



Генетические полиморфизмы и острое повреждение почек

МАЗАНКОВА Л. Н., САВИНКОВА П. Ю.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
МЗ РФ, Москва

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из наиболее серьезных осложнений инфекционных заболеваний, с частотой возникновения от 5% до 30–50% среди госпитализированных пациентов. Несмотря на достижения в лечении ОПП, включая заместительную почечную терапию, заболеваемость и смертность продолжают расти. Наблюдается значительная вариабельность клинических проявлений ОПП у пациентов с идентичной патологией, что подчеркивает необходимость изучения дополнительных факторов, влияющих на тяжесть и исходы заболевания. Важную роль в этом процессе может играть генетическая изменчивость, включая полиморфизм генов, который определяет индивидуальные особенности регуляторных механизмов при повреждении почек. Данная статья направлена на анализ существующих данных о влиянии генетических факторов на развитие и исходы ОПП, а также изучение полиморфизмов генов, которые могут служить диагностическими критериями для раннего выявления и риска развития ОПП. Акцентируется внимание на генах, связанных с воспалительным ответом, таких как *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-6*, *IL-8*, *IFN-γ*, *TGF-β* и *IL-10*, и их потенциальной роли в предрасположенности к ОПП и течению заболевания. Описывается также влияние генетических вариаций вазомоторных регуляторных белков, таких как ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), на развитие ОПП. Проанализирована связь между полиморфизмами в генах *BCL2* и *SERPINA* с ОПП, а также между полиморфизмами генов *SERPINA4* и *SERPINA5* и развитием ОПП у пациентов с COVID-19. Несмотря на множество исследований и выявленные ассоциации, данные о генетических факторах риска остаются ограниченными и противоречивыми, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований. Выявление новых генетических маркеров поможет улучшить диагностику и обеспечить индивидуализированный подход к профилактике и лечению ОПП, особенно у детей с высокой предрасположенностью к данному состоянию.

Ключевые слова: острое повреждение почек, SARS-Cov-2, COVID-19, генетический полиморфизм, цитокины, фактор некроза опухоли альфа (*TNF-α*), интерлейкин-1 бета (*IL-1β*), интерлейкин-6 (*IL-6*), интерлейкин-8 (*CXCL8*), интерферон гамма (*IFNγ*), трансформирующий фактор роста бета (*TGF-β*), интерлейкин-10 (*IL10*), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), *BCL2*, *SERPINA*, биомаркеры, *NGAL* — липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, *KIM-1* — молекула повреждения почек, *L-FABP* — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа, *IL-18* — интерлейкин-18, Цистатин C, нефрин

Genetic polymorphisms and acute kidney injury

Mazankova L. N., Savinkova P. Y.

FGBOU DPO RMAPO of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Acute kidney injury (AKI) is one of the most serious complications of infectious diseases, occurring in 5% to 30–50% of hospitalized patients. Despite advances in the treatment of AKI, including renal replacement therapy, morbidity and mortality rates continue to rise. There is significant variability in the clinical manifestations of AKI among patients with identical pathology, highlighting the need to study additional factors that influence the severity and outcomes of the disease. Genetic variability, including gene polymorphisms that determine individual characteristics of regulatory mechanisms in kidney damage, may play an important role in this process. This article aims to analyze existing data on the impact of genetic factors on the development and outcomes of AKI, as well as gene polymorphisms that may serve as diagnostic criteria for early detection and risk of AKI. The focus is on genes associated with the inflammatory response, such as *TNF-α*, *IL-1β*, *IL-6*, *IL-8*, *IFN-γ*, *TGF-β*, and *IL-10*, and their potential role in predisposition to AKI and disease progression. The influence of genetic variations in vasomotor regulatory proteins, such as angiotensin-converting enzyme (ACE) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS), on the development of AKI is also discussed. The relationship between polymorphisms in the *BCL2* and *SERPINA* genes and AKI, as well as between polymorphisms in the *SERPINA4* and *SERPINA5* genes and the development of AKI in COVID-19 patients, is analyzed. Despite numerous studies and identified associations, data on genetic risk factors remain limited and contradictory, underscoring the need for further research. The identification of new genetic markers will help improve diagnosis and provide a personalized approach to the prevention and treatment of AKI, especially in children with a high predisposition to this condition.

Keywords: Acute kidney injury, SARS-Cov-2, COVID-19, genetic polymorphism, cytokines, tumor necrosis factor alpha (*TNF-α*), interleukin-1 beta (*IL-1β*), interleukin-6 (*IL-6*), interleukin-8 (*CXCL8*), interferon gamma (*IFNγ*), transforming growth factor beta (*TGF-β*), interleukin-10 (*IL10*), angiotensin-converting enzyme (ACE), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), *BCL2*, *SERPINA*, biomarkers, *NGAL* — neutrophil gelatinase-associated lipocalin-2, *KIM-1* — kidney injury molecule, *L-FABP* — liver-type fatty acid binding protein, *IL-18* — interleukin-18, Cystatin C, nephirin

Для цитирования: Мазанкова Л.Н., Савинкова П.Ю. Генетические полиморфизмы и острое повреждение почек. Детские инфекции. 2025; 24(1):51-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-51-55

For citation: Mazankova L.N., Savinkova P.Y. Genetic polymorphisms and acute kidney injury. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2025; 24(1):51-55. doi.org/10.22627/2072-8107-2025-24-1-51-55

Информация об авторах:

Мазанкова Людмила Николаевна (Mazankova L.N.), д.м.н., профессор. ФГБОУ ДПО РМАПО, гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей; mazankova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0895-6707>

Савинкова Полина Юрьевна (Savinkova P.Y.), врач-педиатр, аспирант кафедры детских инфекционных болезней, РМАПО; polinkaluzan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3240-8655>

Острое повреждение почек (ОПП) в настоящее время является одним из самых серьезных осложнений многих инфекционных заболеваний. Частота ОПП варьирует от 5% до 30–50% госпитализированных пациентов с инфекционной патологией [1]. Несмотря на достижения в области лечения

ОПП, в том числе заместительную почечную терапию (ЗПТ), и значительное снижение смертности, за последнее десятилетие заболеваемость ОПП продолжает неуклонно расти, и по-прежнему приводит к осложненному течению многих заболеваний, вплоть до летального исхода [2]. По данным авторов

Jay L. Xue и F. Daniels [1], смертность у госпитализированных пациентов с ОПП составляет от 20% до 28%, а у пациентов, находящихся на ЗПТ, смертность составляет от 28% до 50%. Согласно полученным X. Zeng и соавт. данным, наиболее часто ОПП осложняет течение сепсиса (68,4%), пневмонии (52,5%), сердечно-сосудистой патологии (47,4%). По суммарным данным, заболеваемость ОПП варьирует от 140 до 2 880 случаев на миллион населения в год [3].

Согласно рекомендациям Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [4], ОПП — это остро возникшее нарушение функции почек, определяемое при наличии как минимум одного из следующих критериев: абсолютное повышение концентрации креатинина в крови на 0,3 мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л) в течение 48 ч, относительное повышение сывороточного креатинина — в 1,5 раза и более по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней), мочеотделение менее 0,5 мл на 1 кг массы тела в час за 6 часов наблюдения. Различают прerenальные (связанные со снижением почечной перфузии из-за уменьшения объема циркулирующей крови), ренальные (связанные с поражением паренхимы почек) и постренальные (связанные с нарушением оттока мочи из органов мочевой системы) причины ОПП [5]. По данным Kaufman и соавт. [6], примерно в 70% случаев ОПП связано с прerenальными причинами, когда основная функция почек может быть нормальной, но снижение почечной перфузии приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации [7].

ОПП значительно увеличивает тяжесть заболевания и смертность во время госпитализации, особенно у детей, как с соматической патологией, так и с инфекционными заболеваниями (острые кишечные инфекции, сепсис, коронавирусная инфекция и т.д.). Актуальность проблемы обусловлена полиэтиологической структурой, особенностями развития и течения ОПП у новорожденных, детей и подростков с высоким риском исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) [8]. Однако рутинные методы диагностики, такие как уровень креатинина, темп диуреза и скорость клубочковой фильтрации, сводятся к выявлению уже развившейся патологии. На данный момент нет четко сформулированных факторов риска развития повреждения почек, нет единого специфического биомаркера, зарекомендовавшего себя в клинической практике, как нет и эффективного метода лечения острого повреждения почек [9]. Согласно данным литературы, существуют такие маркеры ОПП, которые не зависят от фильтрационной функции почек, выявляются до повышения общепринятых биохимических тестов и могут использоваться для ранней диагностики повреждения почек: NGAL — липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, KIM-1 — молекула повреждения почек, L-FABP — белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа, IL-18 — интерлейкин-18, Цистатин С, нефрин. Анализ уровня данных маркеров позволяет уточнить патогенез повреждения почек и способствовать своевременной диагностике риска развития ОПП с целью проведения превентивного лечения, совершенствования своевременного эффективного патогенетического лечения и предотвращения серьезных осложнений [7].

По данным литературы, риск развития ОПП у пациента зависит от сочетания факторов риска и ассоциативных состояний [10]. Факторы риска ОПП условно можно поделить на неизменяемые, которые носят конституциональный характер (возраст, пол), и изменяемые, обусловленные ятрогенными воздействиями (гипоперфузия, гиповолемия, некоторые лекарственные препараты). К ассоциативным состояниям отно-

сятся различные хронические сопутствующие заболевания (анемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность). Также в отдельную группу выделяют патологические состояния, которые чаще всего ассоциируются с ОПП (сепсис, тяжелый инфекционный процесс (пневмония, ОКИ), злокачественные опухоли, оперативные вмешательства, критические состояния).

Однако замечено, что у пациентов с идентичной патологией нередко по-разному клинически проявляется одно и то же состояние: у одних заболевание протекает в более легкой степени, у других развивается ОПП, требующее большего объема лечения вплоть до заместительной терапии. Более того, остается сложным определить риск перехода ОПП в хроническую болезнь почек. Таким образом, предполагается влияние дополнительных факторов на развитие острого повреждения почек и его исходов у конкретного организма [11]. Знание о функции эпителиальных клеток, сосудистых и иммунных реакций определенного организма при повреждении почек дает возможность предположить, что в определении риска ОПП важную роль играет генетическая изменчивость регуляторных элементов этих реакций.

По данным литературы, существует генотипическая изменчивость организма человека, в результате которой возникает генный полиморфизм, отвечающий за особенности протекания различных патологических состояний [12]. Полиморфизм генов (генетический полиморфизм) — это наличие в популяции разных вариантов одного гена (аллелей), при этом частота встречаемости в популяции должна быть не менее 1% [13]. Изменения в ДНК влияют на функции белков и предрасположенность к различным заболеваниям. Сложность патогенетических механизмов ОПП может объяснить высокую вариабельность генетических факторов, которые участвуют в определении выраженности и результатов заболевания. Однако, исследования генетических предикторов почечного повреждения довольно разнообразны и неоднозначны [14].

На данный момент ведется поиск полиморфизмов диагностических критериев, которые могли бы на ранних этапах указать на формирование и стадию ОПП. Патологические процессы, происходящие при ишемии и последующем восстановлении кровотока (реперфузии), неразрывно связаны между собой и сопровождаются активацией ряда каскадных реакций. Одной из таких реакций и важных составляющих ОПП является окислительный стресс, происходящий в фазе реперфузии и приводящий к повреждению клетки. Другим процессом является асептическая воспалительная реакция, наблюдаемая после ишемического повреждения [15]. Воспалительная реакция является неотъемлемой частью ишемического повреждения почки, которая играет важную роль при восстановлении повреждения, однако гиперовоспалительный ответ может приводить к структурным и функциональным изменениям ткани почки [16]. Это связано с ролью воспалительных медиаторов в патофизиологии ОПП, особенно при ишемии и сепсисе [17]. Многими авторами были изучены гены воспалительного ответа, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-1 бета (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL6), интерлейкин-8 (CXCL8), интерферон гамма (IFN- γ), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и интерлейкин-10 (IL10) на предмет их роли в ОПП [18]. Однако, результаты противоречивы. Так, многие авторы показывают, что генетическая изменчивость воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL6), IL-18, IL-10 могут выступать в качестве факторов риска ОПП, определять предрасположенность к развитию ОПП, особенности клинической картины, прогнозировать исход ОПП у конкретного пациента

[14–17, 19, 20]. В своих исследованиях Dalboni M.A. и соавт. [21] показали, что полиморфизм TNFA при сочетании с генотипом AA полиморфизма IL-10 -1082 связаны с ОПП и/или повышенным риском смерти, а также с ЗПТ и/или риском смерти. Susantitaphong P. и соавт. [22] обнаружили, что ген TNFA -308 G/A A-аллель был связан с более высоким пиковым уровнем креатинина в сыворотке и молекулой повреждения почек в моче-1 (KIM-1), а также с более высоким показателем синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) у госпитализированных пациентов с ОПП [23]. Однако, другим авторам на небольшой выборке пациентов не удалось доказать связь между полиморфизмом гена ФНО и ОПП [24, 25, 26]. Также, в более крупном исследовании Voeht J. и соавт. не обнаружили связи между полиморфизмами и ОПП [27], исследуя полиморфизм генов ApoE (E2, E3, E4) и полиморфизм TNF- α -308 G>A у пациентов, госпитализированных в кардиохирургическое отделение с перенесённым основным кровообращением во время операции на сердце.

Следующие по изученности гены цитокинов системы воспаления являются IL6 и IL10. Полиморфизм — 174 G/C промотора гена IL6, снижающий уровень IL-6, был напрямую связан с защитной функцией в одном исследовании [28] и не имел значимого действия в двух других [25, 21]. Однако другой вариант полиморфизма 174 G-->C IL6, который, как было показано, не влияет на уровни IL-6 in vitro [29], был связан с повышенным уровнем креатинина в сыворотке крови у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство. По данным ряда авторов, связи между ОПП и полиморфизмами IL-1 β , CXCL8, IFN- γ и TGF- β обнаружено не было [24, 25, 30, 31].

Учитывая важную роль сосудистой реакции в патогенезе ОПП, были исследованы генетические вариации вазомоторных регуляторных белков, таких как ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS). Исследование Veldman B.A. и соавт. показало, что полиморфизм гена, который может снижать выработку оксида азота (NO) [32], был связан с повышением уровня креатинина в сыворотке только у афроамериканцев ($p = 0,04$) [19]. В то время как Роров А.Г. и соавт. [33] обнаружили связь с более выраженным снижением клиренса креатинина ($p = 0,024$), более низким уровнем креатинина в сыворотке ($p = 0,004$) и повышенной потребностью в ЗПТ ($p = 0,04$), однако не выявили значимой разницы в частоте развития ОПП.

По данным исследований разных групп авторов полиморфизма АПФ получены противоречивые результаты: Rigat B. и соавт. показали, как на небольшой выборке определенный генотип приводил к более низким уровням АПФ в плазме [34], в исследованиях Cardinal-Fernandez P., Nobilis A., Pedroso J.A. и соавт. достоверно выявить связь с ОПП не удалось [24, 35, 36], Damien du Cheyron и соавт. продемонстрировали защит-

ную функцию АПФ ($p = 0,0002$) [37], а Isbir S.C. и соавт. — негативное воздействие АПФ ($p = 0,021$) [38].

Первым наиболее масштабным исследованием ОПП является многоцентровое когортное исследование 1264 пациентов отделения интенсивной терапии пациентов европеоидной расы с септическим шоком [39]. Два полиморфизма в BCL2 и один в SERPINA показали положительную связь ($p = 0,016$, $p = 0,026$ и $p = 0,031$ соответственно), в то время как полиморфизм генов в SIK3 отвечал за отрицательную связь с восстановлением функции почек ($p = 0,029$). Было обнаружено, что гены SERPINA5 ($p = 0,037$) находятся в неравновесном сцеплении с генами SERPINA4 (оба наследуются вместе и, вероятно, отвечают за один и тот же признак). BCL2 играет роль в апоптозе [40] а SERPINA4 связан с защитной функцией почек после ишемически-реперфузионного повреждения почек [41].

В недавно опубликованном исследовании El-Hefnawy S.M. и соавт. [42] также выявлена связь развития ОПП у пациентов с COVID-19 с полиморфизмом генов SERPINA4 (rs2093266) и SERPINA5 (rs1955656). Кроме того, полиморфизм rs2093266 SERPINA4 выявлен как предиктор прогрессирования ОПП. Ранее, Vilander и соавт. в своей работе продемонстрировали аналогичные результаты связи rs2093266 SERPINA4 и rs1955656 SERPINA5 с риском ОПП у тяжелобольных пациентов с септическим шоком [43], однако для генов BCL2 и SIK3 результаты остаются спорными. Также исследование Safdar M. и соавт. [44] показало влияние генетических вариантов гена APO1 на высокий риск развития повреждения почек (ОПП) у пациентов с COVID-19. В данных исследованиях были выявлены неоднозначные данные о связи генетических факторов с развитием ОПП, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, имеются ограниченные данные о генетических факторах, способствующих развитию ОПП. Необходимы дальнейшие исследования для выявления новых генетических маркеров и понимания их роли в патогенезе ОПП. Несмотря на различные полиморфизмы генов и предполагаемую связь с течением, тяжестью и исходом ОПП, окончательные результаты возможны на основании данных дальнейших многоцентровых когортных исследований. Выявление генетических факторов риска ОПП поможет найти новые варианты терапии и своевременные методы выявления развития ОПП. Исследования показывают, что комбинация генетических тестов и клинических данных может улучшить точность прогнозирования риска развития ОПП у детей. Понимание полиморфизма генов позволит разработать методы ранней диагностики и индивидуализированного подхода к профилактике и лечению на основе генетической предрасположенности. Генетическое тестирование может стать инструментом для выявления детей с высоким риском развития ОПП и снижения риска перехода в ХБП.

Список литературы:

- Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr; 17(4):1135–42. doi: 10.1681/ASN.2005060668.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Jul; 2(7):364–77. doi: 10.1038/ncpneph0218.
- Zeng X, McMahon GM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(1):12–20. doi: 10.2215/CJN.02730313.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl*. 2012; 2(1):1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.

References:

- Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Apr; 17(4):1135–42. doi: 10.1681/ASN.2005060668.
- Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Jul; 2(7):364–77. doi: 10.1038/ncpneph0218.
- Zeng X, McMahon GM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(1):12–20. doi: 10.2215/CJN.02730313.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl*. 2012; 2(1):1–138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.

5. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 1; 86(7):631–9.
6. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17(2):191–198. doi: 10.1016/s0272-6386(12)81128-0.
7. Мазанкова Л.Н., Лузан П.Ю. Ранняя диагностика и прогнозирование острого повреждения почек на фоне вирусных диарей различной этиологии у детей (литературный обзор). *Детские инфекции*. 2023; 22(3):55–61. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61
8. Савенкова Н.Д., Панков Е.А. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология*. 2015; 19(3):9–19.
9. Рей С.И., Бердников Г.А., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (5):63–69. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163
10. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек (ОПП). Год утверждения: 2020.
11. Lu JC, Coca SG, Patel UD, Cantley L, Parikh CR; Translational Research Investigating Biomarkers and Endpoints for Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium. Searching for genes that matter in acute kidney injury: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun; 4(6):1020–31. doi: 10.2215/CJN.05411008.
12. Zhao B, Lu Q, Cheng Y, Belcher JM, Siew ED, Leaf DE, Body SC, Fox AA, Waikar SS, Collard CD, Thiessen-Philbrook H, Ikizler TA, Ware LB, Edelstein CL, Garg AX, Choi M, Schaub JA, Zhao H, Lifton RP, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. A Genome-Wide Association Study to Identify Single-Nucleotide Polymorphisms for Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 15; 195(4):482–490. doi: 10.1164/rccm.201603-0518OC.
13. Нартикоева М.И. Роль полиморфизма генов в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Современные проблемы науки и образования. 2020; (6). doi: 10.17513/spno.30436
14. Калесник М.В. Генетические предикторы развития острого почечного повреждения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022; 20(5):479–484. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-5-479-484.
15. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med*. 2016; 67:293–307. doi: 10.1146/annurev-med-050214-013407
16. Андрианова Н.В., Зоров Д.Б., Плотников Е.Ю. Воспаление и окислительный стресс как мишени для терапии ишемического повреждения почек. *Биохимия*. 2020; 85(12):1873–1886. DOI 10.31857/S0320972520120118.
17. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005 Jan 29–Feb 4; 365(9457):417–30. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17831-3.
18. Larach DB, Engoren MC, Schmidt EM, Heung M. Genetic variants and acute kidney injury: A review of the literature. *J Crit Care*. 2018 Apr; 44:203–211. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.019.
19. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, et al. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005; 45(3):519–30. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.021.
20. Чугунова О.Л. [и др.]. Острое повреждение почек у новорожденных различного гестационного возраста: этиология, патогенез, особенности клинико-лабораторной диагностики. *Практика педиатра*. 2024; (2):42–49.
21. Dalboni MA, Quinto BM, Grabulosa CC, Narciso R, Monte JC, Durao M, Jr, et al. Tumour necrosis factor-alpha plus interleukin-10 low producer phenotype predicts acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *Clinical and Experimental Immunology*. 2013; 173(2):242–9. doi: 10.1111/cei.12100.
22. Susantitaphong P, Perianayagam MC, Tighiouart H, Liangos O, Bonventre JV, Jaber BL. Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury. *Nephron*. 2013; 123(1–2):67–73. doi: 10.1159/000351684
23. Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V. Genetic predisposition to acute kidney injury—a systematic review. *BMC Nephrol*. 2015 Dec 2; 16:197. doi: 10.1186/s12882-015-0190-6.
24. Cardinal-Fernandez P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gomez-Gallego F, Martin-Pellicer A, et al. Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *Journal of Critical Care*. 2013; 28(4):365–70. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.11.010.
25. Treszl A, Toth-Heyn P, Kocsis I, Nobilis A, Schuler A, Tulassay T, et al. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2002; 17(9):713–7. doi: 10.1007/s00467-002-0935-x.
26. Jaber BL, Rao M, Guo D, Balakrishnan VS, Perianayagam MC, Freeman RB, et al. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine*. 2004; 25(5):212–9. doi: 10.1016/j.cyto.2003.11.004.
5. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 1; 86(7):631–9.
6. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17(2):191–198. doi: 10.1016/s0272-6386(12)81128-0.
7. Mazankova L.N., Luzan P.Y. Early diagnosis and predicting of acute kidney injury in children with viral gastroenteritis of various agents (Literature review). *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):55–61. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-55-61
8. Savenkova N.D., Pankov E.A. Acute kidney injury unsolved problems in children. *Nephrology*. 2015; 19(3):9–19. (In Russ.)
9. Rey S.I., Berdnikov GA, Vasina NV. Acute kidney injury in 2020: epidemiology, diagnostic criteria, indications, timing and modality of renal replacement therapy. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020; (5):63-69. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163
10. Clinical guidelines. Acute kidney injury (AKI). Year of approval: 2020 (In Russ.)
11. Lu JC, Coca SG, Patel UD, Cantley L, Parikh CR; Translational Research Investigating Biomarkers and Endpoints for Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) Consortium. Searching for genes that matter in acute kidney injury: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun; 4(6):1020–31. doi: 10.2215/CJN.05411008.
12. Zhao B, Lu Q, Cheng Y, Belcher JM, Siew ED, Leaf DE, Body SC, Fox AA, Waikar SS, Collard CD, Thiessen-Philbrook H, Ikizler TA, Ware LB, Edelstein CL, Garg AX, Choi M, Schaub JA, Zhao H, Lifton RP, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. A Genome-Wide Association Study to Identify Single-Nucleotide Polymorphisms for Acute Kidney Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 15; 195(4):482–490. doi: 10.1164/rccm.201603-0518OC.
13. Nartikoeva M.I. The role of gene polymorphism in the treatment of cardiovascular diseases. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; (6). (In Russ.) doi: 10.17513/spno.30436
14. Kalesnik M.V. Genetic predictors of acute kidney injury development. *Journal of Grodno State Medical University*. 2022; 20(5):479–484. (In Russ.) doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-5-479-484
15. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med*. 2016; 67:293–307. doi: 10.1146/annurev-med-050214-013407
16. Adrianova N.V., Zorov D.B., Plotnikov E.Yu. Inflammation and oxidative stress as targets for the therapy of ischemic kidney injury. *Biochemistry*. 2020; 85(12):1873–1886. (In Russ.) DOI 10.31857/S0320972520120118
17. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005 Jan 29–Feb 4; 365(9457):417–30. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17831-3.
18. Larach DB, Engoren MC, Schmidt EM, Heung M. Genetic variants and acute kidney injury: A review of the literature. *J Crit Care*. 2018 Apr; 44:203–211. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.11.019.
19. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, et al. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005; 45(3):519–30. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.021.
20. Chugunova O.L. [et al.]. Acute kidney injury in newborns of different gestational age: etiology, pathogenesis, features of clinical and laboratory diagnostics. *Pediatrician's Practice*. 2024; (2):42–49. (In Russ.)
21. Dalboni MA, Quinto BM, Grabulosa CC, Narciso R, Monte JC, Durao M, Jr, et al. Tumour necrosis factor-alpha plus interleukin-10 low producer phenotype predicts acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *Clinical and Experimental Immunology*. 2013; 173(2):242–9. doi: 10.1111/cei.12100.
22. Susantitaphong P, Perianayagam MC, Tighiouart H, Liangos O, Bonventre JV, Jaber BL. Tumour necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury. *Nephron*. 2013; 123(1–2):67–73. doi: 10.1159/000351684
23. Vilander LM, Kaunisto MA, Pettilä V. Genetic predisposition to acute kidney injury—a systematic review. *BMC Nephrol*. 2015 Dec 2; 16:197. doi: 10.1186/s12882-015-0190-6.
24. Cardinal-Fernandez P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gomez-Gallego F, Martin-Pellicer A, et al. Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *Journal of Critical Care*. 2013; 28(4):365–70. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.11.010.
25. Treszl A, Toth-Heyn P, Kocsis I, Nobilis A, Schuler A, Tulassay T, et al. Interleukin genetic variants and the risk of renal failure in infants with infection. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2002; 17(9):713–7. doi: 10.1007/s00467-002-0935-x.
26. Jaber BL, Rao M, Guo D, Balakrishnan VS, Perianayagam MC, Freeman RB, et al. Cytokine gene promoter polymorphisms and mortality in acute renal failure. *Cytokine*. 2004; 25(5):212–9. doi: 10.1016/j.cyto.2003.11.004.
27. Boehm J, Eichhorn S, Kornek M, Hauner K, Prinzing A, Grammer J, et al. Apolipoprotein E genotype, TNF-alpha 308G/A and risk for cardiac surgery

27. Boehm J, Eichhorn S, Kornek M, Hauner K, Prinzing A, Grammer J, et al. Apolipoprotein E genotype, TNF-alpha 308G/A and risk for cardiac surgery associated-acute kidney injury in Caucasians. *Renal Failure*. 2014; 36(2):237–43. doi: 10.3109/0886022X.2013.835267.
28. Gaudino M, Di Castelnuovo A, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Iacoviello L, et al. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003; 126(4):1107–12. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00396-9.
29. Rivera-Chavez FA, Peters-Hybki DL, Barber RC, O'Keefe GE. Interleukin-6 promoter haplotypes and interleukin-6 cytokine responses. *Shock*. 2003; 20(3):218–23. doi: 10.1097/01.shk.0000079425.52617.db.
30. McBride WT, Prasad PS, Armstrong M, Patterson C, Gilliland H, Drain A, et al. Cytokine phenotype, genotype, and renal outcomes at cardiac surgery. *Cytokine*. 2013; 61(1):275–84. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.008.
31. Grabulosa CC, Batista MC, Cendoroglo M, Quinto BM, Narciso R, Monte JC, et al. Frequency of TGF-beta and IFN-gamma genotype as risk factors for acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *BioMed Research International*. 2014; 2014:904730. doi: 10.1155/2014/904730.
32. Veldman BA, Spiering W, Doeveendans PA, Vervoort G, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS 3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *Journal of Hypertension*. 2002; 20(10):2023–7. doi: 10.1097/00004872-200210000-00022.
33. Popov AF, Hinz J, Schulz EG, Schmitto JD, Wiese CH, Quintel M, Seipelt R, Schoendube FA. The eNOS 786C/T polymorphism in cardiac surgical patients with cardiopulmonary bypass is associated with renal dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Oct; 36(4):651–6. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.049.
34. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990; 86(4):1343–6. doi: 10.1172/JCI114844.
35. Nobilis A, Kocsis I, Toth-Heyn P, Treszl A, Schuler A, Tulassay T, et al. Variance of ACE and AT1 receptor gene does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany). 2001; 16(12):1063–6. doi: 10.1007/s004670100028.
36. Pedrosa JA, Paskulin Dd, Dias FS, de França E, Alho CS. Temporal trends in acute renal dysfunction among critically ill patients according to I/D and -262A > T ACE polymorphisms. *J Bras Nefrol*. 2010 Apr-Jun; 32(2):182–94. doi: 10.1590/S0101-28002010000200007.
37. du Cheyron D, Fradin S, Ramakers M, Terzi N, Guillotin D, Bouchet B, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism: its impact on renal function in critically ill patients. *Critical care Medicine*. 2008; 36(12):3178–83. doi: 10.1097/CCM.0b013e318186a299.
38. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A, et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *The Heart Surgery Forum*. 2007; 10(6):E439–44. doi: 10.1532/HSF98.20071117.
39. Frank AJ, Sheu CC, Zhao Y, Chen F, Su L, Gong MN, Bajwa E, Thompson BT, Christiani DC. BCL2 genetic variants are associated with acute kidney injury in septic shock. *Crit Care Med*. 2012 Jul; 40(7):2116–23. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182514bca.
40. Siddiqui WA, Ahad A, Ahsan H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update. *Archives of Toxicology* 2015; 89(3):289–317. doi: 10.1007/s00204-014-1448-7.
41. Zhou S, Sun Y, Zhuang Y, Zhao W, Chen Y, Jiang B, et al. Effects of kallistatin on oxidative stress and inflammation on renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13(2):265–73. doi: 10.2174/1570161113666150204142716.
42. El-Hefnawy SM, Kasemy ZA, Eid HA, Elmadbouh I, Mostafa RG, Omar TA, Kasem HE, Ghonaim EM, Ghonaim MM, Saleh AA. Potential impact of serpin peptidase inhibitor clade (A) member 4 SERPINA4 (rs2093266) and SERPINA5 (rs1955656) genetic variants on COVID-19 induced acute kidney injury. *Human Gene* (Amsterdam, Netherlands). 2022 May; 32:101023. doi:10.1016/j.mgene.2022.101023.
43. Vilander LM, Kaunisto MA, Vaara ST, Pettilä V; FINNAKI study group. Genetic variants in SERPINA4 and SERPINA5, but not BCL2 and SIK3 are associated with acute kidney injury in critically ill patients with septic shock. *Crit Care*. 2017 Mar 8; 21(1):47. doi: 10.1186/s13054-017-1631-3.
44. Safdar M, Khan MS, Karim AY, Omar SA, Smail SW, Saeed M, Zaheer S, Ali M, Ahmad B, Tasleem M, Junejo Y. SNPs at 3'UTR of APOL1 and miR-6741-3p target sites associated with kidney diseases more susceptible to SARS-COV-2 infection: in silico and in vitro studies. *Mamm Genome*. 2021 Oct; 32(5):389–400. doi: 10.1007/s00335-021-09880-6.
- associated-acute kidney injury in Caucasians. *Renal Failure*. 2014; 36(2):237–43. doi: 10.3109/0886022X.2013.835267.
28. Gaudino M, Di Castelnuovo A, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Iacoviello L, et al. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003; 126(4):1107–12. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00396-9.
29. Rivera-Chavez FA, Peters-Hybki DL, Barber RC, O'Keefe GE. Interleukin-6 promoter haplotypes and interleukin-6 cytokine responses. *Shock*. 2003; 20(3):218–23. doi: 10.1097/01.shk.0000079425.52617.db.
30. McBride WT, Prasad PS, Armstrong M, Patterson C, Gilliland H, Drain A, et al. Cytokine phenotype, genotype, and renal outcomes at cardiac surgery. *Cytokine*. 2013; 61(1):275–84. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.008.
31. Grabulosa CC, Batista MC, Cendoroglo M, Quinto BM, Narciso R, Monte JC, et al. Frequency of TGF-beta and IFN-gamma genotype as risk factors for acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *BioMed Research International*. 2014; 2014:904730. doi: 10.1155/2014/904730.
32. Veldman BA, Spiering W, Doeveendans PA, Vervoort G, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS 3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide. *Journal of Hypertension*. 2002; 20(10):2023–7. doi: 10.1097/00004872-200210000-00022.
33. Popov AF, Hinz J, Schulz EG, Schmitto JD, Wiese CH, Quintel M, Seipelt R, Schoendube FA. The eNOS 786C/T polymorphism in cardiac surgical patients with cardiopulmonary bypass is associated with renal dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Oct; 36(4):651–6. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.049.
34. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990; 86(4):1343–6. doi: 10.1172/JCI114844.
35. Nobilis A, Kocsis I, Toth-Heyn P, Treszl A, Schuler A, Tulassay T, et al. Variance of ACE and AT1 receptor gene does not influence the risk of neonatal acute renal failure. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany). 2001; 16(12):1063–6. doi: 10.1007/s004670100028.
36. Pedrosa JA, Paskulin Dd, Dias FS, de França E, Alho CS. Temporal trends in acute renal dysfunction among critically ill patients according to I/D and -262A > T ACE polymorphisms. *J Bras Nefrol*. 2010 Apr-Jun; 32(2):182–94. doi: 10.1590/S0101-28002010000200007.
37. du Cheyron D, Fradin S, Ramakers M, Terzi N, Guillotin D, Bouchet B, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion genetic polymorphism: its impact on renal function in critically ill patients. *Critical care Medicine*. 2008; 36(12):3178–83. doi: 10.1097/CCM.0b013e318186a299.
38. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A, et al. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *The Heart Surgery Forum*. 2007; 10(6):E439–44. doi: 10.1532/HSF98.20071117.
39. Frank AJ, Sheu CC, Zhao Y, Chen F, Su L, Gong MN, Bajwa E, Thompson BT, Christiani DC. BCL2 genetic variants are associated with acute kidney injury in septic shock. *Crit Care Med*. 2012 Jul; 40(7):2116–23. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182514bca.
40. Siddiqui WA, Ahad A, Ahsan H. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis: an update. *Archives of Toxicology* 2015; 89(3):289–317. doi: 10.1007/s00204-014-1448-7.
41. Zhou S, Sun Y, Zhuang Y, Zhao W, Chen Y, Jiang B, et al. Effects of kallistatin on oxidative stress and inflammation on renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13(2):265–73. doi: 10.2174/1570161113666150204142716.
42. El-Hefnawy SM, Kasemy ZA, Eid HA, Elmadbouh I, Mostafa RG, Omar TA, Kasem HE, Ghonaim EM, Ghonaim MM, Saleh AA. Potential impact of serpin peptidase inhibitor clade (A) member 4 SERPINA4 (rs2093266) and SERPINA5 (rs1955656) genetic variants on COVID-19 induced acute kidney injury. *Human Gene* (Amsterdam, Netherlands). 2022 May; 32:101023. doi:10.1016/j.mgene.2022.101023.
43. Vilander LM, Kaunisto MA, Vaara ST, Pettilä V; FINNAKI study group. Genetic variants in SERPINA4 and SERPINA5, but not BCL2 and SIK3 are associated with acute kidney injury in critically ill patients with septic shock. *Crit Care*. 2017 Mar 8; 21(1):47. doi: 10.1186/s13054-017-1631-3.
44. Safdar M, Khan MS, Karim AY, Omar SA, Smail SW, Saeed M, Zaheer S, Ali M, Ahmad B, Tasleem M, Junejo Y. SNPs at 3'UTR of APOL1 and miR-6741-3p target sites associated with kidney diseases more susceptible to SARS-COV-2 infection: in silico and in vitro studies. *Mamm Genome*. 2021 Oct; 32(5):389–400. doi: 10.1007/s00335-021-09880-6.

Статья поступила 20.01.2025

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.