

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

М. В. Калесник



Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Острое почечное повреждение (ОПП) – распространенная патология с высоким риском летального исхода. Проблема диагностики усугубляется тем, что на данный момент отсутствует специфический метод диагностики ОПП, а основным методом лечения остается почечно-заместительная терапия. Генетическое типирование позволяет по-новому взглянуть на проблему, способствует развитию индивидуально-го подхода к каждому пациенту, облегчая выявление заболевания на начальных стадиях. Выявление и изучение генетических маркеров, специфичных для ОПП, позволит сформировать новые подходы к профилактике и лечению почечной патологии. В статье приведены данные существующих исследований по рассматриваемой теме. Правомерен вывод о том, что проблема многогранна и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, диагностика, предрасположенность, полиморфизм генов, генетические предикторы

Для цитирования: Калесник, М. В. Генетические предикторы развития острого почечного повреждения / М. В. Калесник // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 5. С. 479-484. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-5-479-484>.

Введение

Острое почечное повреждение (ОПП) – это тяжелый клинический синдром, одна из важных проблем современной медицины, характеризуется высокой летальностью и развитием неблагоприятных отдаленных результатов, а также требует значительных материальных затрат. В США у 1% пациентов, госпитализированных в стационар, уже имеется ОПП, у 2-5% ОПП развивается за время госпитализации, у пациентов в отделении интенсивной терапии – в 50% случаев [1]. Важно отметить, что госпитальная летальность пациентов с ОПП достигает 40-50% [2]. Отягощающим фактором служит наличие тяжелой инфекции и сепсиса, если же пациенту требуется почечно-заместительная терапия (ПЗТ) в процессе лечения – уровень летальности превышает 50-процентный рубеж [3].

Согласно рекомендациям Международного комитета по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) [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. Однако основные принципы 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 [5]. Современные тенденции к изучению генетических фак-

торов, как ранних предикторов развития ОПП, открывают новые возможности в понимании, ранней диагностике данной патологии и, значит, своевременной профилактике и начале лечения. В данной статье мы попытались рассмотреть ключевые генетические факторы, связанные с развитием и тяжестью ОПП, постарались определить основные маркеры, которые могут быть использованы для оценки эффективности лечения.

ОПП может проявляться как изолированно, так и стать компонентом полиорганной дисфункции. Его патогенез включает самые разные патофизиологические механизмы. К ним могут быть отнесены: ишемия или реперфузионное повреждение, воспалительная реакция и активация системы комплемента, образование провоспалительных медиаторов, инфильтрация лейкоцитов, уменьшение аденозинтрифосфата (АТФ), эндотоксикоз, негативное действие кислородных радикалов, повреждение эндотелия, фиброз, нарушение микроциркуляции и в результате – гибель клеток. Однако один из главных факторов в патогенезе ОПП – воспалительный ответ [6, 7]. На данный момент нет выявленных генетических маркеров острого повреждения почек. Поэтому, глубже изучая патогенетические компоненты, можно определить роль соответствующих им генетических детерминант в развитии данного синдрома.

Полиморфизм генов

Известно, что каждый человек получает генетический материал от обоих родителей, совпадение выявляется на 99,9%. Остальные 0,01% – это природная изменчивость. Именно данная часть выступает причиной биологического разнообразия и возможной причиной патологии. До конца не ясно, какую роль выполняют полиморфные гены. Выделяют три основных класса генетических вариантов:

- 1) однонуклеотидный полиморфизм (SNP);
- 2) полиморфизм переменного числа tandem-ных повторов (VNTR) или мини-сателлитный полиморфизм;

3) микро-сателлитный полиморфизм (встречается наиболее часто) [8].

Сложность патогенетических механизмов ОПП может объяснить большую вариабельность генетических факторов, задействованных в кодировании выраженности и исходов заболевания. Исследования генетических предикторов почечного повреждения достаточно гетерогенны как по дизайну, так и по результатам. Мы попытались сгруппировать данные по основным патогенетическим направлениям и генам, их обуславливающих.

1. Системный воспалительный ответ

Развитие воспаления вносит существенный вклад в развитие ОПП, поэтому исследование полиморфизма генов, определяющих течение воспалительной реакции, может внести ясность в индивидуальные особенности клиники и исхода у конкретного пациента.

Наиболее важные гены, участвующие в формировании воспалительного ответа, оказывающие влияние на развитие патологии почек – IL-6, IL-10, NFKB1, NFKBIA, IL-18 и TNF- α . Даже незначительные изменения в данных генах могут предопределить развитие ОПП [9].

1.1 Интерлейкин-6 (IL-6). Интерлейкин-6 определяет клеточно-опосредованное иммунное повреждение почечной ткани. На данный момент получены противоречивые данные о результатах использования IL-6, как маркера развития ОПП. Например, в проспективном исследовании М. А. Dalboni и соавт. с участием 303 пациентов не доказано специфической ассоциации полиморфизмов IL-6, TNF- α и IL-10 с ОПП и/или летальным исходом [10]. При этом Y. Nechemia-Arbely и соавт. в модели на мышах показали сильную корреляцию между экспрессией IL-6 и ОПП. Данные исследования показали, что IL-6 определяет цитокин-зависимый клеточно-опосредованный иммунный ответ, усиливая повреждение почек, одновременно формирует защитный ответ в эпителиальных клетках канальцев, уменьшая тем самым повреждение и поддерживая их работу [11]. В исследовании у 111 пациентов после коронарного шунтирования М. Gaudino и соавт. доказали, что полиморфизм IL-6 174G/C модулирует послеоперационные уровни IL-6 и связан со степенью послеоперационной почечной функции и длительностью нахождения в стационаре [12]. М. Stafford-Smith в своем исследовании показал сильную связь комбинации полиморфизма ангиотензиногена 842C и IL-6 572C с послеоперационным повреждением почек у пациентов европеоидной расы, перенесших коронарное шунтирование [13].

1.2 Интерлейкин-10 (IL-10). Интерлейкин-10 оказывает противовоспалительное действие, снижает секрецию про-воспалительных медиаторов и ускоряет восстановление почек. У пациентов с сепсисом и септическим шоком при многоцентровом исследовании обнаружили, что «тяжелая ОПП» имела более высокие уровни IL-10, MIF (фактора ингибирования миграции макрофагов) и IL-6 в плазме по сравнению с

«без ОПП» и «легкой ОПП» ($p < 0,05$ для каждого) [14]. Типирование генов гистосовместимости HLA-DRB показало значительно меньшую долю 4 аллелей HLA-DRB среди пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (ЗПТ) (58%), чем у пациентов с «тяжелым ОПП», которые не получали ЗПТ (84%) ($p = 0,004$). D. I. Hashad и соавторы при оценке 150 пациентов показали, что генотипы с низким уровнем продуцирования полиморфизма как TNF- α (308 G/A), так и IL-10 (1082 G/A), могут служить фактором риска развития ОПП у пациентов с тяжелым сепсисом [15].

1.3 Фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Ген TNF- α располагается в коротком плече 6 хромосомы. Описано несколько вариантов гена. Например, 308A аллель (так называемая TNF- α 2 аллель) ускоряет продукцию TNF, увеличивает продукцию KIM-1 (kidney injury molecule-1), усугубляя полиорганную недостаточность у пациентов с ОПП. Варианты гена TNF- α могут влиять на выработку провоспалительных медиаторов, определяя тяжесть и исход почечного повреждения [8]. Ген TNF- α rs1800629 может служить предиктором развития ОПП и фактором риска летального исхода у пациентов с ЗПТ [16]. Другой вариант rs361525 не показал взаимосвязи со снижением почечной функции [17].

1.4 Лимфотоксин- α (LT- α) или трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и интерферон- γ (IFN- γ). IFN- γ – это провоспалительный цитокин. Снижение экспрессии IFN- γ на модели трансплантата почки снижает риск отторжения и повышает 21-дневную выживаемость трансплантата [18]. TGF- β влияет на клеточную инфильтрацию в месте повреждения и, предположительно, участвует в формировании фиброза почек. В своем исследовании пациентов с ОПП С. С. Grabulosa и соавт. описали повышение частоты полиморфизма rs1800470, rs1800471 из TGF- β и rs2430561 из IFN- γ , однако корреляции между пациентами с ОПП и без поражения почек доказать не удалось [19].

1.5 Ядерный фактор Каппа Бета 1 (NFKB1). NFKB1 кодирует ядерный фактор каппа бета 1 (NF- κ B1), напрямую не оказывает влияния на воспаление, но активирует разные про- и противовоспалительные гены, например TNF- α , IL-1 β и IL-6 и другие.

J. He и соавт. исследовали полиморфизм генов у 1138 китайских детей с ОПП и пришли к выводу, что полиморфизмы NFKB1 rs28362491, NFKBIA rs2233406 и NFKBIA rs696 имеют сложный механизм влияния на активность NFKB1, но могут служить биомаркерами для прогнозирования риска ОПП у детей [20].

1.6 Интерлейкин-18 (IL-18). IL-18 влияет на развитие ОПП через формирование тубулярного некроза. Мета-анализ, охвативший 2796 пациентов в трех странах, показал значимость интерлейкина-18 как надежного биомаркера для ранней диагностики почечного повреждения [21]. На уровень цитокина могут повлиять два полиморфизма IL-18: rs1946518 и rs187238 [22].

2. Сосудистый гемодинамический ответ

2.1 Факторы роста эндотелия сосудов (VEGF). D. O. Bates в обзоре показал, что факторы VEGF являются ключевыми регуляторными компонентами проницаемости сосудов [23]. У пациентов с тяжелым сепсисом генотип rs3025039 связан с развитием острого повреждения почек [24].

2.2 Ангиотензиноген (AGT) и ангиотензин-превращающий фермент (ACE). Наиболее изученные гены, которые находятся на стыке формирования почечной и сердечной патологии, влияют на развитие не только острых, но и хронических заболеваний. Ген AGT кодирует предшественник ангиотензиногена и служит регулятором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказывая ключевую роль в формировании патологии почек. Он известен как мощное сосудосуживающее средство. А ангиотензин в результате действия ACE запускает воспаление, спазм сосудов, апоптоз, окислительный стресс и фиброз. M. Stafford-Smith, S. C. Isbir и соавт. показали, что носители аллеля ACE-D и ангиотензиногена 842C имеют больший риск развития ОПП после аортокоронарного шунтирования, в то время как носители AGTR1 не показали достоверной взаимосвязи с развитием повреждения в послеоперационном периоде [25, 26].

2.3 Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS). Эндотелиальная синтаза оксида азота регулирует выработку оксида азота и оказывает непосредственное влияние на дисфункцию эндотелия сосудов, запуская цепь патофизиологических процессов. M. Stafford-Smith продемонстрировал связь ОПП у кардиохирургических пациентов с полиморфизмом eNOS 894T, объясняя повышенным тонусом сосудов ишемическое повреждение мозгового слоя почек [25].

3. Клеточный метаболический гомеостаз

3.1 Калликреин-1 (KLK-1). Калликреины – это подгруппа сериновых протеаз. Этот ген расположен на хромосоме 19 и входит в группу, состоящую из 15 членов подсемейства калликреинов. Данный белок способен влиять на высвобождение вазоактивного пептида Lys-брадикинина из низкомолекулярного кининогена, участвовать в почечной функции и выступать одним из основных регуляторов артериального давления. По данным исследования «случай-контроль» с участием 481 пациента, 5 аллелей промотора KLK-1 (F, G, H, I и K) идентифицированы как связанные с развитием ОПП. По направлению действия аллели I и G были классифицированы как аллели риска, а F, H и K – как аллели защиты. Состояние носительства аллеля риска KLK-1 (I или G) имело корреляцию с двукратным увеличением уровня креатинина сыворотки, олигурией или потребностью в ПЗТ [27].

3.2 Цитохром b 245. Ген цитохрома b 245 (CYBA) кодирует легкую альфа-субъединицу, важный компонент практически всех NADPH-оксидаз, которые осуществляют взаимосвязь между оксидом азота и образованием активных форм кислорода и повреждением эн-

дотелия [28]. Проспективное когортное исследование ассоциации полиморфизмов гена CYBA показало более низкую распространенность сепсиса и шока, меньшую потребность в ПЗТ и частоту летального исхода. Носители T-аллеля CYBA rs4782390A показали более высокую частоту развития шока. В группе G-аллеля CYBA rs1049255 пациенты имели более высокий балл по APACHE II. T-аллель CYBA rs4673 и G-аллель rs1049255 стали несущественными после многопараметрической корректировки в прогнозе развития ОПП [29].

3.3 Никотинамид аденозин динуклеотид фосфат (НАДФН). НАДФН-оксидаза относится к прооксидазным ферментам и участвует в реализации оксидантного стресса. В проспективном анализе 200 пациентов с ОПП продемонстрирована взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов гена субъединицы p22phox в кодирующей части (замена C на T в положении +242) и в промоторной части гена антиоксидантного фермента каталазы (замена C на T в положении -262) с неблагоприятными клиническими исходами и потребностью в ПЗТ [30].

4. Катехоламинергический каскад

Повреждение почечной ткани связано с запуском каскада высвобождения и активации катехоламинергических гормонов. Генетическая обусловленность этих механизмов может иметь прогностическое значение в патогенезе и течении заболевания.

4.1 Ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT). Катехол-О-метилтрансфераза катаболизирует катехоламин в крови. Полиморфизм G и A в положении 158 гена COMT (rs4680) приводит к термолабильности фермента и снижению его активности. A. Naase-Fielitz и соавт. доказали, что пациенты с rs4680 полиморфизмом чаще имели ОПП и потребность в ПЗТ [31]. Однако проспективное исследование с участием 1171 пациента данное заключение опровергло [32].

4.2 Фенилэтанолламин N-метилтрансфераза (PNMT). A. Alam и соавт. оценили полиморфизм гена, кодирующего фенилэтанолламин N-метилтрансферазу (конечный фермент деградации катехоламинов) представителей кавказской национальности. Полиморфизм +1543 Grs5638 аллеля гена PNMT имел предрасположенность к ОПП, +1543 A – к олигурии, в то время как PNMT-161 A аллель коррелировал со снижением смертности и частоты случаев нарушения кровообращения [33].

Выводы

Настоящий обзор показал лишь часть информации о генетических факторах развития ОПП. Большое разнообразие патогенетических механизмов обуславливает участие множества генов и только приоткрывает завесу понимания и индивидуального подхода к лечению заболеваний. Однозначно можно утверждать только то, что связь генетических вариантов с предрасположенностью к ОПП пока еще однозначно не установлена и требует дальнейшего изучения.

Литература

- Ronco, C. Acute kidney injury / C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394, № 10212. – P. 1949-1964. – doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
- Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study / S. Uchino [et al.] // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294, № 7. – P. 813-818. – doi: 10.1001/jama.294.7.813.
- Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes / S. M. Bagshaw [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2007. – Vol. 2, № 3. – P. 431-439. – doi: 10.2215/CJN.03681106.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group // *Kidney Inter Suppl*. – 2012. – Vol. 2, iss.1. – P. 1-138. – doi: 10.1038/kisup.2012.1.
- Рей, С. И. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии / С. И. Рей, Г. А. Бердников, Н. В. Васина // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. – № 5. – С. 63-69. – doi: 10.17116/anaesthesiology202005163. – edn: THKXVS.
- Kinsey, G. R. Inflammation in acute kidney injury / G. R. Kinsey, L. Li, M. D. Okusa // *Nephron Exp. Nephrol*. – 2008. – Vol. 109, № 4. – P. 102-107. – doi: 10.1159/000142934.
- Pathophysiology of acute kidney injury: A new perspective / X. Wen [et al.] // *Contrib. Nephrol*. – 2010. – Vol. 165. – P. 39-45. – doi: 10.1159/000313743.
- Polymorphism of immunomodulatory cytokine genes: Implications in acute renal failure / B. L. Jaber [et al.] // *Blood Purif*. – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 101-111. – doi: 10.1159/000074930.
- Su, H. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease / H. Su, C. T. Lei, C. Zhang // *Front. Immunol*. – 2017. – Vol. 8. – P. 405. – doi: 10.3389/fimmu.2017.00405.
- Tumour necrosis factor-alpha plus interleukin-10 low producer phenotype predicts acute kidney injury and death in intensive care unit patients / M. A. Dalboni [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. – 2013. – Vol. 173, № 2. – P. 242-249. – doi: 10.1111/cei.12100.
- IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury / Y. Nechemia-Arbely [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 1106-1115. – doi: 10.1681/ASN.2007070744.
- Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery / M. Gaudino [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2003. – Vol. 126, № 4. – P. 1107-1112. – doi: 10.1016/s0022-5223(03)00396-9.
- Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery / M. Stafford-Smith [et al.] // *Am. J. Kidney. Dis*. – 2005. – Vol. 45, № 3. – P. 519-530. – doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.021.
- A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype / D. Payen [et al.] // *PLOS One*. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 35838. – doi: 10.1371/journal.pone.0035838.
- Study of the role of tumor necrosis factor-alpha (-308 G/A) and interleukin-10 (-1082 G/A) polymorphisms as potential risk factors to acute kidney injury in patients with severe sepsis using high-resolution melting curve analysis / D. Hashad [et al.] // *Renal Failure*. – 2017. – Vol. 39, № 1. – P. 77-82. – doi: 10.1080/0886022X.2016.1244081.
- Mu, H. IL-10 -1082 A/G polymorphism is related with the risk and clinical characteristics of acute kidney injury: a case-control study / H. Mu, Q. Zheng, L. Hao // *BMC Nephrology*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – P. 212. – doi: 10.1186/s12882-021-02410-1.
- Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury / P. Susantitaphong [et al.] // *Nephron. Clin. Pract*. – 2013. – Vol. 123, № 1-2. – P. 67-73. – doi: 10.1159/000351684.
- Significance and suppression of redundant IL17 responses in acute allograft rejection by bioinformatics based drug repositioning of fenofibrate / S. Roedder [et al.] // *PLOS One*. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. e56657. – doi: 10.1371/journal.pone.0056657.
- Frequency of TGF- β and IFN- γ genotype as risk factors for acute kidney injury and death in intensive care unit patients / C. C. Grabulosa [et al.] // *Biomed. Res. Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 904730. – doi: 10.1155/2014/904730.
- Association between inflammatory-response gene polymorphisms and risk of acute kidney injury in children / J. He [et al.] // *Bioscience Report*. – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. BSR20180537. – doi: 10.1042/BSR20180537.
- Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis / X. Lin [et al.] // *Journal of nephrology*. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 7-16. – doi: 10.1007/s40620-014-0113-9.
- Genetic Susceptibility to Acute Kidney Injury / C. Ortega-Loubon [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2021. – Vol. 10, № 14. – P. 3039. – doi: 10.3390/jcm10143039.
- Bates, D. O. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability / D. O. Bates // *Cardiovascular Research*. – 2010. – Vol. 87, № 2. – P. 262-271. – doi: 10.1093/cvr/cvq105.
- Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis / P. Cardinal-Fernandez [et al.] // *G. J. Crit. Care*. – 2013. – Vol. 28, № 4. – P. 365-370. – doi: 10.1016/j.jcrc.2012.11.010.
- Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery / M. Stafford-Smith [et al.] // *Am. J. Kidney. Dis*. – 2005. – Vol. 45, № 3. – P. 519-530. – doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.021.
- Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting / S. C. Isbir [et al.] // *Heart Surg Forum*. – 2007. – Vol. 10, № 6. – P. E439-444. – doi: 10.1532/HSF98.20071117.
- Association of functional kallikrein-1 promoter polymorphisms and acute kidney injury: a case-control and longitudinal cohort study / P. Susantitaphong [et al.] // *Nephron Clinical Practice*. – 2012. – Vol. 122, № 3-4. – P. 107-113. – doi: 10.1159/000350733.
- Комбинации аллелей генов NOS3 и CYBA и риск развития эссенциальной артериальной гипертензии у мужчин / П. И. Макаревич [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 4-9. – edn: LPAPHB.
- CYBA Gene Polymorphisms and Adverse Outcomes in Acute Kidney Injury: A Prospective Cohort Study / M. C. Perianayagam [et al.] // *Nephron Extra*. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 112-123. – doi: 10.1159/000333017.

30. NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure / M. C. Perianayagam [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 255-263. – doi: 10.1681/ASN.2006070806.
 31. Decreased catecholamine degradation associates with shock and kidney injury after cardiac surgery / A. Haase-Fielitz [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20, № 6. – P. 1393-1403. – doi: 10.1681/ASN.2008080915.
 32. COMT-Val158Met-polymorphism is not a risk factor for acute kidney injury after cardiac surgery / M. Kornek [et al.] // *Disease Markers.* – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 129-134. – doi: 10.1155/2013/279046.
 33. Phenylethanolamine N-methyltransferase gene polymorphisms and adverse outcomes in acute kidney injury / A. Alam [et al.] // *Nephron Clinical Practice.* – 2010. – Vol. 114, № 4. – P. 253-259. – doi: 10.1159/000276577.
- References**
1. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
 2. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813-818. doi: 10.1001/jama.294.7.813.
 3. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):431-439. doi: 10.2215/CJN.03681106.
 4. 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. Rej SI, Berdnikov GA, Vasina NV. Ostroe pochechnoe povrezhdenie 2020: jepidemiologija, kriterii diagnostiki, pokazanija, sroki nachala i modal'nost' zamestitel'noj pochechnoj terapii [Acute kidney injury in 2020: epidemiology, diagnostic criteria, indications, timing and modality of renal replacement therapy]. *Anesteziologija i reanimatologija* [Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology]. 2020;5:63-69. doi: 10.17116/anaesthesiology202005163. edn: THKXVS. (Russian).
 6. Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol.* 2008;109(4):e102-107. doi: 10.1159/000142934.
 7. Wen X, Murugan R, Peng Z, Kellum JA. Pathophysiology of acute kidney injury: a new perspective. *Contrib Nephrol.* 2010;165:39-45. doi: 10.1159/000313743.
 8. Jaber BL, Liangos O, Pereira BJ, Balakrishnan VS. Polymorphism of immunomodulatory cytokine genes: implications in acute renal failure. *Blood Purif.* 2004;22(1):101-111. doi: 10.1159/000074930.
 9. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol.* 2017;8:405. doi: 10.3389/fimmu.2017.00405.
 10. Dalboni MA, Quinto BM, Grabulosa CC, Narciso R, Monte JC, Durão M Jr, Rizzo L, Cendoroglo M, Santos OP, Batista MC. Tumour necrosis factor- α plus interleukin-10 low producer phenotype predicts acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(2):242-249. doi: 10.1111/cei.12100.
 11. Nechemia-Arbely Y, Barkan D, Pizov G, Shriki A, Rose-John S, Galun E, Axelrod JH. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *JASN.* 2008;19(6):1106-1115. doi: 10.1681/ASN.2007070744.
 12. Gaudio M, Di Castelnuovo A, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Iacoviello L, Glioca F, Alessandrini F, Nasso G, Donati MB, Maseri A, Schiavello R, Possati G. Genetic control of postoperative systemic inflammatory reaction and pulmonary and renal complications after coronary artery surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(4):1107-1112. doi: 10.1016/s0022-5223(03)00396-9.
 13. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, Winn MP, Milano C, Nielsen DM, Smith M, Morris R, Newman MF, Schwinn DA. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):519-530. doi: 10.1053/ajkd.2004.11.021.
 14. Payen D, Lukaszewicz AC, Legrand M, Gayat E, Faivre V, Megarbane B, Azoulay E, Fieux F, Charron D, Loiseau P, Busson M. A multicentre study of acute kidney injury in severe sepsis and septic shock: association with inflammatory phenotype and HLA genotype. *PLoS One.* 2012;7(6):e35838. doi: 10.1371/journal.pone.0035838.
 15. Hashad DI, Elsayed ET, Helmy TA, Elawady SM. Study of the role of tumor necrosis factor-alpha (-308 G/A) and interleukin-10 (-1082 G/A) polymorphisms as potential risk factors to acute kidney injury in patients with severe sepsis using high-resolution melting curve analysis. *Ren Fail.* 2017;39(1):77-82. doi: 10.1080/0886022X.2016.1244081.
 16. Mu H, Zheng Q, Hao L. IL-10-1082 A/G polymorphism is related with the risk and clinical characteristics of acute kidney injury: a case-control study. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):212. doi: 10.1186/s12882-021-02410-1.
 17. 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 Clin Pract.* 2013;123(1-2):67-73. doi: 10.1159/000351684.
 18. Roedder S, Kimura N, Okamura H, Hsieh SC, Gong Y, Sarwal MM. Significance and suppression of redundant IL17 responses in acute allograft rejection by bioinformatics based drug repositioning of fenofibrate. *PLoS One.* 2013;8(2):e56657. doi: 10.1371/journal.pone.0056657.
 19. Grabulosa CC, Batista MC, Cendoroglo M, Quinto BM, Narciso R, Monte JC, Durão M, Rizzo LV, Santos OF, Dalboni MA. Frequency of TGF- β and IFN- γ genotype as risk factors for acute kidney injury and death in intensive care unit patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:904730. doi: 10.1155/2014/904730.
 20. He J, Xie G, Wu H, Xu S, Xie J, Chen Y, Zhao X. Association between inflammatory-response gene polymorphisms and risk of acute kidney injury in children. *Biosci Rep.* 2018;38(6):BSR20180537. doi: 10.1042/BSR20180537.
 21. Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2015;28(1):7-16. doi: 10.1007/s40620-014-0113-9.
 22. Ortega-Loubon C, Martínez-Paz P, García-Morán E, Tamayo-Velasco A, López-Hernández FJ, Jorge-Monjas P, Tamayo E. Genetic Susceptibility to Acute Kidney Injury. *J Clin Med.* 2021;10(14):3039. doi: 10.3390/jcm10143039.

23. Bates DO. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):262-271. doi: 10.1093/cvr/cvq105.
24. Cardinal-Fernández P, Ferruelo A, El-Assar M, Santiago C, Gómez-Gallego F, Martín-Pellicer A, Frutos-Vivar F, Peñuelas O, Nin N, Esteban A, Lorente JA. Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *J Crit Care.* 2013;28(4):365-370. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.11.010.
25. Stafford-Smith M, Podgoreanu M, Swaminathan M, Phillips-Bute B, Mathew JP, Hauser EH, Winn MP, Milano C, Nielsen DM, Smith M, Morris R, Newman MF, Schwinn DA. Association of genetic polymorphisms with risk of renal injury after coronary bypass graft surgery. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):519-530. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.11.021.
26. Isbir SC, Tekeli A, Ergen A, Yilmaz H, Ak K, Civelek A, Zeybek U, Arsan S. Genetic polymorphisms contribute to acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum.* 2007;10(6):E439-444. doi: 10.1532/HSF98.20071117.
27. Susantitaphong P, Perianayagam MC, Kang SW, Zhang W, Rao F, O'Connor DT, Jaber BL. Association of functional kallikrein-1 promoter polymorphisms and acute kidney injury: a case-control and longitudinal cohort study. *Nephron Clin Pract.* 2012;122(3-4):107-113. doi: 10.1159/000350733.
28. Makarevich PI, Andreenko EJu, Balackij AV, Kolotvin AV, Popova NO, Jarovaja EB, Samohodskaja LM, Tkachuk VA. Kombinacii allelej genov NOS3 i CYBA i risk razvitija jessencial'noj arterial'noj gipertonii u muzhchin [Combinations of NOS3 and CYBA alleles and essential hypertension risk in men] *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2010;9(3):4-9. edn: LPAPHB. (Russian).
29. Perianayagam MC, Tighiouart H, Nievergelt CM, O'Connor DT, Liangos O, Jaber BL. CYBA Gene Polymorphisms and Adverse Outcomes in Acute Kidney Injury: A Prospective Cohort Study. *Nephron Extra.* 2011;1(1):112-123. doi: 10.1159/000333017.
30. Perianayagam MC, Liangos O, Kolyada AY, Wald R, MacKinnon RW, Li L, Rao M, Balakrishnan VS, Bonventre JV, Pereira BJ, Jaber BL. NADPH oxidase p22phox and catalase gene variants are associated with biomarkers of oxidative stress and adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):255-263. doi: 10.1681/ASN.2006070806.
31. Haase-Fielitz A, Haase M, Bellomo R, Lambert G, Matalanis G, Story D, Doolan L, Buxton B, Gutteridge G, Luft FC, Schunck WH, Dragun D. Decreased catecholamine degradation associates with shock and kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(6):1393-1403. doi: 10.1681/ASN.2008080915.
32. Kornek M, Deutsch MA, Eichhorn S, Lahm H, Wagenpfeil S, Krane M, Lange R, Boehm J. COMT-Val158Met polymorphism is not a risk factor for acute kidney injury after cardiac surgery. *Dis Markers.* 2013;35(2):129-134. doi: 10.1155/2013/279046.
33. Alam A, O'Connor DT, Perianayagam MC, Kolyada AY, Chen Y, Rao F, Mahata M, Mahata S, Liangos O, Jaber BL. Phenylethanolamine N-methyltransferase gene polymorphisms and adverse outcomes in acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(4):253-259. doi: 10.1159/000276577.

GENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY

M. V. Kalesnik

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Acute kidney injury (AKI) is a common pathology with a high risk of mortality. The problem of diagnosis is exacerbated by the fact that currently there is no specific diagnostic method for AKI, and renal replacement therapy remains the main effective method of treatment. Genetic typing has been suggested as a potential solution to this problem, which promotes the development of an individual approach to each patient and facilitates the detection of the disease at an early stage. The identification and studying the role of genetic markers specific for AKI will allow the development of new approaches to the prevention and treatment of renal pathology. The article presents the data of existing studies on the issue. It can be concluded that the problem is multifaceted and requires further study.

Keywords: acute kidney injury, diagnostics, predisposition, gene polymorphism, genetic variation, genetic predictors

For citation: Kalesnik MV. Genetic factors associated with the development of acute kidney injury. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(5):479-484. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-5-479-484>.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторе / About the author

Калесник Маргарита Владимировна / Kalesnik Marharyta, e-mail: margaret08081@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-6479-6648

Поступила / Received: 07.06.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 27.09.2022