавления транскрипции. Белки обла-

дают следующими мишенями: базальная экспрессия генов, регуляция онтогенеза, контроль клеточного цикла, ответ на различные внеклеточные сигналы. Так, гипоксия приводит к повреждению эндотелия, повышению его проницаемости, усилению взаимодействия с лейкоцитами, обструкции капилляров, инфильтрации интерстиция воспалительными клетками, аномальной коагуляции, вазоконстрикции, повреждению тубулярных эпителиальных клеток (ТЭК) [20]. Центральными медиаторами клеточной адаптации к гипоксии являются такие транскрипционные факторы, как HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ .

HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  – плеiotропные гетеродимеры, регулирующие метаболизм клеточной энергии, ангиогенез, эритропоэз, апоптоз и пролиферацию клеток путём изменения экспрессии генов фактора роста эндотелия сосудов, эритропоэтина, гликолитических ферментов [21]. В эксперименте на мышах, блокада VCAM1 (vascular cell adhesion molecule 1 – молекула адгезии сосудистых клеток-1) и VLA4 (very late antigens – очень поздний антиген-4) моноклональными антителами приводила к инактивации HIF-2 $\alpha$ , повышенной экспрессии маркёров повреждения почек и инфильтрации воспалительными клетками внеклеточного матрикса. Напротив, фармакологическая или генетическая активация HIF-2 $\alpha$  посредством ингибирования HIF-пролилгидроксилазы способствовала блокировке экспрессии маркёров воспаления и повреждения [22]. Авторы подчеркнули, что результаты эксперимента могут расширить возможности и показания к ренопротективной терапии.

#### СВР

СВР – белки, участвующие в метаболизме внутриклеточного кальция. К ним относятся: кальсеквестрин, кальпротектин, кальретинин, кальциневрин. Источниками данных белков являются нейтрофилы и макрофаги, эпителиальные клетки собирательных трубочек. Основным представителем данной группы белков является кальпротектин – гетеродимер с молекулярной массой 36 кДа. Кальпротектин ингибирует M2-поляризацию макрофагов, предотвращает индукцию фиброза паренхимы почек, участвует в её репарации [23]. Ebbing J. с соавт (2016) определили, что кальпротектин – биомаркёр ренальной формы ОПП [24]. Chang С.Н. и соавт (2015) установили, что повышенный мочевого уровень данного маркёра также может служить независимым и точным предиктором ренальной формы ОПП, а в комбинации с NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов) – дифференцировать ренальную форму ОПП от преренальной [23].

### Механизмы развития ОПП

#### Ишемия – начальный этап ОПП

Ишемия – неотъемлемое звено ОПП независимо от причины. Ишемическое повреждение эпителия ка-

нальцев, связанное с окислительным стрессом, митохондриальной и эндотелиальной дисфункцией приводит к нарушению микроциркуляции, индукции тубулоинтерстициального воспаления и острому тубулярному некрозу (ОТН) [25].

Проксимальные канальцы – основная мишень ишемического повреждения за счёт высокой интенсивности аэробных, энергозатратных процессов облигатной реабсорбции [26]. Мозговое вещество почек уязвимо для гипоксии в связи с особенностями его кровоснабжения. На долю мозгового вещества приходится 10% всего почечного кровотока. Сочетание высокой потребности в энергии и кислороде с относительно низким уровнем кровоснабжения приводит к сниженным значениям парциального давления кислорода в мозговом веществе по сравнению с кортикальными (10–20; 50 мм рт.ст соответственно). Устойчивый дефицит кислорода может привести к тяжёлому повреждению ТЭК с развитием тубулярного некроза [27].

#### Повреждение митохондрий

«Ишемия – гипоксия – ацидоз – повреждение митохондрий» – последовательность событий в тубулярных клетках и подоцитах при ОПП. Доказано, что митохондрии являются центральным звеном повреждающих и защитных сигнальных путей при ОПП [20]. Нарушение гомеостаза Ca<sup>2+</sup> ведёт к разобщению окислительного фосфорилирования и блокировке синтеза АТФ, образованию активных форм кислорода, высвобождению проапоптотических белков. Синтез кардиолипина с последующей активацией IL-18 и IL-1 $\beta$  (Interleukin-18, Interleukin-1 $\beta$ ) поддерживает и способствует прогрессированию воспаления [28]. Чрезмерное и длительное действие ишемического фактора может привести к необратимым изменениям и последующей гибели клетки.

В развитии ОПП, как правило, выделяют ряд стадий:

1. Ишемическое повреждение ТЭК;
2. Кислородный дисбаланс и накопление свободных радикалов;
3. Запуск воспалительной реакции;
4. Формирование тубулоинтерстициального фиброза.

Фундаментальное изучение механизмов ишемического повреждения и защиты почки на ультраструктурном уровне лежит в основе разработки новых подходов в диагностике, терапии данного состояния и профилактике его прогрессирования и хронизации.

### Стандартные критерии диагностики ОПП

В 2012 году Международной организацией по улучшению результатов лечения почечной патологии (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)) установлено, что ОПП следует определять при наличии как минимум одного из следующих критериев:

– увеличение креатинина сыворотки крови на 0,3 мг/дл (26.5 мкмоль/л) в течение 48 час;

– увеличение креатинина сыворотки крови более чем в 1,5 раза от известного или предполагаемого в течение последних 7 дней от исходного значения;

– диурез менее 0,5 мл/кг/час в течение 6 час [29].

В 2016 году созданы, а в 2018 году пересмотрены Национальные рекомендации по основным принципам выявления, профилактики и терапии ОПП [30]. Все рассматриваемые положения относительно диагностики ОПП базируются на определении уровня креатинина сыворотки крови.

К недостаткам данного метода относят:

1. Концентрация креатинина в сыворотке крови обратно пропорциональна величине СКФ (скорость клубочковой фильтрации);

2. Рост сывороточной концентрации креатинина должен строго соответствовать снижению СКФ;

3. Креатинин экскретируется не только за счёт гломерулярной фильтрации, но и путём канальцевой секреции;

4. Нарастание уровня сывороточного креатинина происходит тогда, когда функциональная способность почек уменьшается более чем на 50% [31];

5. Рост концентрации креатинина (более чем на сутки) запаздывает от снижения СКФ;

6. Медленный рост уровня сывороточного креатинина происходит у пациентов с исходно сниженной функцией почек, что обуславливает малоинформативность выбранного фактора в диагностике ОПП [32];

7. Креатинин – функциональный биомаркер, не отражающий характер, локализацию и степень структурного повреждения почек.

Особое значение в установлении патогенетических вариантов ОПП (преренальный, ренальный, постренальный) отводится микроскопии мочевого осадка [33].

Учитывая ограниченные возможности стандартного комплекса обследования пациентов с нефроурологической патологией, существует потребность не только в разработке новых, информативных, неинвазивных методов диагностики ОПП, но и в высокочувствительных и специфичных маркерах данной патологии.

### **Новые методологические подходы к диагностике ОПП**

В последнее время большое внимание уделяется методам молекулярной диагностики ОПП, а именно протеомному анализу (ПА) мочи. ПА – ключевой метод количественного и качественного анализа белкового состава различных биологических систем, в частности мочи [34]. В нормальной моче идентифицировано более 2000 фракций белка. Использование мочи в качестве биологического материала имеет ряд преимуществ [35]. Во-первых, простота сбора материала и минимальная пробоподготовка. Во-вторых, протеом мочи достаточно стабилен. Низкомолекулярные белки не претер-

певают существенных изменений в течение 3 дней при температуре 48°C и в течение 6 час при комнатной температуре соответственно. В-третьих, данная биологическая жидкость может храниться замороженной при температуре –208°C без существенных изменений её протеомного профиля. В-четвёртых, для определения протеомного состава необходимо малое количество материала [35]. Совокупность данных аспектов делает мочу наиболее подходящим биоматериалом для ПА, особенно у детей нефро-урологического профиля.

Исследование протеома (совокупность пептидных сигнатур, клеток, органелл) несёт в себе не только высокую диагностическую и прогностическую значимость [36], но и даёт возможность внести ясность в понимание патогенеза повреждения почек на молекулярном уровне.

#### *Масс-спектрометрия*

Проводить ПА стало возможно с использованием метода масс-спектрометрии (МС). Благодаря чувствительности, информативности, экспрессивности, возможности работать со смесями, МС сегодня – основной метод оценки первичной структуры белков (последовательность аминокислот), и сложных пептидных сигнатур (гликопротеины, липопротеины, фосфопротеины) с установлением типа посттрансляционных модификаций.

Но J. и соавт (2009) при помощи SELDI-TOFMS (Surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry – поверхностно-усиленная лазерной десорбции/ионизации времяпролетная МС) исследовали комплекс мочевых маркеров ОПП (сывороточный креатинин, соотношение белок-креатинин в моче, NGAL,  $\alpha$ 1-микроглобулин, интерферон-индуцибельный белок-10, монокин, индуцированный интерфероном гамма, интерферон-индуцируемый альфа-хемоатрактант Т-клеток, интерлейкины 1,6,10) у пациентов с ОПП и без, до, во время, и после хирургического вмешательства [37]. Протеом пациентов без ОПП сопровождался повышением уровня  $\alpha$ 1-микроглобулина с последующей нормализацией после операции, что свидетельствовало о перенесённом интраоперационном ишемическом тубулярном стрессе. У пациентов с ОПП интраоперационно и после хирургического вмешательства отмечалось значительное повышение всех маркеров, что указывало на вторую фазу тубулярного повреждения [37].

Nguyen M.T. с соавт (2005) выявили четыре высокочувствительных и специфичных биомаркера ОПП с молекулярной массой (ММ) 6,4, 28,5, 43,0 и 66,0 кДа (площадь под кривой 0,98) в моче у детей через 2 и 6 часов после перенесённых кардиоваскулярных операций [38]. Далее были проведены исследования по идентификации вышеуказанных специфичных маркеров ОПП. Nguyen M.T. с соавт (2008) доказали, что маркер с ММ 6,4 кДа был представлен аprotинином, который может быть использован для ранней и быстрой диагностики острого ишемического повреждения почек [39].

Devarajan P. с соавт (2010) у этой же категории белки с ММ 28,5, 43,0 и 66,0 кДа идентифицировали как  $\alpha$ 1-микроглобулин,  $\alpha$ 1-кислый гликопротеин и альбумин [40]. Повышение значений данных маркеров после операции на сердце указывало на тяжёлое течение ОПП. Установлено, что  $\alpha$ 1-микроглобулин и  $\alpha$ 1-кислый гликопротеин – достоверные факторы прогнозирования ОПП [40]. Однако в литературе имеются работы по определению  $\alpha$ 1-кислого гликопротеина в моче при другой патологии, что ограничивает его ценность в диагностике ОПП.

#### *Проточная цитометрия*

Проточная цитометрия – способ распознавания и подсчёта единичных клеток, помеченных флюоресцирующими моноклональными антителами или внутриклеточными антигенами, ассоциированными с клеточным происхождением. Проточная цитометрия позволяет проводить анализ морфологических/фенотипических, функциональных свойств клеток и её структур (изолированных ядер, хромосом), а также получать данные о количественном содержании и активности ДНК и РНК, экспрессии секретируемых и внутриклеточных белков, изменении уровня рН [41]. К преимуществам проточной цитометрии относят: высокий уровень автоматизации и чувствительности, использование небольшого количества биологического материала, простоту эксплуатации. Данный метод имеет следующие недостатки: дорогостоящий, и не применяется для анализа специфических белков в биологических жидкостях, повышенное содержание фоновых элементов или слабая интенсивность флюоресценции не даёт получить достоверную информацию [41].

#### *Твёрдофазные методы*

Твёрдофазные методы – наборы с твердой матрицей. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay – микротитрационный планшет) – матрица для твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА), полистироловые микросферы – для мультиплексного анализа [42]. ИФА позволяет выявить антигены и антитела в виде комплексов «антиген-антитело». К преимуществам метода относят: простоту в эксплуатации, небольшое количество используемого материала, невысокую стоимость анализа. Недостатками ИФА являются: невозможность идентификации нескольких белковых молекул, изменчивость в зависимости от партии, периодически низкая специфичность и перекрёстная реактивность [43].

Мультиплексный анализ – тип медико-биологических аналитических методов для одномоментной идентификации многочисленных сложных молекул (метаболиты, липиды, гликолипиды, пептиды) в минимальном количестве биологического образца. Zhang X. с соавт (2013) нашли в моче четыре маркера на ранней стадии ОПП (цистатин С, KIM-1 (kidney injury molecule-1 – молекула повреждения почек-1), NGAL, интерлейкин 18) в одной выборке для большого количества пациентов [44]. Salvante K.G. с соавт (2012) отметили, что

метод обладает максимальной автоматизацией и даёт возможность быстро получать и анализировать результаты [45]. Однако, использование мультиплексной технологии требуют весомые материальные затраты на расходные материалы и оборудование, участие высококвалифицированного персонала [43].

Появляющиеся всё новые данные относительно механизмов формирования ОПП, в частности, генетические аспекты, позволяют проводить более глубокий анализ исходного состояния, причин его прогрессирования и перехода в ХБП. Доказанное преимущество новых неинвазивных методов определения различных биомаркеров открывают широкие перспективы в ранней диагностике ОПП, что чрезвычайно важно для создания персонализированного подхода в лечении и профилактике возможных осложнений.

### **Биомаркеры ОПП**

В Национальных рекомендациях по ОПП (проект 2018 года) представлены топическая, патофизиологическая, клиническая и рабочая классификация, включающие в себя набор сывороточных и мочевых индикаторов структурного и функционального значения. Достаточная доказательная база имеется только для конкретных соединений, тогда как оптимальных комбинаций биомаркеров, отражающих характер и степень повреждения почек, не существует. Имеется высокая потребность в предикторах развития ОПП для пациентов из группы риска, которым планируется проведение вмешательств, способных спровоцировать развитие данного состояния (хирургическое лечение, рентгеноконтрастное исследование, и инвазивные методы диагностики). Немаловажное значение имеет не только определение исходных уровней молекулярных маркеров, но и мониторинг их в динамике.

#### *Биомаркеры формирования ОПП*

$\beta$ 2-микроглобулин полностью реабсорбируется в проксимальных ТЭК, а повышение его уровня в моче может свидетельствовать об ОПП. Недавние исследования в этом направлении позволили идентифицировать в моче аспаргиновые протеазы (катепсин D и напсин A), фрагменты и метаболиты  $\beta$ 2-микроглобулина, указывающие на более тонкую и раннюю дисфункцию эпителия проксимальных канальцев [46]. Jaques D.A. и соавт (2019) показали, что именно NAG (N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза мочи – лизосомальный фермент) – ранний и чувствительный маркер повреждения проксимальных ТЭК. Авторы подчеркнули, что цистатин-С (эндогенный ингибитор цистеинпротеиназы) позволял устанавливать факт ОПП, а NAG – тип ОПП [47]. Fattah H. и соавт (2018), изучив другую комбинацию мочевых индикаторов (альбумин, общий белок,  $\beta$ 2-микроглобулин, KIM-1, кластерин, цистатин С) установили, что кластерин – высокочувствительный и специфичный предиктор разрушения проксимальных канальцев, тогда

как цистатин С и  $\beta$ 2-микроглобулин – дисфункции гломерулярного аппарата [5]. Kim T.H. и соавт (2019) выявили, что сывороточный цистатин-С свободно фильтруется клубочками, реабсорбируется, метаболизируется в проксимальных ТЭЖ и имеет высокую точность для прогнозирования течения ОПП [48].

Несмотря на важность полученных данных, изолированное изучение маркёров повреждения почек имеет ограниченную ценность и отражает лишь общие закономерности типового патологического процесса [48].

#### *Биомаркёры прогрессирования ОПП*

Имеется немало работ, в которых ОПП рассматривается как грозное осложнение после кардиохирургических операций. Доказано, что ОПП развивалось у 30% пациентов в послеоперационном периоде и предопределяло исход хирургического вмешательства. Соса S.G. с соавт (2016) выявили, что именно продолжительность ОПП является ведущим фактором при прогнозировании течения патологии [49]. Установлено, что среди биомаркёров повреждения почек, таких как интерлейкин 18, KIM-1, NGAL и L-FABP (fatty acid binding protein 1 – белок, связывающий жирные кислоты печени), только повышение мочевых концентраций первых двух отражало продолжительность ОПП и исход заболевания [49].

Многие исследования направлены на изучение возможности прогрессирования ОПП до более высокой стадии в зависимости от исходных значений биомаркёров в биологических средах [50]. Коупер J.L. с соавт (2012) выявили, что повышение мочевого уровня IL-18 свидетельствовало о низком риске развития ОПП, тогда как повышение мочевого и сывороточного уровней NGAL – высоким риске прогрессирования ОПП [51]. Ichikawa D. с соавт (2018) в своём эксперименте на мышах выполняли хирургическую компрессию почечной артерии в течение 10 и 20 мин при контрлатеральной нефрэктомии с исследованием мочевых маркёров повреждения почек непосредственно, и через 20 дней после компрессии. Установлено повышение значений L-FABP, альбумина и KIM-1 в моче, которые коррелировали со степенью повреждения. Авторы указали, что определение мочевых уровней L-FABP, альбумина и KIM-1 у человека может быть полезным для мониторинга течения ОПП и диагностики перехода его в ХБП [52].

Arthur J.M. и соавт (2018) показали, что NGAL, IGFBP7 (Insulin Like Growth Factor Binding Protein 7 – инсулинподобный фактор 7) и TIMP-2 9 (Tissue inhibitor of metalloproteinases 2 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-2) могут свидетельствовать только о наличии повреждения, но определить его тяжесть не представилось возможным. Изолированное исследование данных маркёров в сыворотке крови или моче, как правило, не может служить ориентиром в лечении и профилактике осложнений ОПП [50].

В 2018 году проведено крупное исследование по анализу отдалённых результатов кардиохирургических опе-

раций у детей. Greenberg J.H. и соавт (2018) выявили, что в раннем послеоперационном периоде из 110 пациентов ОПП развилось фактически у половины. ХБП через 5 лет после операции была клинически установлена лишь у 17%. Достоверно значимого повышения мочевых уровней интерлейкина 18, KIM-1, NGAL, независимо от факта перенесённого ОПП, в отдалённом периоде у пациентов не было. Отсутствие изменений могло указывать как на исходное лёгкое или умеренно тяжёлое течение патологии, так и на то, что выбранная комбинация факторов неприемлема для определения субклинической стадии ХБП [53].

В 2012 году LeBlanc L.M. и соавт (2012) выдвинули положение о необходимости изучения маркёров в биологических средах до повышения уровня креатинина. Установлено, что KIM-1, NGAL, L-FABP, IGFBP-7, TIMP-2 могут быть обнаружены в сыворотке крови до увеличения уровня креатинина, указывая на повреждение почек до начала функциональных нарушений [54]. Биомаркёры могут идентифицировать не только ОПП, но и дифференцировать его этиологию. Malhotra R. и Siew E.D. (2017) подчеркнули, что вещества, претендующие на роль предикторов этой патологии, могут быть полезны, только если исследовать их в комбинации с сывороточным креатинином [55]. Кроме того, в 2014 году в одном из крупных исследований по изучению ОПП предложена градация всех факторов на функциональные и маркёры повреждения. Исследование молекулярных маркёров в комплексе позволит не только в полной мере оценить характер и степень поражения, но и более рационально подойти к вопросам терапии основной патологии и её осложнений [56].

## **Заключение**

До настоящего времени остаётся открытым вопрос разработки скрининговых и неинвазивных методов диагностики, прогнозирования и определения исхода ОПП. Начальные этапы повреждения структурных элементов нефрона труднодоступны для раннего выявления. В связи с этим изучение пусковых механизмов и поиск оптимальных диагностических маркёров ОПП позволят определить предикторы и прогностические факторы течения патологии. Использование новых методологических подходов перспективно для идентификации биомаркёров и внедрения в широкую клиническую практику с целью персонализации тактики ведения пациентов и определения исхода заболевания.

## **Список литературы**

1. Teo S.H., Lee K.G., Koniman R., Tng A.R.K., Liew Z.H., Naing T.T., Li H., Tan R.Y., Tan H.K., Choong H.L., Foo W.Y.M., Kaushik M. A prospective study of clinical characteristics and outcomes of acute kidney injury in a tertiary care Centre. *MC Nephrol.* 2019; 20(1): 282. DOI: 10.1186/s12882-019-1466-z
2. Li X., Liu X., Li J., Song E., Sun N., Liu W., Wang T., Yang J., Li Z. Semaphorin-3A and Netrin-1 predict the development of kidney injury in children with congenital hydronephrosis. *J. Clin. Lab. Invest.* 2018; 78(1-2): 55-61. DOI: 10.1080/00365513.2017.1411972

3. Hoste E.A., Kellum J.A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2006; 12(6): 531-537. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3280102af7/
4. Bouchard J., Acharya A., Cerda J., Maccariello E.R., Madarasu R.C., Tolwani A.J., Liang X., Fu P., Liu Z.H., Mehta R.L. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10(8): 1324-1331. DOI: 10.2215/CJN.04360514
5. Fattah H., Shigeoka A., Huang W., Patel R., Kasimsetty S., Singh P., McKay D.B., Vallon V. Diverse gene expression patterns of renal transporters in AKI (Abstract). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29: 1045.
6. Hanif M.O., Bali A., Ramphul K. *Acute Renal Tubular Necrosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
7. Jones J., Holmen J., De Graauw J., Jovanovich A., Thornton S., Chonchol M. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60(3): 402-408. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.03.014
8. Fiorentino M., Grandaliano G., Gesualdo L., Castellano G. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition. *Contrib. Nephrol.* 2018; 193: 45-54. DOI: 10.1159/000484962
9. Mammen C., Al Abbas A., Skippen P., Nadel H., Levine D., Collet J.P., Matsell D.G. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59(4): 523-530. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.10.048
10. Kim J.S., Kim Y.J.2, Ryoo S.M., Sohn C.H., Seo D.W., Ahn S., Lim K.S., Kim W.Y. OneYear Progression and Risk Factors for the Development of Chronic Kidney Disease in Septic Shock Patients with Acute Kidney Injury: A Single-Centre Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2018; 7(12). pii: E554. DOI: 10.3390/jcm7120554
11. Hartmann B., Czock D., Keller F. Renal Failure – Measuring the Glomerular Filtration Rate. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107(37): 647-655. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0647
12. Kong K.H., Oh H.J., Lim B.J., Kim M., Han K.H., Choi Y.H., Kwon K., Nam B.Y., Park K.S., Park J.T., Han S.H., Yoo T.H., Lee S., Kim S.J., Kang D.H., Choi K.B., Eremina V., Quaggin S.E., Ryu D.R., Kang S.W. Selective tubular activation of hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  has dual effects on renal fibrosis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 11351. DOI: 10.1038/s41598-017-11829-2
13. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97(5):829-838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
14. Pinto M.T., Ferreira Melo F.U., Malta T.M., Rodrigues E.S., Plaça J.R., Silva W.A. Jr, Panepucci R.A., Covas D.T., de Oliveira Rodrigues C., Kashima S. Endothelial cells from different anatomical origin have distinct responses during SNAIL/TGF- $\beta$ 2-mediated endothelial-mesenchymal transition. *Am. J. Transl. Res.* 2018; 10(12): 4065-4081.
15. Yingjie K., Haihong Y., Lingwei C., Sen Z., Yuanting D., Shasha C., Liutong P., Ying W., Min Z. Apoptosis repressor with caspase recruitment domain deficiency accelerates ischemia/reperfusion (I/R)-induced acute kidney injury by suppressing inflammation and apoptosis: The role of AKT/mTOR signaling. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 112: 108681. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108681
16. Wang Y., Zhou C.J., Liu Y. Wnt Signaling in Kidney Development and Disease. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 153: 181-207. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.11.019
17. Zhou L., Liu Y. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling and podocyte dysfunction in proteinuric kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11(9): 535-545. DOI: 10.1038/nrneph.2015.88
18. Zhu X., Li W., Li H. miR-214 ameliorates acute kidney injury via targeting DKK3 and activating of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Biol. Res.* 2018; 51(1): 31. DOI: 10.1186/s40659-018-0179-2
19. Zhou L., Li Y., Zhou D., Tan R.J., Liu Y. Loss of Klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24(5): 771-785. DOI: 10.1681/ASN.2012080865
20. Basile D.P. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int.* 2007; 72(2): 151-156. DOI: 10.1038/sj.ki.5002312
21. Branco-Price C., Zhang N., Schnelle M., Evans C., Katschinski D.M., Liao D., Ellies L., Johnson R.S. Endothelial cell HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  differentially regulate metastatic success. *Cancer Cell.* 2012; 21(1): 52-65. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.11.017
22. Kapitsinou P.P., Sano H., Michael M., Kobayashi H., Davidoff O., Bian A., Yao B., Zhang M.Z., Harris R.C., Duffy K.J., Erickson-Miller C.L., Sutton T.A., Haase V.H. Endothelial HIF-2 mediates protection and recovery from ischemic kidney injury. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(6): 2396-2409. DOI: 10.1172/JCI69073
23. Chang C.H., Yang C.H., Yang H.Y., Chen T.H., Lin C.Y., Chang S.W., Chen Y.T., Hung C.C., Fang J.T., Yang C.W., Chen Y.C. Urinary Biomarkers Improve the Diagnosis of Intrinsic Acute Kidney Injury in Coronary Care Units. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(40): e1703. DOI: 10.1097/MD.0000000000001703
24. Ebbing J., Seibert F.S., Pagonas N., Bauer F., Miller K., Kempkensteffen C., Günzel K., Bachmann A., Seifert H.H., Rentsch C.A., Ardel P., Wetterauer C., Amico P., Babel N., Westhoff T.H. Dynamics of Urinary Calprotectin after Renal Ischaemia. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0146395. DOI: 10.1371/journal.pone.0146395
25. Zuk A., Bonventre J.V. Acute Kidney Injury. *Annu. Rev. Med.* 2016; 67: 293-307. DOI: 10.1146/annurev-med-050214-013407
26. Chevalier R.L. 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
27. Nespoux J., Patel R., Hudkins K.L., Huang W., Freeman B., Kim Y.C., Koepsell H., Alpers C.E., Vallon V. Gene deletion of the Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter SGLT1 ameliorates kidney recovery in a murine model of acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2019; 316(6): F1201-F1210. DOI: 10.1152/ajprenal.00111.2019
28. Trumbeckaitė S., Pauziene N., Trumbeckas D., Jievaltas M., Baniene R. Caffeic Acid Phenethyl Ester Reduces Ischemia-Induced Kidney Mitochondrial Injury in Rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 1697018. DOI: 10.1155/2017/1697018
29. Lameire N., Kellum J.A.; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit. Care*. 2013; 17(1): 205. DOI: 10.1186/cc11455
30. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Есаян А.М. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология*. 2016; 20(1): 79-104. DOI: 10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15
31. Martensson J., Martling C.R., Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br. J. Anaesth.* 2012; 109(6): 843-850. DOI: 10.1093/bja/aes357
32. Mischak H. Pro: urine proteomics as a liquid kidney biopsy: no more kidney punctures! *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (4): 532-537. DOI: 10.1093/ndt/gfv046
33. Perazella M.A., Coca S.G., Hall I.E., Iyanam U., Korashy M., Parikh C.R. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(3): 402-428. DOI: 10.2215/CJN.06960909
34. Azarkan M., Huet J., Baeyens-Volant D., Looze Y., Vandenbussche G. Affinity chromatography: a useful tool in proteomics studies. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2007; 849(1-2): 81-90. DOI: 10.1016/j.jchromb.2006.10.056
35. Mischak H., Coon J.J., Novak J., Weissinger E.M., Schanstra J.P., Dominiczak A.F. Capillary electrophoresis-mass spectrometry as a powerful tool in biomarker discovery and clinical diagnosis: an update of recent developments. *Mass Spectrom. Rev.* 2009; 28(5): 703-724. DOI: 10.1002/mas.20205
36. Васильев А.О., Ширяев А.А., Говоров А.В., Демин А.А., Окишев А.В., Сидоренков А.В., Пушкарь Д.Ю. Биомаркеры в ранней диагностике рака предстательной железы. *Патогенез*. 2018; 16(1): 4-10. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.4-10
37. Ho J., Lucy M., Krokhn O., Hayglass K., Pascoe E., Darroch G., Rush D., Nickerson P., Rigatto C., Reslerova M. Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53(4): 584-595. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.10.037
38. Nguyen M.T., Ross G.F., Dent C.L., Devarajan P. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am. J. Nephrol.* 2005; 25(4): 318-326. DOI: 10.1159/000086476
39. Nguyen M.T., Dent C.L., Ross G.F., Harris N., Manning P.B., Mitsnefes M.M., Devarajan P. Urinary aprotinin as a predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in children receiving aproti-

- nin therapy. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23(8): 1317-1326. DOI: 10.1007/s00467-008-0827-9
40. Devarajan P., Krawczeski C.D., Nguyen M.T., Kathman T., Wang Z., Parikh C.R. Proteomic identification of early biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery in children. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(4): 632-642. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.04.014
  41. Adan A., Alizada G., Kiraz Y., Baran Y., Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2017; 37: 163-176. DOI: 10.3109/07388551.2015.1128876
  42. Pei R., Lee J.H., Shih N.J., Chen M., Terasaki P.I. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation.* 2003; 75(1): 43-49. DOI: 10.1097/00007890-200301150-00008
  43. Ion V., Nys G., Cobraiville G., Cavalier E., Crommen J., Servais A.C., Muntean D.L., Fillet M. Ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method for neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker in acute kidney injury. *Talanta.* 2019; 195: 668-675. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.11.050
  44. Zhang X., Gibson B. Jr., Mori R., Snow-Lisy D., Yamaguchi Y., Campbell S.C., Simmons M.N., Daly T.M. Analytical and biological validation of a multiplex immunoassay for acute kidney injury biomarkers. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 2013; 415: 88-93. DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.022
  45. Salvante K.G., Brindle E., McConnell D., O'connor K., Nepomnaschy P.A. Validation of a new multiplex assay against individual immunoassays for the quantification of reproductive, stress, and energetic metabolism biomarkers in urine specimens. *Am. J. Hum. Biol.* 2012; 24(1): 81-86. DOI: 10.1002/ajhb.21229
  46. Schaub S., Wilkins J.A., Antonovici M., Krokhin O., Weiler T., Rush D., Nickerson P. Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. *Am. J. Transplant.* 2005; 5(4 Pt 1): 729-738. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00766.x
  47. Jaques D.A., Spahr L., Berra G., Poffett V., Lescuyer P., Gerstel E., Garin N., Martin P.Y., Ponte B. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: A prospective study. *Nephrology (Carlton).* 2019; 24(2): 170-180. DOI: 10.1111/nep.13226
  48. Kim T.H., Lee H.A., Seo Y.S., Lee Y.R., Yim S.Y., Lee Y.S., Suh S.J., Jung Y.K., Kim J.H., An H., Yim H.J., Yeon J.E., Byun K.S., Um S.H.; Korean Study Group of Portal Hypertension. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl-β-D-glucosaminidase. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34(1): 234-240. DOI: 10.1111/jgh.14387
  49. Coca S.G., Nadkarni G.N., Garg A.X., Koyner J., Thiessen-Philbrook H., McArthur E., Shlipak M.G., Parikh C.R.; TRIBE-AKI Consortium. First Post-Operative Urinary Kidney Injury Biomarkers and Association with the Duration of AKI in the TRIBE-AKI Cohort. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0161098. DOI: 10.1371/journal.pone.0161098
  50. Arthur J.M., Hill E.G., Alge J.L., Lewis E.C., Neely B.A., Janech M.G., Tumlin J.A., Chawla L.S., Shaw A.D.; SAKInet Investigators. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2014; 85(2): 431-438. DOI: 10.1038/ki.2013.333
  51. Koyner J.L., Garg A.X., Coca S.G., Sint K., Thiessen-Philbrook H., Patel U.D., Shlipak M.G., Parikh C.R.; TRIBE-AKI Consortium. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(5): 905-914. DOI: 10.1681/ASN.2011090907
  52. Ichikawa D., Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., Ohata K., Hisamichi M., Hoshino S., Kimura K., Shibagaki Y. Utility of urinary tubular markers for monitoring chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion. *Nephrology (Carlton).* 2018; 23(4): 308-316. DOI: 10.1111/nep.12998
  53. Greenberg J.H., Devarajan P., Thiessen-Philbrook H.R., Krawczeski C., Parikh C.R., Zappitelli M.; TRIBE-AKI Consortium. Kidney injury biomarkers 5 years after AKI due to pediatric cardiac surgery. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33(6): 1069-1077. DOI: 10.1007/s00467-018-3888-4
  54. LeBlanc L.M., Paré A.F., Jean-François J., Hébert M.J., Surette M.E., Touaibia M. Synthesis and antiradical/antioxidant activities of caffeic acid phenethyl ester and its related propionic, acetic, and benzoic acid analogues. *Molecules.* 2012; 17(12): 14637-14650. DOI: 10.3390/molecules171214637
  55. Malhotra R., Siew E.D. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12(1): 149-173. DOI: 10.2215/CJN.01300216
  56. Murray P.T., Mehta R.L., Shaw A., Ronco C., Endre Z., Kellum J.A., Chawla L.S., Cruz D., Ince C., Okusa M.D.; ADQI 10 workgroup. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014; 85(3): 513-521. DOI: 10.1038/ki.2013.374

## References

1. Teo S.H., Lee K.G., Koniman R., Tng A.R.K., Liew Z.H., Naing T.T., Li H., Tan R.Y., Tan H.K., Choong H.L., Foo W.Y.M., Kaushik M. A prospective study of clinical characteristics and outcomes of acute kidney injury in a tertiary care Centre. *MC Nephrol.* 2019; 20(1): 282. DOI: 10.1186/s12882-019-1466-z
2. Li X., Liu X., Li J., Song E., Sun N., Liu W., Wang T., Yang J., Li Z. Semaphorin-3A and Netrin-1 predict the development of kidney injury in children with congenital hydronephrosis. *J. Clin. Lab. Invest.* 2018; 78(1-2): 55-61. DOI: 10.1080/00365513.2017.1411972
3. Hoste E.A., Kellum J.A. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2006; 12(6): 531-537. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3280102af7
4. Bouchard J., Acharya A., Cerda J., Maccariello E.R., Madarasu R.C., Tolwani A.J., Liang X., Fu P., Liu Z.H., Mehta R.L. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10(8): 1324-1331. DOI: 10.2215/CJN.04360514
5. Fattah H., Shigeoka A., Huang W., Patel R., Kasimsetty S., Singh P., McKay D.B., Vallon V. Diverse gene expression patterns of renal transporters in AKI (Abstract). *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29: 1045.
6. Hanif M.O., Bali A., Ramphul K. *Acute Renal Tubular Necrosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
7. Jones J., Holmen J., De Graauw J., Jovanovich A., Thornton S., Chonchol M. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60(3): 402-408. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.03.014
8. Fiorentino M., Grandalano G., Gesualdo L., Castellano G. Acute kidney injury to chronic kidney disease transition. *Contrib. Nephrol.* 2018; 193: 45-54. DOI: 10.1159/000484962
9. Mammen C., Al Abbas A., Skippen P., Nadel H., Levine D., Collet J.P., Matsell D.G. Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59(4): 523-530. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.10.048
10. Kim J.S., Kim Y.J.2, Ryoo S.M., Sohn C.H., Seo D.W., Ahn S., Lim K.S., Kim W.Y. One-Year Progression and Risk Factors for the Development of Chronic Kidney Disease in Septic Shock Patients with Acute Kidney Injury: A Single-Centre Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2018; 7(12). pii: E554. DOI: 10.3390/jcm7120554
11. Hartmann B., Czock D., Keller F. Renal Failure – Measuring the Glomerular Filtration Rate. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2010; 107(37): 647-655. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0647
12. Kong K.H., Oh H.J., Lim B.J., Kim M., Han K.H., Choi Y.H., Kwon K., Nam B.Y., Park K.S., Park J.T., Han S.H., Yoo T.H., Lee S., Kim S.J., Kang D.H., Choi K.B., Eremina V., Quaggin S.E., Ryu D.R., Kang S.W. Selective tubular activation of hypoxia-inducible factor-2α has dual effects on renal fibrosis. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 11351. DOI: 10.1038/s41598-017-11829-2
13. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97(5):829-838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
14. Pinto M.T., Ferreira Melo F.U., Malta T.M., Rodrigues E.S., Praça J.R., Silva W.A. Jr, Panepucci R.A., Covas D.T., de Oliveira Rodrigues C., Kashima S. Endothelial cells from different anatomical origin have distinct responses during SNAIL/TGF-β2-mediated endothelial-mesenchymal transition. *Am. J. Transl. Res.* 2018; 10(12): 4065-4081.
15. Yingjie K., Haihong Y., Lingwei C., Sen Z., Yuanting D., Shasha C., Liutong P., Ying W., Min Z. Apoptosis repressor with caspase recruitment domain deficiency accelerates ischemia/reperfusion (I/R)-induced acute kidney injury by suppressing inflammation and apoptosis: The role of AKT/mTOR signaling. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 112: 108681. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108681



16. Wang Y., Zhou C.J., Liu Y. Wnt Signaling in Kidney Development and Disease. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2018; 153: 181-207. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.11.019
17. Zhou L., Liu Y. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling and podocyte dysfunction in proteinuric kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11(9): 535-545. DOI: 10.1038/nrneph.2015.88
18. Zhu X., Li W., Li H. miR-214 ameliorates acute kidney injury via targeting DKK3 and activating of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Biol. Res.* 2018; 51(1): 31. DOI: 10.1186/s40659-018-0179-2
19. Zhou L., Li Y., Zhou D., Tan R.J., Liu Y. Loss of Klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24(5): 771-785. DOI: 10.1681/ASN.2012080865
20. Basile D.P. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int.* 2007; 72(2): 151-156. DOI: 10.1038/sj.ki.5002312
21. Branco-Price C., Zhang N., Schnelle M., Evans C., Katschinski D.M., Liao D., Ellies L., Johnson R.S. Endothelial cell HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  differentially regulate metastatic success. *Cancer Cell.* 2012; 21(1): 52-65. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.11.017
22. Kapitsinou P.P., Sano H., Michael M., Kobayashi H., Davidoff O., Bian A., Yao B., Zhang M.Z., Harris R.C., Duffy K.J., Erickson-Miller C.L., Sutton C.A., Haase V.H. Endothelial HIF-2 mediates protection and recovery from ischemic kidney injury. *J. Clin. Invest.* 2014; 124(6): 2396-2409. DOI: 10.1172/JCI69073
23. Chang C.H., Yang C.H., Yang H.Y., Chen T.H., Lin C.Y., Chang S.W., Chen Y.T., Hung C.C., Fang J.T., Yang C.W., Chen Y.C. Urinary Biomarkers Improve the Diagnosis of Intrinsic Acute Kidney Injury in Coronary Care Units. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(40): e1703. DOI: 10.1097/MD.0000000000001703
24. Ebbing J., Seibert F.S., Pagonas N., Bauer F., Miller K., Kempkensteffen C., Günzel K., Bachmann A., Seifert H.H., Rentsch C.A., Ardelt P., Wetterauer C., Amico P., Babel N., Westhoff T.H. Dynamics of Urinary Calprotectin after Renal Ischaemia. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146395. DOI: 10.1371/journal.pone.0146395
25. Zuk A., Bonventre J.V. Acute Kidney Injury. *Annu. Rev. Med.* 2016; 67: 293-307. DOI: 10.1146/annurev-med-050214-013407
26. Chevalier R.L. 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
27. Nespour J., Patel R., Hudkins K.L., Huang W., Freeman B., Kim Y.C., Koepsell H., Alpers C.E., Vallon V. Gene deletion of the Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter SGLT1 ameliorates kidney recovery in a murine model of acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2019; 316(6): F1201-F1210. DOI: 10.1152/ajprenal.00111.2019
28. Trumbeckaite S., Pauziene N., Trumbeckas D., Jievaltas M., Baniene R. Caffeic Acid Phenethyl Ester Reduces Ischemia-Induced Kidney Mitochondrial Injury in Rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017: 1697018. DOI: 10.1155/2017/1697018
29. Lameire N., Kellum J.A.; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit. Care.* 2013; 17(1): 205. DOI: 10.1186/cc11455
30. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.S., Shilov E.M., Vatazin A., Kayukov I.G., Kucher A.G., Yesayan M.A. [National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I.] *Nefrologiya [Nephrology].* 2016; 20(1): 79-104. DOI: 10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15 (in Russian)
31. Martensson J., Martling C.R., Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br. J. Anaesth.* 2012; 109(6): 843-850. DOI: 10.1093/bja/aes357
32. Mischak H. Pro: urine proteomics as a liquid kidney biopsy: no more kidney punctures! *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (4): 532-537. DOI: 10.1093/ndt/gfv046
33. Perazella M.A., Coca S.G., Hall I.E., Iyanam U., Koraisly M., Parikh C.R. Urine microscopy is associated with severity and worsening of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(3): 402-428. DOI: 10.2215/CJN.06960909
34. Azarkan M., Huet J., Baeyens-Volant D., Looze Y., Vandenbussche G. Affinity chromatography: a useful tool in proteomics studies. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2007; 849(1-2): 81-90. DOI: 10.1016/j.jchromb.2006.10.056
35. Mischak H., Coon J.J., Novak J., Weissinger E.M., Schanstra J.P., Dominiczak A.F. Capillary electrophoresis-mass spectrometry as a powerful tool in biomarker discovery and clinical diagnosis: an update of recent developments. *Mass Spectrom. Rev.* 2009; 28(5): 703-724. DOI: 10.1002/mas.20205
36. Vasilyev A.O., Shiryaev A.A., Govorov A.V., Demin A.A., Okishev A.V., Sidorenkov A.V., Pushkar D.Yu. [Biomarkers in early diagnosis of prostate cancer]. *Patogenez [Pathogenesis].* 2018; 16(1): 4-10. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.01.4-10 (in Russian)
37. Ho J., Lucy M., Krokhin O., Hayglass K., Pascoe E., Darroch G., Rush D., Nickerson P., Rigatto C., Reslerova M. Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 53(4): 584-595. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.10.037
38. Nguyen M.T., Ross G.F., Dent C.L., Devarajan P. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am. J. Nephrol.* 2005; 25(4): 318-326. DOI: 10.1159/000086476
39. Nguyen M.T., Dent C.L., Ross G.F., Harris N., Manning P.B., Mitsnefes M.M., Devarajan P. Urinary aprotinin as a predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in children receiving aprotinin therapy. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23(8): 1317-1326. DOI: 10.1007/s00467-008-0827-9
40. Devarajan P., Krwczeski C.D., Nguyen M.T., Kathman T., Wang Z., Parikh C.R. Proteomic identification of early biomarkers of acute kidney injury after cardiac surgery in children. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(4): 632-642. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.04.014
41. Adan A., Alizada G., Kiraz Y., Baran Y., Nalbant A. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit. Rev. Biotechnol.* 2017; 37: 163-176. DOI: 10.3109/07388551.2015.1128876
42. Pei R., Lee J.H., Shih N.J., Chen M., Terasaki P.I. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation.* 2003; 75(1): 43-49. DOI: 10.1097/00007890-200301150-00008
43. Ion V., Nys G., Cobraville G., Cavalier E., Crommen J., Servais A.C., Muntean D.L., Fillet M. Ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method for neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker in acute kidney injury. *Talanta.* 2019; 195: 668-675. DOI: 10.1016/j.talanta.2018.11.050
44. Zhang X., Gibson B. Jr., Mori R., Snow-Lisy D., Yamaguchi Y., Campbell S.C., Simmons M.N., Daly T.M. Analytical and biological validation of a multiplex immunoassay for acute kidney injury biomarkers. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 2013; 415: 88-93. DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.022
45. Salvante K.G., Brindle E., McConnell D., O'connor K., Nepomnaschy P.A. Validation of a new multiplex assay against individual immunoassays for the quantification of reproductive, stress, and energetic metabolism biomarkers in urine specimens. *Am. J. Hum. Biol.* 2012; 24(1): 81-86. DOI: 10.1002/ajhb.21229
46. Schaub S., Wilkins J.A., Antonovici M., Krokhin O., Weiler T., Rush D., Nickerson P. Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. *Am. J. Transplant.* 2005; 5(4 Pt 1): 729-738. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00766.x
47. Jaques D.A., Spahr L., Berra G., Poffet V., Lescuyer P., Gerstel E., Garin N., Martin P.Y., Ponte B. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: A prospective study. *Nephrology (Carlton).* 2019; 24(2): 170-180. DOI: 10.1111/nep.13226
48. Kim T.H., Lee H.A., Seo Y.S., Lee Y.R., Yim S.Y., Lee Y.S., Suh S.J., Jung Y.K., Kim J.H., An H., Yim H.J., Yeon J.E., Byun K.S., Um S.H.; Korean Study Group of Portal Hypertension. Assessment and prediction of acute kidney injury in patients with decompensated cirrhosis with serum cystatin C and urine N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 34(1): 234-240. DOI: 10.1111/jgh.14387
49. Coca S.G., Nadkarni G.N., Garg A.X., Koyner J., Thiessen-Philbrook H., McArthur E., Shlipak M.G., Parikh C.R.; TRIBE-AKI Consortium. First Post-Operative Urinary Kidney Injury Biomarkers and Association with the Duration of AKI in the TRIBE-AKI Cohort. *PLoS One.* 2016; 11(8): e0161098. DOI: 10.1371/journal.pone.0161098
50. Arthur J.M., Hill E.G., Alge J.L., Lewis E.C., Neely B.A., Janech M.G., Tumlin J.A., Chawla L.S., Shaw A.D.; SAKInet Investigators. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2014; 85(2): 431-438. DOI: 10.1038/ki.2013.333
51. Koyner J.L., Garg A.X., Coca S.G., Sint K., Thiessen-Philbrook H.,

- Patel U.D., Shlipak M.G., Parikh C.R.; TRIBE-AKI Consortium. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23(5): 905-914. DOI: 10.1681/ASN.2011090907
52. Ichikawa D., Kamijo-Ikemori A., Sugaya T., Ohata K., Hisamichi M., Hoshino S., Kimura K., Shibagaki Y. Utility of urinary tubular markers for monitoring chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion. *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23(4): 308-316. DOI: 10.1111/nep.12998
53. Greenberg J.H., Devarajan P., Thiessen-Philbrook H.R., Krawczeski C., Parikh C.R., Zappitelli M.; TRIBE-AKI Consortium. Kidney injury biomarkers 5 years after AKI due to pediatric cardiac surgery. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33(6): 1069-1077. DOI: 10.1007/s00467-018-3888-4
54. LeBlanc L.M., Paré A.F., Jean-François J., Hébert M.J., Surette M.E., Touaibia M. Synthesis and antiradical/antioxidant activities of caffeic acid phenethyl ester and its related propionic, acetic, and benzoic acid analogues. *Molecules*. 2012; 17(12): 14637-14650. DOI: 10.3390/molecules171214637
55. Malhotra R., Siew E.D. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12(1): 149-173. DOI: 10.2215/CJN.01300216
56. Murray P.T., Mehta R.L., Shaw A., Ronco C., Endre Z., Kellum J.A., Chawla L.S., Cruz D., Ince C., Okusa M.D.; ADQI 10 work-group. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014; 85(3): 513-521. DOI: 10.1038/ki.2013.374

#### **Сведения об авторах:**

*Мальцева Лариса Дмитриевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <http://orcid.org/0000-0002-4380-4522>

*Лакомова Дарья Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0002-7549-6915>

*Морозов Дмитрий Анатольевич* — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детской хирургии, урологии и андрологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <http://orcid.org/0000-0002-1940-1395>

*Захарова Наталья Борисовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <http://orcid.org/0000-0001-9410-2240>

*Манасова Зарипат Шахбановна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <http://orcid.org/0000-0002-3003-4362>

*Морозова Ольга Леонидовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); <http://orcid.org/0000-0003-2453-1319>