

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, ВЫЗВАННОГО КОНТРАСТИРОВАНИЕМ

С.Н. Жерегеля

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, ул. Литовская, д.2, Санкт-Петербург, 194100, Россия*

Аннотация

С ростом в медицинской практике диагностических процедур и хирургических вмешательств с использованием рентгеноконтрастных веществ, острое повреждение почек, вызванное контрастированием, становится ведущей причиной почечной дисфункции. В настоящее время эффективная терапия острого повреждения почек, вызванного контрастированием, довольно ограничена, поэтому решающее значение приобретает ранняя диагностика и профилактика данной патологии. Раннее выявление повреждения ткани почек позволяет своевременно начать терапию и, следовательно, улучшить исход лечения пациента.

В клинической практике иногда трудно распознать острое повреждение почек, вызванное контрастированием до изменения уровня сывороточного креатинина, однако к этому времени изменения могут стать необратимыми. С другой стороны, при повреждении почек с перегрузкой жидкостью, биомаркеры могут быть повышены, а уровень сывороточного креатинина, при этом, оставаться неизменным, что приводит к снижению прогностической эффективности биомаркеров. Применение современных и перспективных биомаркеров для ранней диагностики в клинической практике по-прежнему не рекомендуют из-за недостаточной их специфичности и чувствительности. В связи с этим, появляется большой интерес к выявлению биомаркеров, дающих возможность идентифицировать повреждение ткани почек, вызванное введением рентгеноконтрастного вещества, на ранней стадии.

Особенностью любого биомаркера является чувствительность и возможность количественной оценки, что позволяет быстро проанализировать полученные результаты для принятия своевременных клинических решений.

В настоящем обзоре описаны несколько перспективных биомаркеров, обладающих хорошими прогностическими показателями при развитии острого повреждения почек, вызванного контрастированием.

Ключевые слова: острое повреждение почек, вызванное контрастированием (КИ–ОПП), контрастные вещества, воспаление, окислительный стресс, биотерапевтические мишени.

POTENTIAL BIOMARKERS FOR CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY

S.N. Zheregelya

*St. Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya str., 2, St.
Petersburg, 194100, Russia*

Annotation

With the growth of diagnostic procedures and surgical interventions using radiopaque substances in medical practice, acute kidney injury caused by contrast is becoming the leading cause of renal dysfunction. Currently, effective therapy for acute kidney injury caused by contrast is quite limited, so early diagnosis and prevention of this pathology is crucial. Early detection of kidney tissue damage makes it possible to start therapy in a timely manner and, consequently, improve the patient's treatment outcome.

In clinical practice, it is sometimes difficult to recognize acute kidney injury caused by contrast before changes in serum creatinine levels, however, by this time the changes may become irreversible. On the other hand, in case of kidney damage with fluid overload, biomarkers may be elevated, and serum creatinine levels may remain unchanged, which leads to a decrease in the prognostic effectiveness of biomarkers. The use of modern and promising biomarkers for early diagnosis in clinical practice is still not recommended due to their insufficient specificity and sensitivity. In this regard, there is great interest in identifying biomarkers that make it possible to identify damage to kidney tissue from the administration of an X-ray contrast agent at an early stage.

A feature of any biomarker is sensitivity and the ability to quantify, which allows you to quickly analyze the results obtained to make timely clinical decisions.

This review describes several promising biomarkers with good prognostic indicators for the development of acute kidney injury caused by contrast.

Keywords: acute kidney injury caused by contrast (CI-AKI), contrast agents, inflammation, oxidative stress, biotherapeutic targets.

Введение.

С ростом в клинической практике процедур, требующих использования для визуализации внутрисосудистого введения рентгеноконтрастных препаратов (РКП), контраст-индуцированное острое повреждение почек становится одной из ведущих причин почечной дисфункции.

Острое повреждение почек, вызванное контрастированием (КИ–ОПП) является третьей по распространённости причиной острого канальцевого некроза у госпитализированных пациентов, приводящей к длительной госпитализации [1] и составляет от 1% до 25% случаев острого повреждения почек у госпитализированных пациентов. Не смотря на то, что КИ–ОПП может быть обратимой, до 15% пациентов могут нуждаться во временном диализе [2], в 4% случаев восстановления функции почек не наблюдается, что может привести к развитию хронической патологии почек, переходящей в терминальную стадию почечной недостаточности. Пациенты, имеющие факторы, предрасполагающие к развитию КИ–ОПП, включая пожилой возраст, ранее существовавшую почечную недостаточность, нестабильность гемодинамики, застойную сердечную недостаточность, сахарный диабет и анемию [3], относятся к группе с высоким риском развития КИ–ОПП, что увеличивает распространённость нарушения функции почек до 25% [4, 5].

Определение контраст-индуцированной нефропатии или острого повреждения почек, вызванного контрастированием, в разных публикациях отличается. В последних рекомендациях французского общества нефрологов, опубликованном в 2021 году [6, 7], КИ–ОПП определяют как острое повреждение почек, возникающее в течение 48-72 ч после введения рентгеноконтрастных препаратов, с повышением сывороточного креатинина $\geq 26,4$ мкмоль/л и/или повышением сывороточного креатинина в $\geq 1,5$ – $1,9$ раза по сравнению с исходным уровнем и снижением диуреза $<0,5$ мл/кг/ч.

Патогенез КИ–ОПП до сих пор до конца не изучен, хотя текущие исследования позволяют выявить конкретные механизмы. После внутрисосудистого введения контрастных препаратов возникают изменения

почечной гемодинамики и нефротоксические эффекты, выраженность которых определяется осмоляльностью, вязкостью, концентрацией и объемом введенного РКП. Изменения могут проявляться от нескольких часов до нескольких дней.

РКП вызывают быструю нефизиологическую вазодилатацию, за которой следует длительная вазоконстрикция, приводящая к быстрому снижению почечного кровотока, что способствует гипоксии мозгового вещества ткани почек [8]. Гипоксия развивается либо вследствие уменьшения концентрации вазодилататоров (оксида азота или простагландинов), либо из-за увеличения содержания вазоконстрикторов (аденозина и эндотелина). Снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается повышением канальцевого давления, что способствует развитию медуллярной гипоперфузии [9].

Также РКП с высокой осмоляльностью оказывают непосредственное цитотоксическое воздействие на нефроны, включая эпителиальные клетки почечных канальцев и эндотелиальные клетки, что приводит к дисфункции митохондрий, апоптозу или некрозу, а также интерстициальному воспалению [7]. Пусковым фактором активации цитокин-индуцированных медиаторов воспаления служит ускоренная наработка свободных радикалов.

Показано, что введение РКП может вызывать чрезмерное производство активных форм кислорода (АФК), а также снижать активность антиоксидантных ферментов, что приводит к усилению окислительного стресса и нарушению функции почек [5]. Кроме того, собственно гипоксия также приводит к усиленному образованию АФК и митохондриальному окислительному стрессу в результате митохондриальной дисфункции [10]. В целом можно видеть, что функция митохондрий и окислительный стресс играют важную роль в патофизиологии развития КИ–ОПП [11].

Понимание этих механизмов, позволяет проводить как раннюю диагностику, так и профилактику данной патологии.

Современные и перспективные биомаркеры ранней диагностики КИ–ОПП.

Для диагностики и ведения пациентов клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения рекомендуют использовать классические маркеры, к которым относятся скорость клубочковой фильтрации и концентрация сывороточного креатинина [12]. Однако, изменения сывороточного креатинина используются для оценки острых нарушений функции почек, но не позволяют увидеть наличие цитотоксического повреждения ткани почек. Также имеет место тот факт, что на момент изменения этих параметров в сыворотке крови или моче, нарушение функции почек может достигать 50% [13].

В настоящее время для ранней диагностики КИ–ОПП разработаны различные виды маркеров, включая канальцевые ферменты и молекулы адгезии, факторы роста, некоторые цитокины, которые имеют решающее значение на ранней стадии заболевания для целенаправленного применения фармакологической коррекции [14].

К современным и перспективным биомаркерам ранней диагностики КИ–ОПП относят цистатин С, α 1-микроглобулин и β 2-микроглобулин, биомаркер функции клубочковой фильтрации, N-ацетил- β -глюкозаминидаза (NAG), липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), ретинолсвязывающий белок (RBP), IL–18, нетрин–1, молекула повреждения почек 1 (KIM–1), кластерин, изоформу водородообмена натрия и фетуин А, которые являются биомаркерами функции канальцевой реабсорбции [15]. Однако, из-за недостаточной специфичности и чувствительности в клинической практике их по-прежнему использовать не рекомендуют.

Поэтому, для улучшения результатов лечения пациентов наряду с классическими биомаркерами КИ–ОПП предлагается большое количество перспективных показателей для оценки и диагностики заболеваний почек, включая КИ–ОПП. Наиболее перспективными маркерами оценки нарушения функции почек при КИ–ОПП являются: фракционная экскреция натрия (FENa),

реналаза, остеопонтин (OPN), уромодулин, гепсидин, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) и др.

Фракционная экскреция натрия (FENa) – это соотношение между гломерулярной фильтрацией натрия и его реабсорбцией. FENa может быть рассчитан для оценки изменений почечного кровотока и повреждения почечных канальцев при патологических состояниях. Пороговым значением, характеризующим нормальное функционирование почечных канальцев, является фракционная экскреция натрия $<1\%$. Фракционная экскреция натрия может служить для дифференциальной диагностики преренальной, ренальной и постренальной форм острой почечной недостаточности. В клиническом исследовании было отмечено, что у пациентов с олигурическим ОПП $<1\%$ FENa наблюдалось при преренальном ОПП и $>3\%$ при остром канальцевом некрозе, демонстрируя применимость FENa в качестве прогностического маркера [16, 17].

Реналаза – это недавно открытая аминоксидаза, синтезируемая в основном клетками проксимальных канальцев и секретируемая в мочу и кровотоки, метаболизирующая катехоламины, тем самым регулируя кровяное давление, метаболизирует дофамин в первичной моче [18]. Снижение уровня реналазы приводит к избыточному натрийурезу и фосфатурии.

В условиях острой ишемии почек уровень реналазы в моче временно снижался в течение первого часа после ишемического события и впоследствии возвращался к исходному уровню. В случае длительной ишемии почек снижение концентрации реналазы в моче было глубоким и продолжительным [18], что может указывать на потенциальное использование реналазы в моче в качестве маркера ОПП.

На животных моделях у мышей с дефицитом реналазы наблюдалась выраженная ишемия сопровождающаяся высокой концентрацией сывороточного креатинина, и значительное усиление воспаления канальцев, апоптоза и некроза, которые были частично купированы предварительной обработкой реналазой [19].

Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения возможной роли реналазы в развитии КИ-ОПП, поскольку она вмешивается как в ишемические, так и в цитотоксические механизмы, участвующие в патофизиологии КИ-ОПП.

Остеопонтин (OPN) – это гликопротеин с молекулярной массой 35 кДа, Он также известен как плейотропный гликопротеин, экспрессируемый во множестве клеток по всему организму человека и играющий важную роль в минерализации и резорбции костей. Активность OPN увеличивается во время воспаления и играет роль регулятора иммунного ответа. В нормальных условиях OPN присутствует в петле Генле и в нефронах почек. После повреждения почек в моче может наблюдаться значительная экспрессия OPN в результате повреждения канальцев и клубочков [20], что предполагает его потенциальную роль в качестве нового биомаркера. Кроме того, было продемонстрировано, что OPN имеет положительную связь с риском ОПП у пациентов, перенесших контрастирование при ангиографии [21], и могут предсказывать исход у пациентов после остановки сердца [22]. В клиническом исследовании, было показано что OPN может действовать как биомаркер в сочетании с другими биомаркерами для диагностики и прогноза КИ-ОПП [23].

Уромодулин – гликопротеин массой 105 кДа, синтезируемый толстым восходящим отделом петли Генле и ранним дистальным извитым канальцем. Уромодулин секретируется в почечные канальцы посредством консервативного протеолитического расщепления. В моче он представляет собой наиболее распространённый белок в физиологических условиях. Уромодулин связывает патогенные бактерии, предотвращает образование камней и способствует выведению мочевой кислоты, в моче положительно коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации и функцией канальцев.

Было показано, что уромодулин регулирует гранулопоз и системный гомеостаз нейтрофилов [24], продемонстрирована защитная роль уромодулина посредством подавления интерстициального воспаления [25], а в нескольких публикациях было показано значение уромодулина в нефротоксичности РКП,

где после кардиохирургических вмешательств отмечалось более низкое соотношение уромодулина к креатинину при ОПП. Таким образом, для минимизации риска развития ОПП /КИ-ОПП использование уромодулина можно рассматривать в качестве биомаркера в клинических исследованиях [26, 27].

Гепсидин – пептидный гормон, регулятор системного гомеостаза железа. Вырабатываемый главным образом в гепатоцитах, но также и в других тканях, таких как почки, кардиомиоциты или головной мозг. В почках гепсидин свободно фильтруется клубочками со значительным канальцевым поглощением и катаболизмом, который может выводиться с мочой (фракционная экскреция 2%), а также обнаруживаться в плазме. В клинических исследованиях была выявлена корреляция между более низкими уровнями гепсидина в моче и ОПП после кардиохирургического вмешательства [28].

При применении РКП уровень гепсидина в моче был значительно ниже через 8 и 24 ч у пациентов с КИ-ОПП, в то время как уровень гепсидина в сыворотке крови увеличивался. Следовательно, уровень сывороточного гепсидина можно рассматривать в качестве раннего прогностического биомаркера развития КИ-ОПП после применения РКП [29].

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ) – является ключевым ферментом пентозофосфатного пути и основным источником восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата. В экспериментальных исследованиях на животных после применения РКП, изменения активности фермента были выраженными уже в 1 сутки исследования. В тканях почек животных происходило достоверное снижение активности фермента в 3,7 раза. Следует отметить и наличие умеренной положительной корреляционной связи между изменениями данного показателя в эритроцитах и в тканях почек при применении РКП [30]. Это согласуется с данными о том, что определение показателей антиоксидантной системы в гемолизате эритроцитов предлагается использовать для диагностики поражения внутренних органов [31, 32].

Исследования токсичности, обусловленной воздействием РКП, показали значительное снижение активности фермента у пациентов, проходящих рентгенологическое обследование с внутрисосудистым контрастированием. В эритроцитах пациентов, не имеющих признаков формирования КИ-ОПП, основными изменениями явилось уменьшение активности Г-6-ФДГ на 48 % по сравнению с показателями до введения РКП [33].

Изменения активности Г-6-ФДГ в эритроцитах человека можно рассматривать как признак формирования КИ-ОПП, что указывает на перспективность использования показателя в лабораторной диагностике данной патологии.

Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) – фермент проксимальных канальцев почек, который появляется в моче при повреждении щеточной каймы [34]. При клинических исследованиях пациентов с ОПП были выявлены достоверные повышения активности ГГТ в моче по сравнению с пациентами, у которых не развивалось ОПП. При обследовании уровня активности ГГТ в моче пациентов, которым вводили РКП в диагностических дозах, при проведении коронарографии отмечалось увеличение активности фермента через 24 часа после введения РКП, в то время как уровень креатинина в сыворотке крови находился в пределах нормы [35]. Определение уровня активности ГГТ в моче показало прогностическую ценность для выявления КИ-ОПП.

Заключение.

Таким образом, изучение новых маркеров развития КИ-ОПП и последующее их введение в клиническую практику позволит выявлять множественные нарушения функции почек на ранней стадии, раскрывать новые патофизиологические механизмы и, следовательно, предотвращать нежелательные отдаленные последствия заболевания у пациентов.

На сегодняшний день не существует эффективной терапии КИ-ОПП, за исключением разработки стратегий, которые могли бы снизить эффекты

токсичности контрастных веществ. Раннее выявление КИ–ОПП приведет к более раннему началу лечения и улучшит прогноз течения заболевания.

Кроме того, может оказаться, что для правильной оценки степени повреждения почек одновременно необходимо определять несколько показателей нарушения функций почек. Так, биомаркеры острого повреждения почек можно разделить на маркеры, которые отражают изменения функции почек (например, сывороточный креатинин или цистатин С и скорость клубочковой фильтрации мочи) и те, что позволяют оценить степень повреждения ткани почек (например, липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), интерлейкин-18 и т.д.). Большинство доклинических и клинических исследований заболеваний почек подтверждают достоверность только одного биомаркера, что ограничивает возможность определения того, являются ли несколько конкретных групп биомаркеров более специфичными и прогностическими. Использование сочетания нескольких биомаркеров различных патогенетических механизмов позволит более детально оценивать функциональное изменение и комбинированное повреждение ткани почек. В клинической практике такой подход делает возможным выявление пациентов с субклиническими острыми повреждениями почек, у которых наблюдается только повышение маркеров повреждения без одновременной потери функции почек.

Список литературы:

1. Pattharanitima P., Tasanarong A. Pharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 236930. doi: 10.1155/2014/236930.1
2. Mohammed N.M., Mahfouz A., Achkar K., Rafie I.M., Hajar R. Contrast-induced nephropathy. *Heart Views.* 2013;14(3):106-116. doi: 10.4103/1995-705X.125926.

3. Ribitsch W., Horina J.H., Quehenberger F., Rosenkranz A.R., Schilcher G. Contrast induced acute kidney injury and its impact on mid-term kidney function, cardiovascular events and mortality. *Sci. Rep.* 2019; 9: 16896. doi: 10.1038/s41598-019-53040-5.
4. Pflueger A., Abramowitz D., Calvin A.D. Role of oxidative stress in contrast-induced acute kidney injury in diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2009; 15(6): 125–136.
5. Kusirisin P., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 400. doi:10.1186/s12967-020-02574-8
6. de Laforcade L., Bobot M., Bellin M., et al. Kidney and contrast media: common viewpoint of the french nephrology societies (SFNDT, FIRN, CJN) and the french radiological society (SFR) following ESUR guidelines. *Diagn Interv Imaging.* 2021; 102:131-139.
7. Sůva M., Kala P., Poloczek M., et al. Contrast-induced acute kidney injury and its contemporary prevention. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 1073072. doi:10.3389/fcvm.2022.1073072
8. Kini A.S., Mitre C.A., Kamran M., et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol.* 2002; 89(8): 999-1002. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02259-2.
9. Li Y., Ren K. The mechanism of contrast-induced acute kidney injury and its association with diabetes mellitus. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2020;2020:3295176. doi: 10.1155/2020/3295176.
10. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Минаева Л.В. и др. Сигнальная функция активных форм кислорода при интоксикации тиопенталом натрия. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2014; 16 (5-4): 1376-1379.
11. Жерегеля С.Н., Глушков С.И., Карпищенко А.И. Экспериментальное обоснование использования показателей обмена

глутатиона в лабораторной диагностике риска развития контраст-индуцированной нефропатии на фоне сахарного диабета // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2022; 23(1): 369-384.

12. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin. Pract.* 2012; 120: 179-184. doi: 10.1159/000339789.

13. Mussap M., Noto A., Fanos V., Van Den Anker J.N. Emerging biomarkers and metabolomics for assessing toxic nephropathy and acute kidney injury (AKI) in neonatology. *BioMed. Res. Int.* 2014; 2014: 602526. doi: 10.1155/2014/602526.

14. Liu B.-C., Tang T.-T., Lv L.-L., Lan H.-Y. Renal tubule injury: A driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93:568–579. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.033.

15. Charlton J.R., Portilla D., Okusa M.D. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29:1301–1311. doi: 10.1093/ndt/gft510.

16. Казаченко А.В., Войтко Д.А., Просяников М.Ю., Константинова О.В., Анохин Н.В, Аполихин О.И., Каприн А.Д. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2023; 16(1): 174-187.

17. Espinel C.H. The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA*. 1976; 236: 579-581. doi: 10.1001/jama.1976.03270060029022.

18. Wybraniec M.T., Mizia-Stec K. Renalase and Biomarkers of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Cardiorenal Med.* 2015; 6(1): 25-36. doi:10.1159/000439117

19. Lee H.T., Kim J.Y., Kim M., et al. Renalase protects against ischemic AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 445-455. doi: 10.1681/ASN.2012090943.

20. Kaleta B. The role of osteopontin in kidney diseases. *Inflamm. Res.* 2019; 68: 93-102. doi: 10.1007/s00011-018-1200-5.

21. Ibrahim N.E., McCarthy C.P., Shrestha S., et al. A clinical, proteomics, and artificial intelligence-driven model to predict acute kidney injury in patients

undergoing coronary angiography. *Clin. Cardiol.* 2019; 42: 292-298. doi: 10.1002/clc.23143.

22. Beitland S., Nakstad E.R., Berg J.P., et al. Urine β -2-Microglobulin, Osteopontin, and Trefoil Factor 3 May Early Predict Acute Kidney Injury and Outcome after Cardiac Arrest. *Crit. Care Res. Pract.* 2019; 2019: 4384796. doi: 10.1155/2019/4384796.

23. Mohebi R., van Kimmenade R., McCarthy C., et al.. A Biomarker-Enhanced Model for Prediction of Acute Kidney Injury and Cardiovascular Risk Following Angiographic Procedures: CASABLANCA AKI Prediction Substudy. *J Am. Heart Assoc.* 2022; 11: e025729. doi: 10.1161/JAHA.122.025729.

24. Micanovic R., Chitteti B.R., Dagher P.C., et al. Tamm-horsfall protein regulates granulopoiesis and systemic neutrophil homeostasis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015; 26: 2172-2182. doi: 10.1681/ASN.2014070664.

25. El-Achkar T.M., Wu X.R. Uromodulin in kidney injury: An instigator, bystander, or protector? *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59: 452-461. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.054.

26. Bennett M.R., Pyles O., Ma Q., Devarajan P. Preoperative levels of urinary uromodulin predict acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33: 521–526. doi: 10.1007/s00467-017-3823-0.

27. Garimella P., Jaber B.L., Tighiouart H., et al. Association of Preoperative Urinary Uromodulin with AKI after Cardiac Surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12: 10-18. doi: 10.2215/CJN.02520316.

28. Ostermann M., Philips B.J., Forni L.G. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: Where are we now? *Crit. Care.* 2012; 16: 233. doi: 10.1186/cc11380.

29. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J.S., Koc-Zorawska E., Matuszkiewicz-Rowinska .J, Dobrzycki S. Hepcidin - Potential biomarker of

contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Adv Med Sci.* 2019; 64(2): 211-215. doi: 10.1016/j.advms.2018.12.008.

30. Жерегеля С.Н, Глушков С.И, Карпищенко А.И. Дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при развитии острого повреждения почек, вызванного введением контраста. *Нефрология и диализ.* 2022; 24(2): 339-348. doi:10.28996/2618-9801-2022-2-339-348

31. Кашуро В.А., Карпищенко А.И., Куценко С.А., Глушков С.И. Возможность использования определения показателей системы глутатиона в лабораторной диагностике осложнений курсового лечения циклофосфаном. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2002; 10: 43.

32. Кашуро В.А. Система глутатиона и перикисное окисление липидов в патогенезе острых тяжелых интоксикаций циклофосфаном: дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2003.

33. Жерегеля С.Н., Глушков С.И., Карпищенко А.И. Изменения показателей системы глутатиона в эритроцитах человека при введении рентгеноконтрастных препаратов в диагностических дозах. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(1): 146-147.

34. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J.* 2012; 5(2): 102-108.

35. Oksuz F., Yarlioglues M., Cay S., et al. Predictive Value of Gamma-Glutamyl Transferase Levels for Contrast-Induced Nephropathy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116: 711-716. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.042.

References:

1. Pattharanitima P, Tasanarong A. Pharmacological strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 236930. doi: 10.1155/2014/236930.1

2. Mohammed N.M., Mahfouz A., Achkar K., Rafie I.M., Hajar R. Contrast-induced nephropathy. *Heart Views*. 2013; 14(3): 106-116. doi: 10.4103/1995-705X.125926.
3. Ribitsch W., Horina J.H., Quehenberger F., Rosenkranz A.R., Schilcher G. Contrast induced acute kidney injury and its impact on mid-term kidney function, cardiovascular events and mortality. *Sci. Rep.* 2019; 9: 16896. doi: 10.1038/s41598-019-53040-5.
4. Pflueger A., Abramowitz D., Calvin A.D. Role of oxidative stress in contrast-induced acute kidney injury in diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2009; 15(6): 125–136.
5. Kusirisin P., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Contrast-induced nephropathy and oxidative stress: mechanistic insights for better interventional approaches. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 400. doi:10.1186/s12967-020-02574-8.
6. de Laforcade L., Bobot M., Bellin M., Clément O., Grangé S., Grenier N., et al. Kidney and contrast media: common viewpoint of the french nephrology societies (SFNDT, FIRN, CJN) and the french radiological society (SFR) following ESUR guidelines. *Diagn Interv Imaging.* (2021) 102:131-139.
7. Sůva M., Kala P., Poloczek M., et al. Contrast-induced acute kidney injury and its contemporary prevention. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 1073072. doi:10.3389/fcvm.2022.1073072
8. Kini A.S., Mitre C.A., Kamran M., Suleman J., Kim M., Duffy M.E., et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am J Cardiol.* 2002; 89(8): 999-1002. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02259-2.
9. Li Y., Ren K. The mechanism of contrast-induced acute kidney injury and its association with diabetes mellitus. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2020;2020:3295176. doi: 10.1155/2020/3295176.
10. Batotsirenova E.G., Kashuro V.A., Minaeva L.V. i dr. Signalnaya fynkciya aktivnih form kisloroda pri intoksikacii tiopentalom natriya // *Izvestiya*

Samarskogo naychnogo centra Rossiiskoi akademii nayk. 2014; 16(5-4):1376-1379 (in Russian).

11. Zheregelya S.N., Glushkov S.I., Karpishchenko A.I. Ehksperimental'noe obosnovanie ispol'zovaniya pokazatelej obmena glutationa v laboratornoj diagnostike riska razvitiya kontrast-inducirovannoj nefropatii na fone sakharnogo diabeta. *Medline.ru. Rossijskij biomedicinskij zhurnal.* 2022; 23(1): 369-384 (in Russian).

12. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin. Pract.* 2012; 120: 179-184. doi: 10.1159/000339789.

13. Mussap M., Noto A., Fanos V., Van Den Anker J.N. Emerging biomarkers and metabolomics for assessing toxic nephropathy and acute kidney injury (AKI) in neonatology. *BioMed. Res. Int.* 2014; 2014: 602526. doi: 10.1155/2014/602526.

14. Liu B.-C., Tang T.-T., Lv L.-L., Lan H.-Y. Renal tubule injury: A driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018; 93: 568–579. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.033.

15. Charlton J.R., Portilla D., Okusa M.D. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29:1301–1311. doi: 10.1093/ndt/gft510.

16. Kazachenko A.V., Voytko D.A., Prosyannikov M.Yu., et al. Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice. *Experimental and Clinical Urology.* 2023;16(1):174-187 (in Russian).

17. Espinel C.H. The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA.* 1976;236:579–581. doi: 10.1001/jama.1976.03270060029022.

18. Wybraniec M.T., Mizia-Stec K. Renalase and Biomarkers of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Cardiorenal Med.* 2015; 6(1): 25-36. doi:10.1159/000439117

19. Lee H.T., Kim J.Y., Kim M., et al. Renalase protects against ischemic AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 445-455. doi: 10.1681/ASN.2012090943.

20. Kaleta B. The role of osteopontin in kidney diseases. *Inflamm. Res.* 2019; 68: 93-102. doi: 10.1007/s00011-018-1200-5.
21. Ibrahim N.E., McCarthy C.P., Shrestha S., et al. A clinical, proteomics, and artificial intelligence-driven model to predict acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *Clin. Cardiol.* 2019; 42: 292-298. doi: 10.1002/clc.23143.
22. Beitland S., Nakstad E.R., Berg J.P., et al. Urine β -2-Microglobulin, Osteopontin, and Trefoil Factor 3 May Early Predict Acute Kidney Injury and Outcome after Cardiac Arrest. *Crit. Care Res. Pract.* 2019; 2019: 4384796. doi: 10.1155/2019/4384796.
23. Mohebi R., van Kimmenade R., McCarthy C., et al. A Biomarker-Enhanced Model for Prediction of Acute Kidney Injury and Cardiovascular Risk Following Angiographic Procedures: CASABLANCA AKI Prediction Substudy. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11: e025729. doi: 10.1161/JAHA.122.025729.
24. Micanovic R., Chitteti B.R., Dagher P.C., et al. Tamm-horsfall protein regulates granulopoiesis and systemic neutrophil homeostasis. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2015; 26: 2172-2182. doi: 10.1681/ASN.2014070664.
25. El-Achkar T.M., Wu X.R. Uromodulin in kidney injury: An instigator, bystander, or protector? *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59: 452-461. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.10.054.
26. Bennett M.R., Pyles O., Ma Q., Devarajan P. Preoperative levels of urinary uromodulin predict acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr. Nephrol.* 2018; 33: 521-526. doi: 10.1007/s00467-017-3823-0.
27. Garimella P., Jaber B.L., Tighiouart H., et al. Association of Preoperative Urinary Uromodulin with AKI after Cardiac Surgery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12: 10-18. doi: 10.2215/CJN.02520316.

28. Ostermann M., Philips B.J., Forni L.G. Clinical review: Biomarkers of acute kidney injury: Where are we now? *Crit. Care.* 2012; 16: 233. doi: 10.1186/cc11380.
29. Malyszko J., Bachorzewska-Gajewska H., Malyszko J.S., et al. Hepcidin - Potential biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Adv Med Sci.* 2019; 64(2): 211-215. doi: 10.1016/j.advms.2018.12.008.
30. Zheregelya S.N., Glushkov S.I., Karpishchenko A.I. Deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in the development of contrast-induced acute kidney injury. *Nephrology and Dialysis.* 2022; 24(2): 339-348. doi: 10.28996/2618-9801-2022-2-339-348 (in Russian).
31. Kashuro V.A., Karpischenko A.I., Kucenko S.A., Glushkov S.I. Vozmojnost ispolzovaniya opredeleniya pokazatelei sistemi glytationa v laboratornoi diagnostike oslojnenii kyrsovogo lecheniya ciklofosfanom // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2002; 10: 43 (in Russian).
32. Kashuro V.A. Sistema glytationa i perikisnoe okislenie lipidov v patogeneze ostrih tyazelih intoksikacii ciklofosfanom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 2003 (in Russian).
33. Zheregelya S.N., Glushkov S.I., Karpischenko A.I. Izmeneniya pokazatelej sistemy glutationa v jerytrocitah cheloveka pri vvedenii rentgenokonstrastnyh preparatov v diagnosticheskikh dozah. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(1): 146-147 (in Russian).
34. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J.* 2012; 5(2): 102–108.
35. Oksuz F., Yarlioglu M., Cay S., et al. Predictive Value of Gamma-Glutamyl Transferase Levels for Contrast-Induced Nephropathy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2015; 116: 711-716. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.042.