

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ/INTERNAL DISEASES

DOI: <https://doi.org/10.62993/CMED.2025.5.1>**ПРОЭНКЕФАЛИН (PENK) КАК НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ БИОМАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

Обзор

**Быкова Д.Д.<sup>1</sup>, Тарактеев А.С.<sup>2,\*</sup>, Михайлов А.А.<sup>3</sup>, Иванов А.А.<sup>4</sup>**<sup>1</sup>ORCID : 0009-0009-7450-6411;<sup>2</sup>ORCID : 0009-0006-4294-1839;<sup>3</sup>ORCID : 0000-0001-5656-2764;<sup>4</sup>ORCID : 0000-0003-1009-6096;<sup>1,2,3,4</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (anton.tarakhteev[at]mail.ru)

**Аннотация**

Статья посвящена потенциальной возможности внедрения проэнкефалина (PENK) — одного из суррогатов системы энкефалина, в качестве маркера повреждения почек, более точно определяющего развитие сердечной недостаточности. Проэнкефалин представляет собой пептид, образующийся в результате расщепления препроэнкефалина А — основного предшественника системы энкефалинов. Энкефалины являются эндогенными опиоидами, преимущественно воздействующими на дельта-опиоидные рецепторы, которые значительно представлены в почках. Их связь с фильтрующей функцией последних до конца не изучена, однако предполагается возможная регуляторная роль посредством индуцирования диуреза и натрийуреза через агонизм рецепторов или ингибирования антидиуретического гормона. Проэнкефалин, имеющий длительный период полувыведения и фильтрующийся исключительно в почках, может стать селективным маркером повреждения последних, поскольку на его содержание в плазме крови не влияет ни пол, ни возраст, ни внешние факторы. В статье суммированы основные химические и физиологические характеристики данного пептида, освещены основные точки его приложения, механизмы регуляции содержания и его применение в клинической медицине в качестве биологического маркера нарушения функции почек и развития сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** проэнкефалин, острое повреждение почек, сердечная недостаточность, система энкефалина.

**PROENKEPHALIN (PENK) AS A NEW PROMISING BIOMARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY AND RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS**

Review article

**Bikova D.D.<sup>1</sup>, Tarakhteev A.S.<sup>2,\*</sup>, Mikhailov A.A.<sup>3</sup>, Ivanov A.A.<sup>4</sup>**<sup>1</sup>ORCID : 0009-0009-7450-6411;<sup>2</sup>ORCID : 0009-0006-4294-1839;<sup>3</sup>ORCID : 0000-0001-5656-2764;<sup>4</sup>ORCID : 0000-0003-1009-6096;<sup>1,2,3,4</sup> Military Medical Academy S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russian Federation

\* Corresponding author (anton.tarakhteev[at]mail.ru)

**Abstract**

The article is dedicated to the potential introduction of proenkephalin (PENK), one of the surrogates of the enkephaline system, as a marker of kidney damage, more accurately determining the development of heart failure. Proenkephalin is a peptide formed by cleavage of preproenkephalin A, the major precursor of the enkephaline system. Enkephalins are endogenous opioids preferentially acting on delta-opioid receptors, which are significantly presented in the kidney. Their relationship to the filtering function of the latter is not entirely understood, but a possible regulatory role through induction of diuresis and natriuresis via receptor agonism or inhibition of antidiuretic hormone has been suggested. Proenkephalin, which has a long half-life and is filtered exclusively in the kidneys, may be a selective marker of damage to the latter, since its plasma content is not affected by sex, age, or external factors. The paper summarises the main chemical and physiological characteristics of this peptide, highlights the main points of its application, mechanisms of its content regulation, and its application in clinical medicine as a biological marker of renal dysfunction and heart failure development.

**Keywords:** proenkephalin, acute kidney injury, heart failure, enkephaline system.

**Введение**

Острое повреждение почек (ОПП) — это жизнеугрожающее состояние, которое может быть выявлено с помощью маркеров функции почек (сывороточного креатинина и диуреза), продолжительностью до 7 дней, оно относится к группе острых заболеваний почек [1]. Оценка повреждения непосредственно почек, невозможна с помощью существующих технологий, поэтому с данной целью используется исключительно биопсия; следовательно, многочисленные биомаркеры мочи выступают лишь в роли индикаторов повреждения клубочкового или канальцевого аппарата.

К факторам риска развития ОПП следует отнести следующие: экологические, в частности, неадекватные системы водоснабжения и канализации, социально-экономические и / или культурные факторы — недостаточный контроль

инфекционных заболеваний, низкий уровень развития системы здравоохранения, а также факторы, связанные с процессом оказания медицинской помощи, острым воздействием и самими пациентами, которые могут быть модифицируемыми, например, анемия, гипоксия, уменьшение объема жидкости, гипотензия, и использование нефротоксических препаратов, и немодифицируемыми, такими как хронические заболевания сердца, почек, печени, диабет или патология желудочно-кишечного тракта, сепсис и тяжелые инфекции. К более редким причинам относится генетическая предрасположенность к миоглобинурии, гемоглобинурии и мочекаменной болезни [2]. Необходимо отметить, что важными факторами риска ОПП остаются пожилой возраст, острые инфекции, тяжелые травмы, малярия, сепсис, гиповолемия, ранее имевшаяся хроническая болезнь почек, острая полиорганная недостаточность, задержка функции трансплантата после трансплантации почки, обширные операции (в том числе кардиохирургические), применение нефротоксических препаратов в условиях пребывания в отделении интенсивной терапии, оппортунистические инфекции, аутоиммунные патологии, химиотерапия лейкемии или рака, эмболия кристаллов холестерина и обструкция мочевыводящих путей. Во всех странах мира COVID-19 также считается фактором риска ОПП [3].

Инфекция SARS-CoV-2 способна вызывать полиорганную дисфункцию в результате различных патологических процессов. Патфизиологические механизмы развития ОПП при COVID-19 остаются не до конца изученными. Повреждение почек может возникать в результате вовлечения вируса SARS-CoV-2 в ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), при развитии цитокинового шторма, прямого цитотоксического действия вируса, ишемии, цепной легочно-почечной патогенетической реакции, гиперкоагуляции, рабдомиолиза [4].

Клеточным рецептором для SARS-CoV-2 является ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ-2) [5]. Однако, помимо АПФ-2, рецептором для вируса является апикальный белок проксимального канальца нефрона — Kidney injury molecule (KIM-1) [6]. KIM-1, мембранный гликопротеин, экспрессируется многими клетками, в том числе, клетками канальцевого эпителия почек, в ответ на повреждающий фактор, например гипоксию, откуда может попадать в кровь, отщепляясь от внеклеточного домена металлопротеиназами. Рецептор KIM-1 также способен связывать частицы вируса, «блокируя» проникновение SARS-CoV-2 в клетку и препятствуя его дальнейшему распространению.

Примерно у половины пациентов с ОПП 1 стадии при биопсии почки выявляются высокие показатели биомаркеров и гистологические аномалии, в то же время у большинства пациентов с ОПП 3 стадии — и то, и другое [7]. К основным функциональным биомаркерам относятся уровень креатинина в сыворотке крови и диурез, однако они имеют некоторые ограничения. Использование диуретиков и гиповолемия ограничивают специфичность фактора диуреза. Однако уровень креатинина в сыворотке крови повышается только при условии потери не менее половины функционирующих нефронов, в ранее здоровых почках он имеет низкую чувствительность. У пациентов с исходно низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) незначительные изменения функции почек уже могут достигать порога повышения сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл, то есть ОПП. Кроме того, на уровень сывороточного креатинина оказывают влияние состояние обмена, мышечная масса, метаболизм, питание и приём таких лекарств как цефалоспорины, фибраты и триметоприм [8]. Креатинин имеет длительный период полураспада и активно секретируется в почечных канальцах, это обуславливает тот факт, что его концентрация увеличивается намного позднее, чем снижается СКФ. Таким образом, обнаружение снижения функций почек имеет значительные задержки. Определение количества мочи в подгузниках недостоверно отражает функцию почек, а использование мочевых катетеров для мониторинга приводит к развитию инфекционных осложнений. В случае олигурии объём мочи не всегда указывает на нарушение функции почек, так как в большинстве случаев олигурия отсутствует (от 25% до 80%) [9]. Рассмотренные ограничения оценки нормальной работы почек подчеркивают необходимость поиска новых более чувствительных биомаркеров.

### **Почки, опиоидные рецепторы и энкефалины**

Энкефалины представляют собой эндогенные опиоиды, действующие преимущественно на дельта опиоидные рецепторы. Необходимо отметить, что наибольшая плотность последних обнаруживается именно в почках. Точная функция энкефалинов в органах выделительной системы до конца не изучена, но предполагается, что они играют роль в регуляции функций и индукции диуреза через рецепторный агонизм или ингибирование антидиуретического гормона. Молекула-предшественник всех энкефалинов, препроэнкефалин А, при ресщеплении даёт PЕНК и несколько биологически активных представителей рассматриваемого семейства, в частности, мет-энкефалин и лей-энкефалин. PЕНК имеет длительный период полураспада и на его количество в периферической крови не влияют внешние факторы, кроме того, рассматриваемый суррогат энкефалинов фильтруется исключительно в клубочках и не связывается с белками плазмы, все перечисленные факты позволяют рассматривать PЕНК как потенциальный маркер нарушений функций почек [10].

По сравнению с классическими методами измерения СКФ, основанными на определении концентрации креатинина, концентрация PЕНК в крови является более селективным маркером, отражающим состояние почек. При обследовании пациентов, находящихся в состоянии септического шока, было выявлено, что концентрация PЕНК тесно коррелирует со СКФ, измеренной с использованием золотого стандарта плазменного клиренса иогексола (mGFR) ( $R_2 = 0,90$ ,  $p < 0,0001$ ) [11]. Также отмечалась значительная вариабельность в оценке СКФ на основе креатинина, при этом расчетный показатель превышал истинную скорость на  $31 \pm 35\%$  (95% пределы согласия: от -37 до 100%) и СКФЕСС на  $37 \pm 49\%$  (95% пределы согласия: от -59 до 133%). В исследовании с участием потенциальных доноров и реципиентов почек, доноров после операции, пациентов с хронической болезнью почек и доноров других органов ( $n = 1,191$ ) PЕНК коррелировал с СКФ, измеренной с использованием клиренса иоталамата ( $\beta = -0,77$ ,  $p < 0,0001$ ) [12]. Таким образом, тесная корреляция концентрации PЕНК в плазме крови с mGFR отражает тот факт, что PЕНК следует рассматривать как более специфичный и перспективный маркер по сравнению с имеющимися в настоящее время. Также следует отметить, что повышение концентрации исследуемого фактора в плазме предшествует повышению концентрации креатинина, данный феномен позволяет отметить пользу PЕНК для определения состояния функции

почек у пациентов, находящихся в критических состояниях, у которых функция почек быстро меняется. Однако следует отметить, что некоторые патологические ситуации могут активировать сигнальную функцию энкефалинов, опосредованную их повышенной выработкой.

Необходимо отметить, что механизм тесной корреляции развития ОПП и концентрацией PENC, вероятно, связан со значительным количеством опиоидных рецепторов в почках и сигнальной функцией энкефалинов на развитие ОПП.

### **Проэнкефалины в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений**

Влияние опиоидов на работу сердечной мышцы недостаточно изучено, в литературе в экспериментальных моделях отмечен кратковременный преходящий кардиодепрессивный эффект. При гипертрофии миокарда активируется сердечная опиоидная система, что носит компенсаторный и адаптивный характер, поскольку при перегрузке давлением и стимуляции адренергического сигнального пути наблюдается увеличение выработки опиоидов. При исследовании пациентов с сердечной недостаточностью (СН) был выявлен повышенный уровень PENC, который коррелировал с тяжестью СН и неблагоприятными клиническими результатами [13]. У пациентов с острой СН уровень PENC был выше, чем у больных хронической СН. Однако это не принесло дополнительной прогностической информации, что свидетельствует об отсутствии чувствительности данного маркера к изменениям у отдельных пациентов и их реакции на терапию. В некоторых экспериментальных исследованиях был выявлен отрицательный эффект агонистов опиоидных рецепторов, опосредованный ухудшением постишемической систолической и диастолической дисфункции [14].

В экспериментальных моделях гипертонии действие опиоидных агонистов приводило к снижению артериального давления (АД) и уменьшению частоты сердечных сокращений, а затем — к повышению АД и гипертрофии миокарда [15]. Таким образом, использование повышения уровня энкефалинов как маркера сердечной недостаточности не является достаточным для выявления причинно-следственных связей и оправдания его характеристики как информативного биологического маркера [16].

Прогностические возможности использования PENC в кардиологии были подчеркнуты его связью с клиническими исходами пациентов с сердечной патологией: смертность и органная недостаточность. Исследования показывают, что более высокие уровни PENC в значительной степени связаны с развитием инфаркта миокарда и летального исхода, при этом определен уровень биомаркера, который потенциально может использоваться для эффективного выявления пациентов с низким и высоким риском.

В ходе исследования было обнаружено, что увеличение уровня PENC было в значительной степени связано с такими факторами, как расчетная скорость клубочковой фильтрации, индекс подвижности стенки левого желудочка и индивидуальными показателями: пол и возраст [17]. Многомерные регрессионные модели Кокса показали, что уровни PENC являются независимыми предикторами основных осложнений: летального исхода, острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда. В частности, при каждом увеличении дозы PENC на единицу коэффициент риска смерти и/или острого инфаркта миокарда составлял 1,76 (95% доверительный интервал: от 1,34 до 2,30), что показывает диагностический потенциал этого маркера при стратификации риска [18].

В зарубежных исследованиях были определены конкретные пороговые значения PENC, которые эффективно определяют категории риска сердечно-сосудистых осложнений для пациентов. Уровни ниже 48,3 пмоль/л были у пациентов с низким риском, в то время как уровни, превышающие 91 пмоль/л, указывали на пациентов с высоким риском [19]. Эта способность к стратификации может улучшить процесс принятия клинических решений и стратегии ведения пациентов, подвергающихся кардиологическому лечению.

Интеграция PENC с устоявшимися моделями риска, такими как EuroSCORE II, продемонстрировала многообещающую эффективность в улучшении прогнозирования клинических исходов у кардиологических пациентов. Например, добавление панелей биомаркеров, включая PENC, может улучшить выявление пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которым может помочь таргетная терапия. Напротив, попытки дополнить существующие модели риска с помощью натрийуретических пептидов также дали различные результаты, подчеркивая необходимость разработки комплексных и хорошо обоснованных стратегий определения биомаркеров, которые могли бы объяснить многогранную природу сердечной патологии [20].

### **Заключение**

Исследования включения PENC в устоявшиеся клинические модели диагностического подхода продемонстрировали многообещающую способность к повышению точности прогнозирования риска клинических осложнений. Например, добавление PENC к шкале GRACE значительно улучшило классификацию пациентов, что привело к общему улучшению без учета категории на 21,9 (95% доверительный интервал: от 4,5 до 39,4;  $p < 0,014$ ) [21].

Исследование количественного показателя PENC у лиц, имеющих ранние признаки почечной дисфункции, может позволить своевременно корректировать лечебно-диагностические мероприятия в группах риска, включая тех, кто проходит лечение кардиологического профиля. Современные данные свидетельствуют о том, что пациенты с повышенным уровнем PENC имеют повышенный риск развития тяжелых осложнений, что подчеркивает его эффективность для ранней стратификации риска [22]. Это говорит о том, что PENC может дополнить традиционные системы оценки рисков, что приведет к улучшению результатов лечения пациентов за счет комплексного терапевтического подхода.

Несмотря на эти обнадеживающие результаты, внедрение PENC в клиническую практику сопряжено с определенными трудностями. Небольшие размеры выборок в некоторых исследованиях и вариабельность чувствительности биомаркеров затрудняют разработку универсально применимых клинических рекомендаций [23]. Будущие исследовательские работы должны быть сосредоточены на более крупных многоцентровых исследованиях,

подтверждающих данные результаты и определяющих оптимальное использование PENK в сочетании с другими биомаркерами и клиническими параметрами для лечения и диагностики ОПП и СН.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Неймарк М.И. Факторы риска, критерии и биомаркеры острого повреждения почек в периоперационном периоде. / М.И. Неймарк, А.А. Буренкин, С.А. Ельчанинова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2023. — № 20. — С. 67–75. — DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-67-75
2. Kellum J.A. Acute kidney injury. / J.A. Kellum, P. Romagnani, G. Ashuntantang // Nature Reviews disease primers. — 2021. — № 7. — P. 52. — DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z
3. Выхристенко Л.Р. Поражение почек при инфекции COVID-19 / Л.Р. Выхристенко, А.И. Счастливленко, Л.И. Бондарева // Вестник МГУ. — 2021. — № 1.
4. Gupta S. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. / S. Gupta // The Journal of the American Society of Nephrology. — 2021. — № 32. — P. 161–176. — DOI: 10.1681/ASN.2020060897
5. Башкинов Р.А. Влияние метаболических нарушений на формирование патологии почек. / Р.А. Башкинов, Т.И. Батлук, Е.С. Мельников // Южно-Российский журнал терапевтической практики. — 2022. — № 3. — С. 3–18. — DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18
6. Кармакова Т.А. Молекула повреждения почек 1(KIM-1):многофункциональный гликопротеин и биологический маркер (обзор)/ Т.А. Кармакова, Н.С. Сергеева, К.Ю. Кануков // Современные технологии в медицине. — 2021. — № 13. — С. 64–80. — DOI: 10.17691/stm2021.13.3.08
7. Казаченко А.В. Современные маркеры определения функциональной способности почек в урологической практике.. / А.В. Казаченко, Д.А. Войтко, М.Ю. Просянных // Экспериментальная и клиническая урология. — 2023. — № 16. — С. 174–187. — DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187
8. Каюков И.Г. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (Обзор литературы и собственные данные). / И.Г. Каюков, О.В. Галкина, Е.И. Тимшина // Нефрология. — 2020. — № 24. — С. 21-36. — DOI: 10.36485/1561-62742020-24-4-21-36
9. Смирнов А.В. Острое повреждение почек. Часть I.. / А.В. Смирнов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. — 2020. — № 24. — С. 67–95. — DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
10. Khorashadi M. Proenkephalin: A New Biomarker for Glomerular Filtration Rate and Acute Kidney Injury. / M. Khorashadi, R. Beunders, P. Pickkers // Nephron. — 2020. — № 144. — P. 655–661. — DOI: 10.1159/000509352
11. Beunders R. Proenkephalin Compared to Conventional Methods to Assess Kidney Function in Critically Ill Sepsis Patients / R. Beunders, R. Groenendaal, G.P. Leijte // Shock. — 2020. — № 54. — P. 308–314. — DOI: 10.1097/SHK.0000000000001510.
12. Туровец М.И. Прогнозирование индивидуального риска острого повреждения почек при ургентной абдоминальной хирургической патологии. / М.И. Туровец, Ю.И. Веденин, Д.А. Казанцев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2025. — № 22. — С. 24–31. — DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-1-24-31
13. Meijers W.C. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA). / W.C. Meijers, A. Bayes-Genis, A. Mebazaa // European Society of Cardiology. — 2021. — № 23. — P. 1610–1632. — DOI: 10.1002/ehf.2346
14. Ласукова Т.В. Влияние агониста  $\mu$ -опиоидного рецептора дамго на сократимость сердца и некротическое повреждение кардиомиоцитов во время ишемии и реперфузии изолированного сердца крысы. / Т.В. Ласукова, Л.Н. Маслов, А.С. Горбунов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2015. — № 159. — С. 722–725. — DOI: 10.1007/s10517-015-3058-7
15. Lear W. ACE inhibitors and cardiac ACE mRNA in volume overload-induced cardiac hypertrophy. / W. Lear, M. Ruzicka, F.N. Leenen // The American Journal of Physiology. — 1997. — № 273. — DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.2.H641
16. Кожевникова М.В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. / М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков // Кардиология. — 2021. — № 61. — С. 4–16. — DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1530
17. Чаулин А.М. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. / А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. — 2020. — № 25. — DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140
18. Wang Y. A nonlinear relationship between systemic inflammation response index and short-term mortality in patients with acute myocardial infarction: a retrospective study from MIMIC-IV. / Y. Wang, H. Chen // Frontiers in Cardiovascular Medicine. — 2023. — № 10. — DOI: 10.3389/fcvm.2023.1208171
19. Anderson J.L. An ACCF/AHA-focused update is included in the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: American College of Cardiology Task Force Report/American Heart Association Guidelines for Practice. / J.L. Anderson, C.D. Adams, E.M. Antman // Journal of the American College of Cardiology. — 2013. — № 61. — P. 179–347.

20. Драпкина О.М. Прогностическое значение мозгового натрийуретического пептида для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. / О.М. Драпкина, О.Н. Джиоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2020. — № 19. — С. 253–258. — DOI: 10.15829/1728880020202558
21. Зыков М.В. Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом. / М.В. Зыков, Н.В. Дьяченко, Р.М. Велиева // Терапевтический архив. — 2022. — № 94. — С. 816–821. — DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201742
22. Siranart N. Proenkephalin as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. / N. Siranart, K. Laohasurayotin, T. Phanthong // Int. J. Mol. Sci. — 2023. — № 24. — P. 48–87. — DOI: 10.3390/ijms24054887
23. Oh T.J. Identification and validation of methylated *PENK* gene for early detection of bladder cancer using urine DNA. / T.J. Oh, E. Lim, B.R. Bang // *BMC Cancer*. — 2022. — № 22. — P. 11–95. — DOI: 10.1186/s12885-022-10275-2

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Nejmark M.I. Faktory' riska, kriterii i biomarkery' ostrogo povrezhdeniya pochek v perioperacionnom periode [Risk factors, criteria and biomarkers of acute kidney injury in the perioperative period]. / M.I. Nejmark, A.A. Burenkin, S.A. El'chaninova // Messenger of anesthesiology and resuscitation. — 2023. — № 20. — P. 67–75. — DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-5-67-75 [in Russian]
2. Kellum J.A. Acute kidney injury. / J.A. Kellum, P. Romagnani, G. Ashuntantang // Nature Reviews disease primers. — 2021. — № 7. — P. 52. — DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z
3. Vikhristenko L.R. Porazhenie pochek pri infekcii COVID-19 [Kidney damage in COVID-19 infection] / L.R. Vikhristenko, A.I. Schastlivenko, L.I. Bondareva // Vestnik MGU [Moscow State University Bulletin]. — 2021. — № 1. [in Russian]
4. Gupta S. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. / S. Gupta // The Journal of the American Society of Nephrology. — 2021. — № 32. — P. 161–176. — DOI: 10.1681/ASN.2020060897
5. Bashkinov R.A. Vliyanie metabolicheskix narushenij na formirovanie patologii pochek [The influence of metabolic disorders on the development of kidney pathology]. / R.A. Bashkinov, T.I. Batluk, E.S. Mel'nikov // South-Russian Journal of Therapeutic Practice. — 2022. — № 3. — P. 3–18. — DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18 [in Russian]
6. Karmakova T.A. Molekula povrezhdeniya pochek 1 (KIM-1): mnogofunkcional'nyj glikoprotein i biologicheskij marker (obzor) [Kidney injury molecule 1(KIM-1): a multifunctional glycoprotein and a biological marker (review)] / T.A. Karmakova, N.S. Sergeeva, K.Yu. Kanukoev // Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern technologies in medicine]. — 2021. — № 13. — P. 64–80. — DOI: 10.17691/stm2021.13.3.08 [in Russian]
7. Kazachenko A.V. Sovremennyye markery' opredeleniya funkcional'noj sposobnosti pochek v urologicheskoy praktike. [Modern markers for determining the functional ability of the kidneys in urological practice.]. / A.V. Kazachenko, D.A. Vojtko, M.Yu. Prosyannikov // Experimental and clinical urology. — 2023. — № 16. — P. 174–187. — DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-1-174-187 [in Russian]
8. Kayukov I.G. Kreatinin v sovremennoj ocenke funkcional'nogo sostoyaniya pochek (Obzor literatury' i sobstvenny'e dannyye) [Creatinine in modern assessment of the functional state of the kidneys (Literature review and own data)]. / I.G. Kayukov, O.V. Galkina, E.I. Timshina // Nephrology. — 2020. — № 24. — P. 21-36. — DOI: 10.36485/1561-62742020-24-4-21-36 [in Russian]
9. Smirnov A.V. Ostroe povrezhdenie pochek. Chast' I. [Acute kidney injury. Part I.]. / A.V. Smirnov, A.Sh. Rumyancev // Nephrology. — 2020. — № 24. — P. 67–95. — DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95 [in Russian]
10. Khorashadi M. Proenkephalin: A New Biomarker for Glomerular Filtration Rate and Acute Kidney Injury. / M. Khorashadi, R. Beunders, P. Pickkers // Nephron. — 2020. — № 144. — P. 655–661. — DOI: 10.1159/000509352
11. Beunders R. Proenkephalin Compared to Conventional Methods to Assess Kidney Function in Critically Ill Sepsis Patients / R. Beunders, R. Groenendael, G.P. Leijte // Shock. — 2020. — № 54. — P. 308–314. — DOI: 10.1097/SHK.0000000000001510.
12. Turovecz M.I. Prognozirovaniye individual'nogo riska ostrogo povrezhdeniya pochek pri urgentnoj abdominal'noj xirurgicheskoy patologii [Prediction of individual risk of acute kidney injury in urgent abdominal surgical pathology]. / M.I. Turovecz, Yu.I. Vedenin, D.A. Kazancev // BULLETIN OF ANESTHESIOLOGY AND RESUSCITATION. — 2025. — № 22. — P. 24–31. — DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-1-24-31 [in Russian]
13. Meijers W.C. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA). / W.C. Meijers, A. Bayes-Genis, A. Mebazaa // European Society of Cardiology. — 2021. — № 23. — P. 1610–1632. — DOI: 10.1002/ejhf.2346
14. Lasukova T.V. Vliyanie agonista  $\mu$ -opioidnogo receptora damgo na sokratimost' serdca i nekroticheskoe povrezhdenie kardiomiocitov vo vremya ishemii i reperfuzii izolirovannogo serdca kry'sy' [Effect of the  $\mu$ -opioid receptor agonist damgo on cardiac contractility and necrotic injury of cardiomyocytes during ischemia and reperfusion of isolated rat hearts]. / T.V. Lasukova, L.N. Maslov, A.S. Gorbunov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — 2015. — № 159. — P. 722–725. — DOI: 10.1007/s10517-015-3058-7 [in Russian]
15. Lear W. ACE inhibitors and cardiac ACE mRNA in volume overload-induced cardiac hypertrophy. / W. Lear, M. Ruzicka, F.N. Leenen // The American Journal of Physiology. — 1997. — № 273. — DOI: 10.1152/ajpheart.1997.273.2.H641
16. Kozhevnikova M.V. Biomarkery' serdechnoj nedostatochnosti: nastoyashchee i budushchee [Biomarkers in Heart Failure: Current and Future]. / M.V. Kozhevnikova, Yu.N. Belenkov // Cardiology. — 2021. — № 61. — P. 4–16. — DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1530 [in Russian]

17. Chaulin A.M. Povy'shenie natrijureticheskix peptidov, ne associirovannoe s serdechnoj nedostatochnost'yu [Elevated natriuretic peptides not associated with heart failure]. / A.M. Chaulin, D.V. Duplyakov // Russian Journal of Cardiology. — 2020. — № 25. — DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140 [in Russian]
18. Wang Y. A nonlinear relationship between systemic inflammation response index and short-term mortality in patients with acute myocardial infarction: a retrospective study from MIMIC-IV. / Y. Wang, H. Chen // Frontiers in Cardiovascular Medicine. — 2023. — 10. — DOI: 10.3389/fcvm.2023.1208171
19. Anderson J.L. An ACCF/AHA-focused update is included in the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: American College of Cardiology Task Force Report/American Heart Association Guidelines for Practice. / J.L. Anderson, C.D. Adams, E.M. Antman // Journal of the American College of Cardiology. — 2013. — № 61. — P. 179–347.
20. Drapkina O.M. Prognosticheskoe znachenie mozgovogo natrijureticheskogo peptida dlya ocenki riska serdechno-sosudisty'x oslozhnenij pri vneserdechny'x xirurgicheskix vmeshatel'stvax [Prognostic value of brain natriuretic peptide for assessing the risk of cardiovascular complications in extracardial surgery]. / O.M. Drapkina, O.N. Dzhioeva // Cardiovascular therapy and prevention. — 2020. — № 19. — P. 253–258. — DOI: 10.15829/1728880020202558 [in Russian]
21. Zy'kov M.V. Vozmozhnosti sovmestnogo ispol'zovaniya shkaly' GRACE i razlichny'x indeksov komorbidnosti dlya povy'sheniya e'ffektivnosti ocenki riska gospital'noj letal'nosti u bol'ny'x s ostrym koronarnym sindromom [Sharing opportunities GRACE scales and various comorbidity indices to improve the effectiveness of assessing the risk of hospital mortality in patients with acute coronary syndrome]. / M.V. Zy'kov, N.V. D'yachenko, R.M. Velieva // Therapeutic Archive. — 2022. — № 94. — P. 816–821. — DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201742 [in Russian]
22. Siranart N. Proenkephalin as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. / N. Siranart, K. Laohasurayotin, T. Phanthong // Int. J. Mol. Sci. — 2023. — № 24. — P. 48–87. — DOI: 10.3390/ijms24054887
23. Oh T.J. Identification and validation of methylated *PENK* gene for early detection of bladder cancer using urine DNA. / T.J. Oh, E. Lim, B.R. Bang // *BMC Cancer*. — 2022. — № 22. — P. 11–95. — DOI: 10.1186/s12885-022-10275-2