УДК 615.065:615.03
https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-123-133

CC BY 4.0

Некоторые аспекты оценки лекарственного поражения почек

***Е. А. Сокова[1,2], В. В. Архипов[1], И. А. Мазеркина[1], О. В. Муслимова[1]**

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. От 14 до 26% лекарственных средств, применяемых в клинической практике, являются потенциально нефротоксичными, оставаясь частой причиной развития острого повреждения почек и хронической болезни почек. Острое повреждение почек у взрослых и детей ассоциировано с высоким риском повторных госпитализаций, осложнений и летальных исходов. Цель работы: анализ научной информации о современных подходах к оценке лекарственного поражения почек. Описаны патогенетические механизмы повреждения почек при применении лекарственных препаратов, а также молекулярные механизмы повреждения, индуцированного приемом лекарственных средств на уровне их транспортеров. Рассмотрены факторы риска развития лекарственного поражения почек: возраст, пол, этническая принадлежность, коморбидные состояния (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, иммунные расстройства, сепсис и др.), доза и продолжительность терапии, фармакокинетика лекарственных средств, взаимодействие потенциально нефротоксичных препаратов, генетическая детерминированность метаболизма и транспорта лекарственных средств и другие. Показано, что традиционные маркеры нефротоксичности — уровень креатинина и величина диуреза — обладают низкой чувствительностью в определении ранней стадии повреждения почек, поэтому продолжается поиск новых почечных биомаркеров для диагностики и мониторинга острого повреждения почек у пациентов с различными заболеваниями. Некоторые из этих биомаркеров уже применяются при разработке новых лекарственных средств, в доклинических, клинических исследованиях для оценки и прогнозирования безопасности препаратов. Проведенный анализ показал, что ни один из новых почечных биомаркеров не является универсальным для рутинного использования в клинической практике. Разработка новых биомаркеров острого повреждения почек является долгосрочной инвестицией и необходима для ранней диагностики и успешного лечения лекарственного поражения почек.

Ключевые слова: лекарственное средство; острое повреждение почек; лекарственное поражение почек; биомаркеры острого почечного повреждения; транспортеры лекарственных средств

Для цитирования: Сокова ЕА, Архипов ВВ, Мазеркина ИА, Муслимова ОВ. Некоторые аспекты оценки лекарственного поражения почек. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(3):123–133. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-123-133

***Контактное лицо:** Сокова Елена Андреевна; sokova904@gmail.com

Some Aspects of Drug Induced Nephrotoxicity Assessment

***E. A. Sokova[1,2], V. V. Arkhipov[1], I. A. Mazerkina[1],O. V. Muslimova[1]**

[1]Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

[2]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. About 14–23% of all clinically used drugs have nephrotoxic potential and are a frequent cause of acute and chronic kidney problems. Acute kidney injury (AKI) is associated with a high risk of repeat hospitalisation, complications, and mortality in adults and children. The aim of the study was to provide an overview of the current approaches to the assessment of drug induced nephrotoxicity. The paper summarises pathogenetic mechanisms of drug induced kidney injury as well as molecular mechanisms at the drug transporters level. It analyses risk factors for drug induced kidney injury: age, sex, ethnicity, comorbidities (chronic kidney disease, diabetes, cardiovascular disease, immune disorders, sepsis, etc.), drug dosage and duration of therapy, pharmacokinetics of drugs, combinations of potentially nephrotoxic drugs, genetic determinants of drug metabolism and transport, etc. It was demonstrated that the traditional nephrotoxicity markers—serum creatinine and urine output—have low sensitivity as indicators of early renal damage. Therefore, new kidney biomarkers are being sought for in order to be used in AKI diagnosis and monitoring in patients with different comorbidities. Some of these biomarkers are already used in drug development, preclinical and clinical trials for assessment and prediction of drug safety. The analysis showed that none of these new kidney biomarkers could be used as an all-purpose tool in routine clinical practice. The development of new AKI biomarkers is a long-range objective and is the path toward early diagnosis and successful treatment of drug-induced nephrotoxicity.

Key words: drug; acute kidney injury; drug induced kidney injury; biomarkers of acute kidney injury; drug transporters

For citation: Sokova EA, Arkhipov VV, Mazerkina IA, Muslimova OV. Some aspects of drug induced nephrotoxicity assessment. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(3):123–133. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-123-133

***Corresponding author:** Elena A. Sokova; sokova904@gmail.com

Лекарственное поражение почек (ЛПП) все чаще признается клиницистами значимым фактором развития острого повреждения почек и хронической болезни почек. При ЛПП могут повреждаться различные сегменты нефрона, что связано с механизмами действия конкретного лекарственного препарата (ЛП) [1].

В зарубежной медицине принят термин AKI (Acute kidney injury) — ОПП (острое повреждение почек), которым обозначают внезапное прекращение или резкое снижение функций почек под воздействием различных причин, в том числе в результате приема ЛП [2]. По данным проспективных когортных исследований частота возникновения лекарственного ОПП у взрослых пациентов стационаров составляет 14–26%, а в отделениях интенсивной терапии может достигать 60% [3, 4]. ЛПП также является серьезной проблемой в педиатрии — частота возникновения варьирует от 10 до 40% в зависимости от тяжести заболевания, наличия коморбидных состояний и критериев диагностики ОПП [5, 6]. ОПП ассоциировано с высоким риском повторных госпитализаций, осложнений и летальных исходов во взрослой и в детской популяциях [7].

Состояние функции почек является одним из главных вопросов при оценке безопасности лекарственных средств (ЛС) на этапах его доклинических и клинических исследований. Около 2/3 ЛП элиминируется почками, и до 25% ЛС потенциально нефротоксичны [8, 9]. Наиболее часто ЛПП вызывают антибиотики, диуретические, противовирусные, нестероидные противовоспалительные (НПВП) и химиотерапевтические ЛП [1].

В клинической практике диагностику ОПП проводят согласно рекомендациям Рабочей группы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO 2012) на основании изменений концентрации креатинина в сыворотке крови и величины диуреза[1]: увеличение уровня креатинина в сыворотке крови на ⩾0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 ч, или его увеличение на ⩾1,5 мг/дл в течение последних 7 сут, или уменьшение диуреза <0,5 мл/кг/ч в течение 6–12 ч [2].

Клинические проявления ОПП часто остаются незамеченными, особенно в условиях кратковременного воздействия ЛС, что затрудняет диагностику, оценку тяжести состояния и долгосрочных последствий [10]. В исследовании J. Lin с соавт. была отмечена недооценка истинной частоты ОПП, обусловленная ложноположительными показателями креатинина в сыворотке крови у пациентов с более высокими базовыми значениями этого маркера [11]. В этой связи в научной литературе обсуждаются факторы риска, влияющие на развитие ЛПП, которые могут иметь первостепенное значение для прогнозирования этого осложнения фармакотерапии [9, 10]. По мнению K. Kashani с соавт., ранняя диагностика этого состояния может обеспечить не только возможность проведения профилактических мероприятий, но и открыть путь для эффективных терапевтических вмешательств [7].

В последние годы ведется активный поиск альтернативных и надежных маркеров ЛПП, которые можно использовать наряду с традиционными методами оценки выделительной функции почек для выявления, дифференциальной диагностики, стратификации пациентов в группы риска по прогрессированию почечной недостаточности, необходимости заместительной почечной терапии или при угрозе летальных исходов [12]. По мнению В.В. Велькова, диагностика преклинического заболевания почек и субклинического ОПП с помощью новых биомаркеров может значительно изменить традиционные подходы к лабораторной диагностике ренальных дисфункций, их эпидемиологию и профилактику [13].

По данным научной литературы в настоящее время выявлено большое количество новых почечных биомаркеров, которые тестируются в качестве кандидатных биомаркеров безопасности в доклинических и клинических исследованиях для прогнозирования и оценки ЛПП при различных заболеваниях[2] [14].

Цель работы — анализ научной информации о современных подходах к оценке лекарственного поражения почек.

Для диагностики и определения степени тяжести острых нарушений функции почек группой международных экспертов по острому диализу (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) была разработана консенсусная классификация RIFLE,

[1] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, Online Appendices A-F. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-AKI-Suppl-Appendices-A-F_March2012.pdf

[2] Review of Qualification Data for Biomarkers of Nephrotoxicity Submitted by the Predictive Safety Testing Consortium. FDA; 2009. https://www.fda.gov/media/87781/download

Final conclusions on the pilot joint European Medicines Agency / Food and Drug Administration VXDS experience on qualification of nephrotoxicity biomarkers. EMEA/679719/2008 Rev. 1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/final-conclusions-pilot-joint-european-medicines-agency/food-drug-administration-vxds-experience-qualification-nephrotoxicity-biomarkers_en.pdf

Letter of support for drug-induced renal tubular injury Biomarker(s). EMA/715025/2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-support-drug-induced-renal-tubular-injury-biomarkers_en.pdf

[3] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, Online Appendices A-F. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-AKI-Suppl-Appendices-A-F_March 2012

которая позволяет оценить риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure) и учитывает два критерия исхода — утрата функции почек (Loss) и терминальная почечная недостаточность (End stage renal) [15]. Критерии исхода оценивают по длительности снижения функции почек[3].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

На сегодняшний день стандартное определение ЛПП отсутствует, что приводит к проблемам в его распознавании. Уровень креатинина — наиболее доступный эндогенный маркер, применяемый для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и характеристики фармакокинетики ЛС при заболеваниях почек [16]. В большинстве исследований ЛПП определялось как увеличение уровня креатинина в сыворотке крови до 0,5 мг/дл или на 50% в течение 24–72 ч после воздействия ЛС в течение 24–48 ч [1]. Однако известно, что повышенный уровень креатинина не является информативным ни в отношении точного времени, когда наступило ОПП, ни в отношении его локализации (клубочковое или канальцевое), ни тем более в отношении тяжести поражения почек [17]. В целом, как свидетельствуют результаты многочисленных исследований, уровень креатинина в сыворотке крови не отражает функционального состояния почек до того момента, пока не установится его равновесное состояние (что происходит через 2–3 сут после наступления ОПП). Кроме того, для диагностики нецелесообразно использовать показатель СКФ, пока концентрация креатинина не будет находиться в устойчивом состоянии, как это происходит во время ОПП [17].

Следует отметить, что увеличение концентрации креатинина на 50% не имеет высокой специфичности для ЛПП, так как на развитие ОПП могут влиять другие факторы риска, связанные с основным заболеванием (например, сепсис у пациента, для лечения которого применялся антибиотик). В то же время на концентрацию креатинина в сыворотке крови оказывают влияние многие факторы, не связанные с функцией почек, такие как возраст, пол, этническая принадлежность, мышечная масса (креатинин является конечным биопродуктом энергетического обмена в скелетной мускулатуре) и др. Распознавание ЛПП осложняется тем, что механизмы повреждения почек и период времени от начала повреждения могут варьировать в зависимости от конкретного ЛС. Например, применение НПВП может привести к ОПП вследствие развития гемодинамических нарушений, острого интерстициального нефрита или протеинурии, связанной с повреждением клубочков почек [9].

ЛПП может развиваться как нежелательная реакция (НР) типа А — дозозависимая, прогнозируемая реакция, обусловленная фармакологическими свойствами ЛС (например, при применении ванкомицина, аминогликозидов, НПВП), либо как реакция типа В — аллергическая непрогнозируемая НР (например, при применении бета-лактамных антибиотиков) [18].

Для согласованности в классификации ЛПП Международным Консорциумом по Серьезным неблагоприятным явлениям (International Serious Adverse Event Consortium) было предложено выделять несколько фенотипов [19]. Клиническая картина нарушений каждого фенотипа основана на первичных критериях, касающихся изменений уровней креатинина в сыворотке крови, и вторичных критериях — объеме выделенной мочи, а также наличии протеинурии или гематурии (клубочковое поражение), нарушений электролитного баланса (канальцевое поражение), на результатах ультразвукового исследования (нефролитиаз) [1]. Необходимо, чтобы для всех препаратов, «подозреваемых» в возникновении ЛПП, был соблюден по крайней мере один первичный критерий, а для каждого фенотипа необходимым является соблюдение основных критериев причинной ассоциации фактора и болезни [19]:

а) временная зависимость — воздействие ЛС должно быть по крайней мере за 24 ч до возникновения фенотипа ЛПП;

б) биологическая достоверность причинной связи воздействия ЛС, метаболизма и иммуногенности;

в) наличие полноценных данных по сопутствующему риску нефротоксичности (включая сопутствующие заболевания, хирургическое вмешательство, артериальное давление, диурез и др.);

г) взаимосвязь между фенотипом ЛПП и воздействием ЛП должна базироваться на продолжительности его действия, степени соответствия первичных и вторичных критериев, а также времени с момента возникновения повреждения почек.

В соответствии с рекомендациями экспертов Рабочей группы по улучшению глобальных исходов острого повреждения почек KDIGO, ЛПП классифицируют на острые (1–7 сут), подострые (8–90 сут) и хронические (более 90 сут)[4].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

При оценке ЛПП важно прогнозировать механизмы повреждения почек, которые различаются в зависимости от конкретного ЛП [20]. Выделяют следующие патогенетические механизмы токсичности ЛП [10].

[4] https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-AKI_Russian.pdf

Нарушения внутриклубочковой гемодинамики почек

В норме почки поддерживают постоянную СКФ через регуляцию внутриклубочкового давления в афферентных и эфферентных артериолах, зависящего от уровня секреции почками простагландинов и ангиотензина II, опосредующих вазоконстрикцию [21]. Поэтому применение антагонистов простагландинов, таких как НПВП (например, диклофенак), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (например, каптоприл), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (например, валсартан) может приводить к тяжелым нарушениям внутриклубочкового давления и снижению СКФ [22]. Дозозависимую вазоконстрикцию афферентных артериол с нарушениями внутриклубочкового давления вызывают также иммунодепрессанты циклоспорин и такролимус [23].

Нарушения на уровне почечных канальцев

Проксимальные почечные канальцы играют важную роль в удалении из организма продуктов распада, включая ЛС и их метаболиты. В эпителиальных клетках проксимальных канальцев экспрессированы транспортеры и ферменты метаболизма, обеспечивающие высокую чувствительность к токсичным веществам, которые совместно участвуют в элиминации ЛС (например, антиретровирусных препаратов и цисплатина) [24]. Токсичные вещества и ЛС (например, аминогликозиды, амфотерицин B, противовирусные ЛС — адефовир, фоскарнет натрия) потенциально могут вызывать повреждение транспортной системы почечных канальцев через индукцию оксидативного стресса и образование свободных радикалов, что приводит к нарушению функции митохондрий [25].

Гломерулонефрит и интерстициальный нефрит

Некоторые нефротоксичные ЛП, включая препараты золота, интерферон, НПВП, препараты лития, гидралазин и памидронат, могут вызвать гломерулонефрит. Аллергическая реакция на некоторые препараты (например, аллопуринол, рифампицин, лансопразол, сульфониламиды и хинолоны) может привести к развитию интерстициального нефрита, способствующего прогрессированию заболевания почек вплоть до терминальной стадии [26].

Кристаллическая нефропатия

Многие ЛП способствуют образованию кристаллов, нерастворимых в моче и выпадающих в осадок в дистальных почечных канальцах, который вызывает их обструкцию (например, препараты сульфаниламидов, ампициллин, ацикловир, ципрофлоксацин, метотрексат и триамтерен) [27].

Тромботическая микроангиопатия

Иммунный ответ на применение некоторых ЛП (например, тиклопидина, циклоспорина, хинина) может вызвать тромботическую микроангиопатию и запустить реакцию активации тромбоцитов, что в некоторых случаях приводит к возникновению эндотелиальной нефроцитотоксичности [28].

Рабдомиолиз

Различные ЛП (например, статины), а также алкоголь, героин и некоторые другие вещества могут вызывать повреждение скелетной мускулатуры за счет прямого токсического воздействия на миоциты. Это приводит к лизису миоцитов и высвобождению внутриклеточного миоглобина и креатинкиназы. Миоглобин приводит к повреждению почек и обструкции почечных канальцев за счет прямого токсического действия [29].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, ИНДУЦИРОВАННОГО ПРИЕМОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Изучение молекулярных механизмов почечного выведения показало, что почечные транспортеры, которые расположены на эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, играют ключевую роль в секреции многих ЛС и в механизмах развития их нефротоксичности [30].

Органические анионы (бета-лактамные антибиотики, противовирусные ЛС, НПВС, метотрексат и др.) переносятся внутрь эпителиальной клетки проксимальных почечных канальцев инфлюксными транспортерами органических анионов 1 и 3 (organic anion transporter, OAT1, OAT3), транспортным полипептидом органических анионов 4C1 (organic anion transporting polypeptide, OATP4C1). Выведение органических анионов из клетки в просвет канальца в основном осуществляется эффлюксными транспортерами — белками множественной лекарственной резистентности 2 и 4 (multidrug resistance-associated protein, MRP2, MRP4) и белком резистентности рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP) [31].

Перемещение в эпителиальную клетку дистальных почечных канальцев отрицательно заряженных частиц ЛС (метформин, H2-гистаминоблокаторы, ингибиторы ВИЧ-протеазы, β-адреноблокаторы, препараты платины, блокаторы медленных кальциевых каналов, противоаритмические и противомалярийные средства, а также таких эндогенных веществ, как катехоламины, ацетилхолин,

серотонин и креатинин) осуществляется преимущественно транспортным белком — транспортером органических катионов 2 (organic cation transporter, OCT2) и в меньшей степени OCT3. Канальцевая секреция органических катионов происходит при участии белков множественной резистентности 1 и 2 (multidrug and toxin extrusion protein, MATE1, MATE2), белка множественной лекарственной устойчивости P гликопротеина (P-gp), а также транспортеров органических катионов типов 1 и 2 (OCTN1, OCTN2) и карнитина [31].

На клеточных моделях *in vitro* было показано, что активность OAT служит одной из причин накопления бета-лактамных антибиотиков в клетках проксимальных канальцев почек и связанной с этим нефротоксичности. Результаты исследований по трансфекции генов OAT в культуры клеток проксимальных почечных канальцев показали значительное повышение токсичности антибиотиков для этих клеток [32]. Нарушение согласованности работы транспортеров захвата и выброса может увеличивать риск нефротоксичности ЛС.

OCT участвуют в фармакокинетических процессах многих ЛС [30]. Носительство полиморфизмов генов OCT может изменять фармакокинетику субстратов и влиять на развитие нефротоксичности. Например, у 27% лиц с генотипом *808G>T* по полиморфному маркеру *rs316019* не было отмечено развития нефротоксичности при применении цисплатина за счет снижения функции OCT2 [33].

Нарушение захвата или выброса ЛС на уровне почечных транспортеров приводит к токсическому накоплению ЛС или его метаболитов в клетке. Это может быть обусловлено как повышенной нагрузкой на транспортеры вследствие высоких концентраций потенциально токсичных ЛС, так и следующими факторами, нарушающими функционирование эффлюксных транспортеров.

1. Особенности химического строения вещества, затрудняющие его транспорт.

Например, цефалоридин был изъят из обращения из-за выявленной высокой нефротоксичности. Препарат накапливался в эпителиальных клетках дистальных почечных канальцев и вызывал тубулонекроз, что было обусловлено нарушением эффлюкса цефалоридина посредством MRP4 [34].

2. Мутация гена эффлюксного транспортера, приводящая к его функциональному нарушению.

Например, в экспериментах на лабораторных животных J.S. Hulot с соавт. показали, что мутация гена *ABCC2*, приводящая к нарушению транспортной функции MRP2, вызывала нарушение выведения метотрексата из эпителиальных клеток почечных канальцев с последующим развитием нефротоксичности [35].

3. Ингибирование эффлюксного транспортера.

Межлекарственное взаимодействие на уровне эффлюксного транспортера может привести к конкурентному ингибированию. Так, в исследовании Q. Li с соавт. было показано, что противорвотный препарат ондансетрон, являясь мощным ингибитором транспортеров MATE, повышает накопление цисплатина в почках и, соответственно, его нефротоксичность [36].

В то же время применение ингибиторов транспортеров может предупредить развитие нефротоксических явлений, связанных с накоплением ЛС и их токсичных метаболитов. Так, в экспериментах на клетках проксимальных почечных канальцев с экспрессией rOAT1/3 ингибитор OAT пробенецид предупреждал токсическое повреждение, вызываемое цефалоридином [37]. S. Hu с соавт. показали, что нефротоксичность цисплатина обусловлена накоплением его метаболита, являющегося субстратом OAT1/3. В экспериментах на лабораторных животных нефротоксическое действие цисплатина предупреждалось нилотинибом, неконкурентным ингибитором OAT [38]. Также наблюдалось снижение нефротоксичности цисплатина при селективном ингибировании OCT карведилолом, который ограничивал перемещение цисплатина в клетку, не оказывая при этом влияния на эффлюкс посредством MATE [39].

В клинической практике ингибирование OAT используется для снижения нефротоксического действия карбапенемов. Имипенем применяется в комбинации с циластатином, обладающим двойным протекторным действием, являясь ингибитором OAT и дегидропептидазы-6 [40].

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Знание факторов риска имеет первостепенное значение для прогнозирования, ранней диагностики и проведения превентивных мер в целях предупреждения ЛПП [9, 10, 41]. Существует ряд факторов, которые увеличивают риск возникновения нефротоксичности, вызванной применением ЛС (табл. 1).

Такие факторы риска развития нефротоксичности, как пожилой возраст и женский пол, относятся к немодифицируемым. Женщины и пожилые люди имеют более низкие концентрации сывороточного альбумина, что приводит к увеличению концентрации свободной фракции ЛС в крови и возрастанию риска развития нефротоксичности. Следует отметить, что концентрация креатинина в пределах нормальных значений у пожилых не всегда свидетельствует об отсутствии нарушений выделительной функции почек [41].

Таблица 1. Факторы риска развития нефротоксичности, вызванной применением лекарственных препаратов (по M.A. Perazella [41] с изменениями)

Table 1. Risk factors for drug induced nephrotoxicity (adapted from M.A. Perazella [41])

Факторы риска, связанные с воздействием лекарственных средств	Факторы риска, связанные с особенностями пациента
Прямое нефротоксическое действие. Длительное воздействие потенциально нефротоксичного лекарственного средства. Межлекарственное взаимодействие, способствующее усилению нефротоксичности. Образование нефротоксичных метаболитов. Нарушение согласованности в работе транспортеров органических анионов, транспортеров органических катионов и других транспортеров	Женский пол. Возраст старше 65 лет. Этническая принадлежность. Сопутствующие заболевания: почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м^2), нефротический синдром, цирроз печени, ожирение, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность. Метаболические расстройства: гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия. Высокая скорость доставки крови к почкам (приблизительно 25% сердечного выброса). Снижение скорости клубочковой фильтрации, усиление реабсорбции. Щелочной или кислый pH мочи. Генетическая предрасположенность к аллергическим реакциям. Фармакогенетические факторы (генные мутации в системе изоферментов цитохрома P450 печени и почек; генные мутации в транспортерах лекарственных средств

Генетические особенности пациента также рассматриваются как немодифицируемые факторы риска. Например, было показано, что пациенты с ВИЧ, получающие тенофовир, у которых развился синдром Фанкони, имеют однонуклеотидный полиморфизм в гене *1249G→A*, кодирующем транспортер множественной лекарственной устойчивости, который транспортирует тенофовир из клетки в мочу [42].

НОВЫЕ ПОЧЕЧНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

На сегодняшний день ЛПП обычно оценивают по уровню креатинина в сыворотке крови и величине диуреза, но это не обеспечивает раннего обнаружения ОПП. Поэтому для раннего выявления ОПП, возникающего при применении ЛС, целесообразно использовать дополнительные маркеры.

В работе T.C. Fuchs с соавт. были подробно представлены основные биомаркеры ОПП и их локализация [43].

В 2018 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) квалифицировало первые биологические маркеры почечной безопасности[5]. В панель вошли шесть почечных биомаркеров: кластерин (Clusterin, CLU), цистатин C (Cystatin-C, CysC), молекула почечного повреждения 1 (Kidney injury molecule-1, KIM-1), N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity, NAG), липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин 2 (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL), и остеопонтин (Osteopontin, OPN). В отчетах FDA и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) было указано, что панель биомаркеров во всех случаях должна применяться в сочетании с традиционными показателями оценки нефротоксичности — повышением уровней креатинина в сыворотке крови и азота мочевины в крови для выявления почечного канальцевого повреждения в исследованиях фазы I у здоровых добровольцев в случаях, когда предварительно предполагается, что ЛС может вызвать повреждение почечных канальцев у человека[6]. Поскольку процесс квалификации биомаркеров является сложным и требует больших финансовых вложений, усилия поддерживаются крупными консорциумами (например, Predictive Safety Testing Consortia, PSTC; Innovative Medicines Initiative, IMI), которые с целью применения биомаркеров в доклинических и клинических исследованиях для ускорения процесса разработки ЛС сотрудничают с правительством, представителями фармацевтической индустрии, группами адвокатов пациентов [44].

Почечный биомаркер CLU — это белок, который экспрессируется в эпителии многих органов, в том числе почек, и вовлечен в процессы апоптоза и антиапоптоза. Более высокая чувствительность CLU

[5] Qualification Determination Letter. FDA; 2018. https://www.fda.gov/media/115635/download

Reviews: Qualification of Biomarker: clusterin (CLU), Cystatin-C (CysC), Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), and osteopontin (OPN). FDA; 2020. https://www.fda.gov/drugs/cder-biomarker-qualification-program/reviews-qualification-biomarker-clusterin-clu-cystatin-c-cysc-kidney-injury-molecule-1-kim-1-n

[6] Letter of support for drug-induced renal tubular injury Biomarker(s). EMA/715025/2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-support-drug-induced-renal-tubular-injury-biomarkers_en.pdf

по сравнению с креатинином как маркера для диагностики канальцевых повреждений почек была продемонстрирована в исследованиях с использованием цисплатина, ванкомицина, такролимуса и гентамицина. Установлено, что CLU наряду с KIM-1 является ранним биомаркером лекарственного поражения проксимальных канальцев почек [9, 45].

Почечный биомаркер CysC — низкомолекулярный негликозилированный белок, относится к ингибиторам лизосомальных протеиназ (ингибитор сериновой протеазы). CysC продуцируется с постоянной скоростью всеми ядросодержащими клетками организма, предохраняя его от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Небольшая молекулярная масса CysC и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют его способность свободно фильтроваться в почечных клубочках. Поэтому высокая концентрация CysC в крови ассоциируется со сниженной СКФ [16, 46]. В случаях умеренного снижения СКФ, происходящего в «слепой зоне креатинина» (creatinine blind area) в диапазоне от 90 до 60 мл/мин/1,73 м^2, уровень CysC дает более точное приближение к реальным значениям СКФ, чем уровень креатинина [12].

Динамика уровня CysC в сыворотке крови позволяет прогнозировать стадию и прогрессирование заболеваний почек, а также высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [10]. Важно отметить, что уровень CysC не зависит от массы тела и роста, мышечной массы, пола и этнической принадлежности [47, 48].

В 2019 г. сотрудниками клиники Mayo (США) был подготовлен систематический обзор информации баз данных PubMed®, Ovid MEDLINE®, Ovid EMBASE®, EBSCO, CINAHL и Scopus для обобщения имеющихся данных о взаимосвязи между уровнем сывороточного CysC, дозой ЛС, его фармакокинетическими параметрами (клиренс, концентрация ЛС в плазме крови), эффективностью и безопасностью применения у взрослых пациентов (18 лет и старше) [46]. В систематический обзор было включено 28 публикаций, в которых оценивались данные о применении 16 ЛП у 3455 пациентов. По результатам анализа был сделан вывод, что предполагаемая СКФ на основе измерения уровня CysC более точно отражает уровень концентрации и клиренса ЛС по сравнению с СКФ на основе измерения уровня креатинина. В пяти клинических исследованиях с участием 188 пациентов при изучении фармакокинетических параметров четырех антибиотиков группы бета-лактамов (цефепим, меропенем, пиперациллин/тазобактам и цефуроксим) также были получены противоречивые результаты при определении СКФ, основанном на определении уровня креатинина, по сравнению с определением СКФ, основанным на определении уровня CysC [46]. В этих работах не сообщалось о достижении целевой концентрации антибиотиков, эффективности терапии и токсичности ЛП, поэтому, по мнению авторов, необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [46].

Почечный биомаркер NGAL входит в семейство белков липокалина, экспрессируется и секретируется из клеток почечных канальцев в низких концентрациях. Результаты нескольких исследований показали, что NGAL продуцируется в почках после ишемического или нефротоксического поражения, и его уровень может возрастать в 25–1000 раз. NGAL может быть обнаружен в сыворотке крови пациентов с ОПП в течение 2 ч после повреждения почек, и уровень достигает максимума приблизительно через 6 ч. Пиковый уровень NGAL может сохраняться в течение пяти суток, после чего начинает снижаться [47]. По данным S. Khawaja с соавт., уровень NGAL в плазме позволяет диагностировать ОПП за 48 ч до постановки клинического диагноза, основанного на критериях RIFLE [48]. Существуют различные механизмы повышения уровня NGAL в моче и плазме. Повышение уровня NGAL в моче (uNGAL) во время ОПП, вероятно, связано с нарушением реабсорбции отфильтрованного NGAL проксимальным канальцем вместе с усилением локального синтеза дистальным нефроном. Имеются данные, что синтез NGAL эпителиальными клетками проксимальных канальцев поврежденной почки не является основным источником этого белка в плазме крови (pNGAL), поскольку наиболее существенный вклад в увеличение pNGAL происходит за счет повышенной экспрессии мРНК NGAL другими органами, главным образом печенью и легкими.

Относительный уровень NGAL в сыворотке крови у пациентов с ОПП коррелирует с тяжестью повреждения почек, а высокие уровни NGAL в моче ассоциированы с повышенным риском летального исхода [49]. Кроме того, результаты проведенных исследований показали, что концентрации NGAL в моче и сыворотке крови являются чувствительными, специфичными и высокопрогностичными маркерами ОПП после операции на сердце [50, 51].

Почечный биомаркер KIM-1 — трансмембранный гликопротеин 1 типа с внеклеточным иммуноглобулин-подобным доменом и молекулярной массой 38,7 кДа. В здоровой ткани почек KIM-1 не определяется. После ишемического или токсического повреждения уровень KIM-1 в моче повышается, и это позволяет отличить острый тубулярный нефрит от преренальной азотемии и хронической болезни почек (ХБП). Повышенные уровни KIM-1 в моче очень специфичны для дисфункции почек, поскольку KIM-1 экспрессируется только

в поврежденной почке [47, 52]. Предполагают, что KIM-1 является индикатором перехода ОПП в ХБП, так как его высокие уровни сохраняются во время прогрессирования ХБП [47, 48, 52]. Повышенные уровни KIM-1 в моче специфичны для токсического действия ЛС в течение 48 ч после воздействия цисплатина, гентамицина и циклоспорина, еще при отсутствии снижения СКФ [9].

Почечный биомаркер NAG — фермент с молекулярной массой более 130 кДа, продуцируемый клетками проксимальных канальцев. N-AG может быть определен в моче в очень небольших количествах у здоровых людей, повышение его уровня свидетельствует о повреждении канальцев, а высокий уровень коррелирует с неблагоприятным исходом [45].

Почечный биомаркер OPN — фосфорилированный гликопротеин, не является прогностическим и применяется как диагностический маркер в онкологии, диабетологии и при других патологиях [53].

В 2014 г. в США было одобрено применение тест-системы NephroCheck®, основанной на выявлении биомаркеров ареста клеточного цикла, для диагностики ОПП средней и тяжелой степени у пациентов старше 21 года в отделениях интенсивной терапии и реанимации [54]. Тест-система предназначена для определения в моче уровней таких биомаркеров, как инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста 7 (insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7) и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, TIMP-2). Эти биомаркеры позволяют прогнозировать развитие ОПП в течение первых 12 ч от начала тестирования, то есть от момента забора мочи.

До начала клинического применения тест-системы NephroCheck® было проведено 3 крупных клинических исследования (Sapphire, Opal, Topaz), целью которых было оценить прогностическую значимость, чувствительность и специфичность тестов для определения концентрации биомаркеров ОПП, в частности IGFBP7 и TIMP-2, а также провести валидацию тест-системы [55]. В исследованиях анализировали прогностическую ценность 340 почечных биомаркеров в гетерогенной популяции находившихся в критическом состоянии пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. Маркеры IGFBP7 и TIMP-2 продемонстрировали значительное преимущество в прогнозировании и стратификации риска развития ОПП (уровень статистической значимости $p<0{,}002$). По данным проведенных исследований, биомаркеры ареста клеточного цикла позволяли прогнозировать развитие тяжелого ОПП (2 и 3 стадии) с большей достоверностью, чем NGAL, KIM-1 или CysC — прогностическая ценность положительного результата составила 49%, отрицательного — 97% [55, 56].

Анализ данных литературы показал, что ни один новый биомаркер не является общепринятым для рутинного использования в клинической практике, хотя некоторые из них локально доступны для клинического применения (например, TIMP-2 и IGFBP7 — в США) [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день профилактика и диагностика ЛПП продолжают оставаться нерешенной медицинской проблемой. Клинические проявления ЛПП часто остаются незамеченными, особенно в условиях кратковременного воздействия ЛС, что затрудняет диагностику, оценку тяжести и долгосрочных последствий этого состояния. Распознавание ЛПП осложняется тем, что механизмы повреждения почек и период времени от начала воздействия варьируют в зависимости от применения конкретного ЛС.

Существует согласованное мнение, что для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛС, которые потенциально могут быть нефротоксичными, необходимо учитывать факторы риска развития ЛПП: особенности фармакокинетического и фармакогенетического профиля пациента, его возраст, пол, этническую принадлежность, коморбидные состояния и др. Поэтому персонализированный подход имеет первостепенное значение для эффективной профилактики, ранней диагностики и лечения ЛПП.

Изучение молекулярных механизмов почечного выведения показало, что ключевую роль в секреции многих ЛС и в механизмах развития их нефротоксичности играют почечные транспортеры, расположенные на эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев. Знание субстратов и потенциальных ингибиторов инфлюксных и эффлюксных транспортеров ЛС дает возможность прогнозировать на их уровне межлекарственное взаимодействие для предупреждения развития ЛПП.

В течение последнего десятилетия были изучены и оценены новые биомаркеры ОПП, в том числе связанные с воздействием ЛС, которые дополняют стандартные диагностические показатели ОПП: уровень креатинина в сыворотке крови и объем выделенной мочи. Установлено, что некоторые новые почечные биомаркеры являются более чувствительными к ранней диагностике ОПП по сравнению с уровнями креатинина и мочевины. Перспективным представляется применение биомаркеров ареста клеточного цикла (IGFBP7 и TIMP-2 — тест-система NephroCheck®), которые продемонстрировали значительное преимущество по прогнозированию и стратификации риска развития ОПП в трех крупномасштабных клинических исследованиях (например, в популяции детей).

Изучение новых биомаркеров ОПП является долгосрочной инвестицией, необходимой для успешного лечения ЛПП. Однако для рутинного клинического использования новых биомаркеров необходимы дальнейшие исследования применения потенциально нефротоксичных ЛС в популяциях пациентов с различными патологиями.

Вклад авторов. ***Е. А. Сокова*** — планирование дизайна статьи, поиск, обобщение и анализ данных литературы и нормативных документов, написание, редактирование, оформление рукописи; ***В. В. Архипов*** — анализ данных научной литературы, редактирование рукописи; ***И. А. Мазеркина*** — анализ данных научной литературы, написание подраздела рукописи «Молекулярные механизмы повреждения почек, индуцированного приемом ЛС»; ***О. В. Муслимова*** — анализ данных научной литературы, написание подраздела рукописи «Молекулярные механизмы повреждения почек, индуцированного приемом ЛС».

Authors' contributions. ***Elena A. Sokova***—elaboration of the paper structure, searching, summarising, and analysing scientific literature and regulatory documents, writing, editing, and formatting the paper; ***Vladimir V. Arkhipov***—analysis of scientific literature, editing of the paper; ***Irina A. Mazerkina***—analysis of scientific literature, writing of the part devoted to molecular mechanisms of drug induced kidney injury; ***Olga V. Muslimova***—analysis of scientific literature, writing of the part devoted to molecular mechanisms of drug induced kidney injury.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590047-6).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. AAAA-A18-118021590047-6).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):124. https://doi.org/10.1186/s12882-017-0536-3
2. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):1–138. https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1
3. Hoste EA, Bagshaw SM, Belloma R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411–23. https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7
4. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(4):217–30. https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.184
5. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):856–63. https://doi.org/10.2215/CJN.08110910
6. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *N Engl J Med.* 2017;376(1):11–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611391
7. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(8):1074–89. https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0973
8. Taber SS, Mueller BA. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin.* 2006;22(2):357–74. https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.02.003
9. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(Suppl 1):S82–90. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.82
10. Al-Naimi MS, Rasheed HA, Hussien NR, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Nephrotoxicity: role and significance of renal biomarkers in the early detection of acute renal injury. *J Adv Pharm Technol Res.* 2019;10(3):95–9. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_336_18
11. Lin J, Fernandez H, Shashaty MGS, Negoianu D, Testani JM, Berns JS, et al. False-positive rate of AKI using consensus creatinine-based criteria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(10):1723–31. https://doi.org/10.2215/CJN.02430315
12. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1677–85. https://doi.org/10.1681/ASN.2016101127
13. Вельков ВВ. Цистатин С и NGAL — маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба.* 2015;(2):38–43. [Velkov VV. Cystatin C and NGAL—the markers of preclinical renal dysfuction and subclinical acute kidney injury. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service.* 2015;(2):38–43 (In Russ.)] https://doi.org/10.17116/labs20154238-43
14. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, Ronco C. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(5):567–76. https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0776
15. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204–12. https://doi.org/10.1186/cc2872
16. Levey AS, Inker LA. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):405–19. https://doi.org/10.1002/cpt.729
17. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of acute kidney injury: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136–48. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021
18. Amoghimath S, Majagi SI. Drug induced kidney disease. *Open Acc J of Toxicol.* 2017;2(1):OAJT.MS.ID.555576.
19. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88(2):226–34. https://doi.org/10.1038/ki.2015.115
20. Можокина ГН, Самойлова АГ, Зангиева ЗА. Нефротоксические свойства противотуберкулезных препаратов. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(10):59–65. [Mozhokina GN, Samoylova AG, Zangieva ZA. Nephrotoxic characteristics of anti-tuberculosis drugs. *Tuberkulez i boleznilegkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2019;97(10):59–65 (In Russ.)] https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-59-65
21. Milanesi S, Verzola D, Cappadona F, Bonino B, Murugavel A, Pontremoli R, et al. Uric acid and angiotensin II additively promote inflammation and oxidative stress in human proximal

tubule cells by activation of toll-like receptor 4. *J Cell Physiol*. 2019;234(7):10868–76. https://doi.org/10.1002/jcp.27929

22. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBS. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):124–30. https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107
23. Sudjarwo SA, Eraiko K, Sudjarwo GW, Koerniasari. The potency of chitosan-*Pinus merkusii* extract nanoparticle as the antioxidant and anti-caspase 3 on lead acetate-induced nephrotoxicity in rat. *J Adv Pharm Technol Res*. 2019;10(1):27–32. https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_306_18
24. Qu Y, An F, Luo Y, Lu Y, Liu T, Zhao W, Lin B. Anephron model for study of drug-induced acute kidney injury and assessment of drug-induced nephrotoxicity. *Biomaterials*. 2018;155:41–53. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.11.010
25. Vormann MK, Gijzen L, Hutter S, Boot L, Nicolas A, van den Heuvel A, et al. Nephrotoxicity and kidney transport assessment on 3D perfused proximal tubules. *AAPS J*. 2018;20(5):90. https://doi.org/10.1208/s12248-018-0248-z
26. Frazier KS, Obert LA. Drug-induced glomerulonephritis: the spectre of biotherapeutic and antisense oligonucleotide immune activation in the kidney. *Toxicol Pathol*. 2018;46(8):904–17. https://doi.org/10.1177/0192623318789399
27. Pawar AT, Vyawahare NS. Anti-urolithiatic activity of standardized extract of *Biophytumsensitivum* against zinc disc implantation induced urolithiasis in rats. *J Adv Pharm Technol Res*. 2015;6(4):176–82. https://doi.org/10.4103/2231-4040.165017
28. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(2):300–17. https://doi.org/10.2215/CJN.00620117
29. Matsubara A, Oda S, Akai S, Tsuneyama K, Yokoi T. Establishment of a drug-induced rhabdomyolysis mouse model by coadministration of ciprofloxacin and atorvastatin. *Toxicol Lett*. 2018;291:184–93. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.04.016
30. Soo JYC, Jansen J, Masereeuw R, Little MH. Advances in predictive in vitro models of drug-induced nephrotoxicity. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):378–93. https://doi.org/10.1038/s41581-018-0003-9
31. Moss DM, Neary M, Owen A. The role of drug transporters in the kidney: lessons from tenofovir. *Front Pharmacol*. 2014;5:248. https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00248
32. Евтеев ВА, Муслимова ОВ, Мазеркина ИА, Бунятян НД, Ших ЕВ, Казаков РЕ. Транспортеры органических анионов и их влияние на токсичность β-лактамных антибиотиков. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(2):70–75. [Evteev VA, Muslimova OV, Mazerkina IA, Bunyatyan ND, Shikh EV, Kazakov RE. Organic anion transporters and their influence on the toxicity of β-lactam antibiotics. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2017;5(2):70–75 (In Russ.)]
33. Евтеев ВА, Казаков РЕ, Муслимова ОА, Демченкова ЕЮ. Фармакогенетика основных представителей транспортеров органических катионов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(2):78–85. [Evteev VA, Kazakov RE, Muslimova OA, Demchenkova EYu. Pharmacogenetics of organic cation transporters. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(2):78–85 (In Russ.)] https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-2-78-85
34. Hagos Y, Wolff NA. Assessment of the role of renal organic anion transporters in drug-induced nephrotoxicity. *Toxins*. 2010;2(8):2055–82. https://doi.org/10.3390/toxins2082055
35. Hulot JS, Villard E, Maguy A, Morel V, Mir L, Tostivint I, et al. A mutation in the drug transporter gene *ABCC2* associated with impaired methotrexate elimination. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(5):277–85. https://doi.org/10.1097/01213011-200505000-00002
36. Li Q, Guo D, Dong Z, Zhang W, Zhang L, Huang SM, et al. Ondansetron can enhance cisplatin-induced nephrotoxicity via inhibition of multiple toxin and extrusion proteins (MATEs). *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;273(1):100–9. https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.08.024
37. Jung KY, Takeda M, Shimoda M, Narikawa S, Tojo A, Kim DK, et al. Involvement of rat organic anion transporter 3 (rOAT3) in cephaloridine-induced nephrotoxicity: in comparison with rOAT1. *Life Sci*. 2002;70(16):1861–74. https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01500-x
38. Hu S, Leblanc AF, Gibson AA, Hong KW, Kim JY, Janke LJ, et al. Identification of OAT1/OAT3 as contributors to cisplatin toxicity. *Clin Transl Sci*. 2017;10(5):412–20. https://doi.org/10.1111/cts.12480
39. Guo D, Yang H, Li Q, Bae HJ, Obianom O, Zeng S, et al. Selective inhibition on organic cation transporters by carvedilol protects mice from cisplatin-induced nephrotoxicity. *Pharm Res*. 2018;35(11):204. https://doi.org/10.1007/s11095-018-2486-2
40. Huo X, Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X, et al. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity *via* inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(5):986–96. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.02.005
41. Perazella MA. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(12):1897–908. https://doi.org/10.2215/CJN.00150118
42. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvalle C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between *ABCC2* gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis*. 2006;194(11):1481–91. https://doi.org/10.1086/508546
43. Fuchs TC, Hewitt P. Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know. *Biomark Med*. 2011;5(6):763–79. https://doi.org/10.2217/bmm.11.86
44. Gerlach CV, Derzi M, Ramaiah SK, Vaidya VS. Industry perspective on biomarker development and qualification. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(1):27–31. https://doi.org/10.1002/cpt.919
45. Schomaker S, Ramaiah S, Khan N, Burkhardt J. Safety biomarker applications in drug development. *J Toxicol Sci*. 2019;44(4):225–35. https://doi.org/10.2131/jts.44.225
46. Barreto EF, Rule AD, Murad MH, Kashani KB, Lieske JC, Erwin PJ, et al. Prediction of the renal elimination of drugs with cystatin C vs creatinine: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(3):500–14. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.002
47. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):147–55. https://doi.org/10.2215/CJN.12191213
48. Khawaja S, Jafri L, Siddiqui I, Hashmi M, Ghani F. The utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. *Biomark Res*. 2019;7:4. https://doi.org/10.1186/s40364-019-0155-1
49. Antonucci E, Lippi G, Ticinesi A, Pigna F, Guida L, Morelli I, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI). *Acta Biomed*. 2014;85(3):289–94. https://doi.org/10.2217/bmm.10.12
50. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt 3):335–51. https://doi.org/10.1177/0004563214521795
51. Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(9):909–23. https://doi.org/10.1042/cs20171592
52. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Costea CF, Ciocoiu M, Carauleanu A, et al. The predictive role of the biomarker kidney molecule-1 (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5238. https://doi.org/10.3390/ijms20205238
53. Castello LM, Baldrighi M, Molinari L, Salmi L, Cantaluppi V, Vaschetto R, et al. The role of osteopontin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis and septic shock. *Cells*. 2019;8(2):174. https://doi.org/10.3390/cells8020174
54. Hoste EAJ, McCullough PA, Kashani K, Chawla LS, Joannidis M, Shaw AD, et al. Derivation and validation of cutoffs for clinical

use of cell cycle arrest biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(11):2054–61. https://doi.org/10.1093/ndt/gfu292

55. Fan W, Ankawi G, Zhang J, Digvijay K, Giavarina D, Yin Y, Ronco C. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(5):567–76. https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0776
56. Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, Al-Khafaji A, Davison DL, Demuth GE, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):932–9. https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0077OC

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент. *Elena A. Sokova,* Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-6389-2099

Архипов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент. *Vladimir V. Arkhipov,* Dr. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-1441-3418

Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina,* Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-3733-6822

Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук. *Olga V. Muslimova,* Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-1009-9609

Статья поступила 07.05.2020
После доработки 29.07.2020
Принята к печати 10.09.2020

Article was received 7 May 2020
Revised 29 Jule 2020
Accepted for publication 10 September 2020