

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«31» октября 2023 г. (протокол № 5)

Методические рекомендации
«Применение изученных маркеров нефротоксичности антибактериальных
препаратов при лечении внебольничных инфекций нижних дыхательных
путей»

г. Москва 2023

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Ответственный исполнитель

Ведущий аналитик научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок, канд. фарм. наук

Е.Ю. Демченкова

Исполнители:

Заместитель начальника научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок, д-р мед. наук, проф.

М.В. Журавлева

Начальник Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.

Р.Н. Аляутдин

Главный эксперт Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Т.М. Букатина

Главный эксперт Управления экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Е.В. Шубникова

Старший аналитик научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок

В.А. Евтеев

Ведущий научный сотрудник отдела научно-методического обеспечения экспертизы ЛС и интеллектуальной собственности Института исследований и разработок, канд. фарм. наук

А.А. Таубэ

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	195
ВВЕДЕНИЕ	196
1 Виды маркеров	198
2 Выбор маркеров нефротоксичности	201
3 Критерии выбора перспективных маркеров острого повреждения почек	209
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	210
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	214
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 Выбор маркеров нефротоксичности в зависимости от применяемого лекарственного средства	221

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГТПП	– гамма-глутамилтранспептидаза
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛС	– лекарственное средство
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
НПВП	– нестероидный противовоспалительный препарат
НР	– нежелательная реакция
ОПП	– острое повреждение почек
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ЩФ	– щелочная фосфатаза
CTGF	– фактор роста соединительной ткани
ЕМЕА	– European Medicine Agency
FDA	– Food And Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
GST	– глутатион-S-трансфераза
hOAT	– переносчики органических анионов человека
hOCT	– переносчики органических катионов человека
IL-18	– интерлейкин-18
KIM-1	– Kidney Injury Molecule-1 (молекула повреждения почек)
L-FABP	– печеночный протеин, связывающий жирные кислоты
MATE	– Multidrug and toxin extrusion protein multidrug resistance protein
MRSA	– Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (Метициллин-резистентный золотистый стафилококк)
NAG	– N-ацетил-D-глюкозаминидаза
NGAL	– Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)
NHE- 3	– Натрий-водородный обменник 3
OCT	– Organic Cation Transporters
TGF- β 1	– Фактор роста опухолей β 1

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты являются частой причиной развития острого повреждения почек, особенно у пациентов, которым фармакотерапия проводится в условиях оказания медицинской помощи в стационарах и отделениях интенсивной терапии [1]. Причиной таких изменений связанных с лекарственным повреждением почек является ведущая функция выведения лекарственных средств и метаболитов, выполняемая почками, с последующим воздействием на их структуры (клубочки и канальцы) [2, 3]. Острое повреждение почек (ОПП) является одной из наиболее актуальных и частых причин летальных исходов среди пациентов [4].

Большое количество лекарственных препаратов обладает нефротоксическими свойствами, реализуемыми различными патогенетическими механизмами с вовлечением различных структур почек (на уровне клубочков, трубочек, канальцев и др.) [5], некоторые препараты могут влиять на ткани почек сразу на нескольких уровнях. При этом сложность ранней постановки диагноза в первую очередь связана с необходимостью дифференциации лекарственного поражения почек с развитием нефротоксичности с течением основного заболевания и его прогрессирование и осложнениями, а не с применяемыми лекарственными средствами. Таким образом, лекарственное поражение почек в большинстве случаев остается сложной диагностической и фармакотерапевтической проблемой.

Поэтому, важно своевременно, предиктивно выявлять лекарственные препараты, участвующие в развитии повреждения почек и формировать необходимый комплекс мер по уменьшению количества случаев лекарственного поражения почек и снижения риска летального исхода [6].

Для диагностики, оценки тяжести, прогнозирования исходов и иного патологического процесса в организме, в том числе лекарственного поражения почек, важное значение имеет использование маркеров. Согласно определениям ВОЗ, маркер может иметь химическую, физическую, биологическую природу, а его измерение может быть функциональным, физиологическим, биохимическим, клеточным или молекулярным.

Выделяют семь категорий маркеров: восприимчивость/риск заболевания (например, гиперлипидемия, повышение маркеров воспаления в крови для оценки

риска сердечно–сосудистых заболеваний [7]), диагностические (например, уровень тропонинов при остром инфаркте миокарда [8]), мониторинговые, прогностические и прогнозирующие маркеры, маркеры Td <026 фармакодинамики и ответа на терапию (например, уровень простатического специфического антигена для диагностики, прогнозирования метастазирования, мониторинга эффективности и ответа на лечение при неопластических заболеваниях предстательной железы), или выявление молекулярных и генетических мишеней опухолевого роста (маркеры) для прогнозирования ответа на терапию при назначении таргетных противоопухолевых препаратов [9]. Важное значение также имеют маркеры безопасности (например, оценка степени тяжести миопатии, НР при лечении статинами (например, по уровню КФК) [10] и др.

1 Виды маркеров

Маркер должен обладать рядом важных свойств и отличий, в том числе - легко и просто измеряться; определяться раньше, чем повысится уровень сывороточного креатинина, чтобы можно было установить диагноз ОПП как можно раньше; позволить различить преренальную азотемию от ХПН; идентифицировать тип и место возникновения ОПП; указать на тяжесть входящего ОПП и дать оценку времени его начала; предсказывать исход для пациента (выздоровление, необходимость в диализе, смерть); позволять осуществлять мониторинг фармакологического ответа на терапию [11].

Было проведено исследование большого количества биологических субстанций и веществ, претендовавших на роль маркеров острого повреждения почек, таблица Б.1.

Таблица Б.1 – Классификация маркеров острого повреждения почек [12]

Вид	Органо-структурное и топическое ранжирование групп	Перечень маркеров
I. Топическая классификация	1. Клубочек	Альбумин, цистатин С сыворотки, α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин, кластерин и др.
	2. Проксимальный каналец	NGAL, KIM-1, L-FABP, цистатин С мочи, IL-18, трефоил-фактор-3, кластерин
	3. Дистальный каналец	GST, NGAL, трефоил-фактор-3
	4. Собирательная трубка	Калибиндин D28
	5. Петля Генле	Остеопонтин, NHE-3
II. Патофизиологическая классификация	1. Маркеры почечной функции	Креатинин, цистатин С сыворотки
	2. Маркеры оксидативного стресса	8(A2a)-изопростан, 4-ОН-2-ноненал
	3. Маркеры структурного и клеточного повреждения: - Подоцитов - Тубулоинтерстиция - Факторы экзосомальной транскрипции	Подокаликсин, нефрин NGAL, KIM-1, L-FABP АТФЗ
	4. Маркеры иммунного ответа	Иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента
	5. Маркеры фиброза	TGF- β 1, CTGF, Big-H3, Коллаген IV типа
	6. Маркеры апоптоза	Аннексин-5
III. Клиническая классификация	1. Маркер в качестве фактора риска развития ОПП	
	2. Маркер, использующийся при скрининге ОПП	
	3. Диагностический маркер, указывающий на патогенетический вариант ОПП	
	4. Маркер, стратифицирующий тяжесть процесса	
	5. Маркер с высокой предиктивной значимостью	
	6. Маркер, характеризующий ответ на терапию	

Продолжение таблицы Б.1

Вид	Органо-структурное и топическое ранжирование групп	Перечень маркеров
IV. Рабочая классификация	1. Белки, экспрессия которых повышается при ОПП	NGAL, L-FABP, KIM-1, IL-18
	2. Функциональные маркеры	Цистатин С сыворотки
	3. Низкомолекулярные белки мочи	Цистатин С мочи, α 1-микроглобулин, β 2-микроглобулин
	4. Внутриклеточные энзимы	NAG, a-GST, p-GST, ГТП, ЩФ

По результатам многочисленных международных исследований, FDA и EMEA рекомендованы к применению такие новые маркеры острого повреждения почек, как KIM-1, цистатин С, β 2-микроглобулин, кластерин, трефоил-фактор-3, NGAL, NAG и остеопонтин (таблица Б.2).

Таблица Б.2 – Квалифицированные маркеры¹⁶

Заявитель	Квалифицированный маркер(ы)	Описание маркера	Краткая характеристика
Консорциум по прогностической безопасности и тестированию, Рабочая группа по нефротоксичности 2008 год	Альбумин, β 2-микроглобулин, кластерин, цистатин С, KIM-1, общий белок и трефоил-фактор-3	Маркеры нефротоксичности мочи, оцененные с помощью иммуноанализов	Маркер безопасности, который будет использоваться с традиционными индикаторами
Международный институт наук о жизни / Институт наук о здоровье и окружающей среде, Рабочая группа по нефротоксичности 2010год	Кластерин, Ренальный папиллярный антиген-1 (RPA-1)	Маркеры нефротоксичности мочи, оцененные с помощью иммуноанализов	Маркер безопасности, который будет использоваться с традиционными индикаторами для выявления повреждения почек
Рабочая группа Консорциума по прогностическому тестированию безопасности на нефротоксичность Института критического пути и Фонд проектной группы по маркерам безопасности почек Консорциума национальных институтов здравоохранения DDTBMQ000014. 2018 год	Кластерин, цистатин С, KIM-1, NAG, NGAL и osteopontin	Панель маркеров нефротоксичности мочи, оцененная с помощью иммуноанализов	Панель маркеров безопасности для помощи в выявлении повреждения почечных канальцев в испытаниях фазы I на здоровых добровольцах

¹⁶ <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/list-qualified-biomarkers>

KIM-1 - kidney injury molecule, молекула почечного повреждения) – трансмембранный гликопротеин, имеющий отделяющийся внешний домен с молекулярной массой 90 кДа, концентрацию которого возможно определить в моче. Предполагается, что физиологическая роль этой молекулы – участие в регенераторных процессах при повреждении эпителиальных клеток. Доказано, что в физиологических условиях он практически не определяется в почечной ткани, но при воздействии различных повреждающих факторов на почку в клетках тубулярного эпителия происходит значительное повышение экспрессии KIM-1. В клинических исследованиях данный маркер показал себя наиболее значимым в диагностике острого канальцевого некроза по сравнению с другими патогенетическими вариантами ОПП [13].

Цистатин С - представляет собой полипептидную цепочку массой 13 кДа, состоящую из 120 аминокислот. Цистатин С относится к ингибиторам лизосомальных протеиназ и продуцируется всеми ядерными клетками организма, предохраняя организм от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Цистатин С поступает из клеток в кровотоки равномерно, и его сывороточная концентрация поддерживается на постоянном уровне. Небольшая молекулярная масса и низкое сродство к другим сывороточным белкам определяют способность данной молекулы свободно фильтроваться в почечных клубочках, поступать в канальцы, где она реабсорбируется за счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза и затем полностью метаболизируется в эпителиоцитах проксимальных канальцев, вследствие чего в норме цистатин С экскретируется с мочой в минимальных количествах [13].

β 2- микроглобулин – компонент неизменяемой легкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC I), представленный практически на всех ядродержащих клетках организма человека, в особенности на лимфоцитах. Это негликозилированный полипептид с молекулярной массой 11,729 Да.

Кластерин – это гликопротеин, имеющий молекулярную массу порядка 70–80 кДа, синтезируется во многих тканях, обнаруживается во многих физиологических жидкостях, таких, как плазма, семенная и цереброспинальная жидкость. Концентрация кластерина в моче повышается из-за стимуляции их

синтеза в ответ на острое почечное повреждение преимущественно на уровне дистальных почечных канальцев.

Трефоил-фактор-3 - Trefoil factor 3 - представляет собой небольшой пептидный гормон, секретируемый эпителиальными клетками, продуцирующими слизь, участвует в защите и восстановлении эпителиальных поверхностей [14].

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, выходит в плазму из вторичных гранул активированных нейтрофилов, может синтезироваться в различных органах и в разных типах клеток. NGAL человека представляет собой одну полипептидную цепь, состоящую из 178 аминокислотных остатков, и имеющую молекулярную массу в 22 кДа. В нейтрофилах и в моче NGAL присутствует как мономер, с малым процентным содержанием димерной и тримерной форм [15].

NAG - N-acetylglucosaminidase, лизосомальный фермент с довольно большой молекулярной массой, в основном определяемый в проксимальных почечных канальцах. Благодаря большой молекулярной массе (>130 кДа) исключается возможность клубочковой фильтрации NAG внепочечного происхождения.

Остеопонтин - представляет собой кислотный аргинин-глицин-аспартатсодержащий адгезивный гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 44 кДа [16] и является сильно отрицательно заряженным, фосфорилированным белком внеклеточного матрикса, у которого отсутствует обширная вторичная структура, как у изначально неупорядоченного белка [17, 18]. Белок играет важную роль в минерализации и резорбции кости. Кроме того остеопонтин участвует в регуляции иммунитета и воспаления, ангиогенеза и апоптоза. В ходе исследований обнаружено, что, вероятно, полиморфные варианты остеопонтина и некоторых генов, экспрессирующих маркер, связаны с патогенезом и прогрессированием множественных расстройств, таких как рак, аутоиммунные, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания.

2 Выбор маркеров нефротоксичности

Наиболее тяжелые повреждения почек отмечаются при применении антимикробных препаратов классов бета-лактамов, аминогликозидов, и представителя гликопептидов-ванкомицина.

Существуют факторы риска нефротоксичности ЛС зависящие от свойств самого ЛС, состояния пациента и ряда почечных факторов, а также совместного применения определенных групп и классов лекарственных средств, в том числе иАПФ, БРА, НПВП или их комбинации и др. [2].

Факторы зависящие от ЛС:

- Длительные периоды приема ЛС,
- Прямые нефротоксические эффекты ЛС,
- Комбинации токсинов/лекарств, усиливающая нефротоксичность,
- Переносчики ЛС, увеличивающие накопление в клетках канальцев,
- Нерастворимое лекарство и/или метаболит,
- Препарат, который накапливается в лизосомах из-за отсутствия ферментов для метаболизма препарата.

Факторы связанные с состоянием пациента:

- Пожилой возраст (более 65 лет),
- Нефротический синдром,
- Цирроз/механическая желтуха (нефротоксические желчные кислоты),
- Острое повреждение почек,
- Хроническая болезнь почек,
- Гипоперфузия почек:

а) Снижение скорости клубочковой фильтрации;

б) Повышенная реабсорбция токсина в проксимальных канальцах;

в) Медленный дистальный канальцевый поток мочи;

- Метаболические нарушения:

а) Гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия;

б) Щелочной или кислый pH мочи;

- Гены иммунного ответа усиливают аллергический ответ на ЛС,

- Фармакогенетика в пользу токсичности лекарств:

а) Генные мутации в печеночной и почечной системе P450;

б) Генные мутации в транспортерах почек и транспортных белках.

Почечные факторы:

- Высокая скорость доставки крови к почкам,

- Повышение концентрации препарата в мозговом веществе почек и интерстиции,
- Биотрансформация ЛС в нефротоксичные метаболиты и активные формы кислорода,
- Высокая скорость метаболизма канальцевых клеток в условиях гипоксии;
- Проксимальный канальцевый захват лекарств,
- Апикальное поглощение ЛС посредством эндоцитоза или пиноцитоза с их накоплением,
- Базолатеральный транспорт ЛС через hOAT или hOCT с их накоплением,
- Уменьшение оттока ЛС через апикальные переносчики с их накоплением.

Представитель гликопептидов-ванкомицин.

Традиционными возбудителями нозокомиальной инфекции являются грамотрицательные энтеро- и неферментирующие бактерии.

Стафилококки, в т.ч. MRSA, являются лидерами при инфекции кожи и мягких тканей, раневых инфекциях, бактеремии и эндокардите. В недавно опубликованном метаанализе было показано, что летальность при бактериемиях, вызываемых MRSA, достоверно выше, чем при инфекциях, вызываемых чувствительными штаммами [19]. Ведущие руководства рекомендуют при инфекциях, вызванных MRSA [20], антибиотик группы гликопептидов - ванкомицин в качестве препарата первой линии. История клинического применения ванкомицина насчитывает почти шесть десятилетий, и тем не менее, препарат до сих пор занимает значимую нишу в арсенале современных антибактериальных средств.

Что касается НР, связанных с применением ванкомицина, то хорошо известно о поражении почек, ограничивающем внутривенное применение данного антибактериального препарата у пациентов со сниженной СКФ, а также получающими сопутствующую терапию аминогликозидами или другими нефротоксичными препаратами. Нефротоксичность, связанная с применением ванкомицина, колеблется в пределах 10-20% при применении обычных доз и возрастает до 30-40% случаев на фоне высоких доз, соответственно. Это следует учитывать, принимая во внимание тот факт, что учащение случаев устойчивых к

ванкомицину MRSA заставляет клиницистов увеличивать дозу ванкомицина. Патогенез нефротоксичности ванкомицина обусловлен его накоплением в лизосомах эпителиоцитов проксимальных канальцев с развитием тубулоинтерстициального нефрита, связанного с активацией перекисного окисления липидов [21]. В настоящее время применение ванкомицина увеличилось почти в 100 раз [22].

На современном этапе неинвазивные чувствительные маркеры, такие как KIM-1 и NGAL, могут превзойти возможности креатинина сыворотки для диагностики ОПП и других поражений почек в прогнозировании и диагностике ОПП в различных клинических условиях [23, 24]. Эта комбинация маркеров может показать высокую эффективность. [25, 26].

Некоторые авторы [22, 27, 28, 29] предполагают, что определение показателей ряда новых маркеров нефротоксичности, таких как цистатин С, кластерин, TIMP-2 и IL-18 могут коррелировать с показателями клиренс ванкомицина [22].

Как правило, после отмены ванкомицина функция почек восстанавливается [30], однако при ОПП, развившемся в период применения препарата, прогноз может быть неблагоприятным. Результаты исследований свидетельствуют о том, что пациенты с диагностированным повреждением почек на фоне терапии ванкомицином нуждаются в длительной госпитализации, дополнительными препаратами при проведении фармакотерапии, в том числе антибиотиками их комбинированном назначении, а также в проведении гемодиализа. В данной категории пациентов отмечена более высокая летальность, чем у пациентов, у которых не наблюдалось ОПП [31, 32].

Представитель аминогликозидов - Гентамицин

Аминогликозиды являются сильнодействующими антибактериальными препаратами широкого спектра действия, эффективными при лечении опасных для жизни инфекций. Гентамицин остается наиболее предпочтительным аминогликозидным антибиотиком для лечения многих тяжелых бактериальных инфекций [33]. Препарат был первоначально открыт в 1963 году [34]. Гентамицин обладает бактерицидным действием и эффективен против грамотрицательных и

ограниченных грамположительных организмов. Гентамицин не метаболизируется, но распределяется практически в неизменном виде во внеклеточном пространстве перед выведением почками путем клубочковой фильтрации [35].

Широко используется в клинической практике либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими антибиотиками или химиотерапевтическими средствами, которые оказывают синергическое действие. Гентамицин обладает выраженным нефротоксическим и ототоксическим потенциалом, требующим осторожности при его назначении.

Основными локусами нефротоксичности являются эпителиальные клетки проксимальных канальцев, что требует мониторинга терапии гентамицином с помощью маркеров NAG, α -1-микроглобулин, кластерин, KIM-1, цистатин С, NGAL, остеопонтин и β 2-микроглобулин [36, 37, 38].

Представитель фторхинолонов - Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Внедрен в клиническую практику для лечения различных бактериальных инфекций, включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей и некоторые инфекции кожи, мягких тканей. Одним из ведущих показаний более трех десятилетий для класса фторхинолонов является - внебольничная пневмония [39], Класс фторхинолонов был рекомендован ВОЗ в качестве ЛС второй линии для лечения туберкулеза, главным образом в случаях резистентности или непереносимости противотуберкулезной терапии первой линии¹⁷.

Установлены маркеры нефротоксичности ципрофлоксацина в крови и моче, это α -1-микроглобулин и NAG [40].

Представитель цефалоспоринов - Цефалоридин

Цефалоридин - полусинтетическое производное первого поколения антибиотика цефалоспорина. Относится к группе бета-лактамов.

¹⁷ Guidelines for the Management of Drug-resistant Tuberculosis WHO/TB/96- 210 (Rev.1), World Health Organization, Geneva, 1997.

Большие дозы антибиотика цефалоридина, вызывают острый некроз проксимальных канальцев у людей. Цефалоридин активно транспортируется в клетки проксимальных канальцев с помощью системы транспорта органических анионов, в то время как транспорт через просветную мембрану в канальцевую жидкость, по-видимому, ограничен [41]. Выявлены маркеры нефротоксичности: NAG, KIM-1, цистатин С [42, 43].

Представитель полимиксинов - Колистин

Колистин, или полимиксин Е, — это смесь полимиксинов Е1 и Е2, антибиотик узкого спектра действия. Колистин обладает сопоставимой активностью с полимиксином. В при меньшей частоте побочных реакций, особенно нефротоксичности, таким образом, превосходя полимиксин В и другие полимиксины, обладает более широким терапевтическим индексом. Колистин был введен в клиническую практику в 1961 году в надежде научного сообщества заполнить пробел в лечении сложных инфекций, таких как устойчивая к антибиотикам *Pseudomonas aeruginosa* [44]. Вскоре после этого параллельные исследования показали, что колистин переносится не лучше, чем другие полимиксины, что привело к сокращению использования колистина до уровней, сопоставимых с полимиксином В [45, 46].

Из-за увеличения частоты бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, таких как метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*, ванкомицинрезистентные энтерококки и некоторые грамотрицательные бактерии, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae*, колистин вновь вызвал значительный интерес. В настоящее время колистин считается антибиотиком резерва во многих областях медицины, где наблюдается множественная лекарственная устойчивость [47, 48, 49].

Исследования показали, что цистатин С, KIM-1, β -микроглобулин и NGAL могут быть более надежными маркерами, чем креатинин плазмы крови для мониторинга функции почек во время лечения колистином [38, 50 - 53]. Цистатин С является ингибитором цистеиновой протеазы, который синтезируется всеми клетками с ядрами и свободно фильтруется клубочком, полностью

реабсорбируется в проксимальных канальцах и не секретируется в нормальных, физиологических условиях [54].

Представитель иммунодепрессантов – Циклоспорин А

Лекарственный препарат, иммуносупрессант, угнетающий функцию клеточного звена иммунитета и предотвращающий отторжение трансплантированного органа или ткани. Однако его применение ассоциируется с высокими случаями нефротоксичности и возможным развитием хронической почечной недостаточности [55], что особенно часто встречается у пациентов с трансплантацией почки [56].

Циклоспорин А проявляет свою нефротоксическую активность, воздействуя на эпителиальные клетки почечных канальцев [57]. Установлено несколько маркеров нефротоксичности циклоспорина А в моче и крови [58]. Они включают KIM-1, TNF- α и NGAL и указывают на острую нефротоксичность циклоспорина А, в то время как высокие уровни остеооптина в моче и трансформирующего фактора роста TGF- β 1 могут быть потенциальными маркерами хронической нефротоксичности циклоспорина А [58, 59]. Уровни этих маркеров повреждения почек с мочой также хорошо коррелируют с временным развитием нефротоксичности циклоспорина А [56].

Представитель карбапенемов - Имипенем

β -лактамы противомикробные средства использовались в клинической практике с момента появления пенициллина в 1940-х годах. Карбапенемы обладают самым широким спектром активности в классе β -лактамов и проявляют *in vitro* бактерицидную активность в отношении многочисленных патогенов, включая грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробы; кроме того, карбапенемы стабильны почти ко всем β -лактамазам [60 - 62]. Имипенем обладает высокой устойчивостью к ферментам β -лактамазы, продуцируемым многими грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и играет ключевую роль в лечении инфекций, которые сложно поддаются лечению другими антибиотиками [63, 64].

Импипенем необходимо комбинировать с циластатином, ингибитором дегидропептидазы-1, который представляет собой фермент, вырабатываемый проксимальными канальцами. Роль этого ингибитора двоякая: замедлять быстрое уменьшение активности действия антибиотика *in vivo* и предотвращать естественную нефротоксичность имипенема.

Препарат вызывает окислительный стресс, приводящий к внутриклеточному накоплению, вызываемому почечными переносчиками органических анионов, которые способствуют цитотоксичности и нефротоксичности в клетках проксимальных канальцев.

Исследования показали, что цистатин С может быть надежным маркером, для мониторинга функции почек во время приема карбапенемов. [65].

Представитель противоопухолевых средств - Цисплатин

Цисплатин представляет собой неорганическое производное платины, используется в онкологии для лечения нескольких типов неопластического процесса, включая рак мочевого пузыря, яичников, легких и яичек [66]. Цисплатин назначают примерно в 10-20% случаев у онкологических пациентов, учитывая его эффективность в замедлении роста опухолевых клеток. Поглощение и выведение цисплатина почками опосредуется транспортерами, локализованными в проксимальных канальцах, такими как OAT2 и MATE1. Следовательно, цисплатин накапливается в клетках проксимальных канальцев почки, что приводит к воспалению, повреждению и гибели клеток [67]. ОПП является основным ограничением для лечения рака цисплатином, затрагивая 30% пациентов, получающих цисплатин [68]. ОПП, вызванное цисплатином, обычно измеряется с использованием сывороточного креатинина, также имеются данные об эффективности новых маркеров - цистатина-С, KIM-1, NGAL, CCL2, IL-18 и L-FABP [38, 69 - 76].

Ключевые данные по лекарственной нефротоксичности и возможности использования маркеров при проведении экспертизы лекарственных средств (Приложение 1):

- почки играют крайне важную роль в регуляции осмолярности, поддержании гомеостаза, регуляции артериального давления, процессе

детоксикации организма, а также важнейшую роль в процессах связанных с основными фармакодинамическими свойствами препаратов, в качестве основного пути элиминации лекарственных средств,

- нефротоксичность в основном вызвана назначением различных комбинаций лекарственных средств, что чаще встречается у пациентов, имеющих в анамнезе полиморбидные и коморбидные состояния, такие как заболевания связанные с поражением сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др., по сравнению с другими пациентами,

- нефротоксичность ЛС имеет различный этиопатогенез, в основном лекарственные средства оказывают влияние и изменяют различные участки функционирования почек и мочевыделительной системы, а также могут вызывать токсичность канальцевых клеток, воспаление, изменение гемодинамики клубочков, кристаллическую нефропатию, рабдомиолиз, тромботическую микроангиопатию и, наконец, приводят к острому и хроническому заболеванию почек,

- для оценки нефротоксичности лекарственного препарата используются как традиционные, общепринятые маркеры (уровень креатинина, уровень мочевины в крови, альбуминурия и др.) так и новые маркеры (NGAL, KIM-1, цистатин С, кластерин, TIMP-2, IL18 и т.д.).

3 Критерии выбора перспективных маркеров ОПП:

а) существование доступной и быстровыполнимой методики измерения концентрации маркера,

б) высокая чувствительность теста на наличие или динамику концентрации маркера, которая позволит установить диагноз ОПП до повышения уровня сывороточного креатинина,

в) возможность идентификации типа и локализации ОПП,

г) возможность индикации степени тяжести ОПП,

д) прогноз исхода для пациента (выздоровление, диализ, смерть),

е) возможность мониторинга фармакологического ответа на терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что пациенты с диагностированным повреждением почек на фоне терапии антибактериальными препаратами нуждаются в длительной госпитализации, назначении комбинированной антибактериальной терапии, применении дополнительных лекарственных средств при проведении фармакотерапии, а также в проведении гемодиализа, что значительно влияет на эффективность и безопасность фармакотерапии, качество жизни, повышает уровень летальности, способствует развитию антимикробной резистентности.

Наиболее сложные патологические процессы связанные с повреждениями почек отмечаются при применении антимикробных препаратов классов бета-лактамов, аминогликозидов, и представителя гликопептидов-ванкомицина.

К факторам риска лекарственной нефротоксичности можно отнести фармакологические свойства самого ЛС, состояние пациента и ряда почечных факторов, а также совместного применения других групп и классов лекарственных средств, что имеет важное значение при оценке нефротоксичности у пациентов полиморбидной и коморбидной патологиями [2].

Важное значение имеет поиск и характеристика новых маркеров лекарственной нефротоксичности, которые должны обладать рядом важных свойств и отличий, в том числе – доступность и простота измерения, способность и свойство достоверно более четко коррелировать с ранними лабораторными и клиническими проявлениями нарушений функции почек, чем уже имеющиеся в арсенале предикторы почечного повреждения (например, повышение уровня сывороточного креатинина), что позволяет установить диагноз ОПП на самых ранних стадиях; и позволит идентифицировать тип и место возникновения почечного повреждения, степень тяжести развития ОПП. Новые маркеры нефротоксичности должны соответствовать также возможности оценить временные критерии начала патологического процесса нефротоксичности; контролировать и предсказывать исход клинической ситуации для пациента (выздоровление, необходимость в диализе, смерть); мониторинг лекарственной безопасности и фармакологического ответа на терапию антибактериальными препаратами. В настоящее время идет активное изучение новых маркеров острого

повреждения почек, лекарственной нефротоксичности. К наиболее перспективным маркерам, необходимо отнести такие, как KIM-1, цистатин С, кластерин, NGAL, β 2-микроглобулин, трефоил-фактор-3, NAG и остеопонтин.

В настоящее время предпочтение отдается неинвазивным чувствительным маркерам, к которым можно отнести, например маркеры нефротоксичности KIM-1 и NGAL, которые имеют ряд преимуществ и могут стать более информативными и превзойти возможности креатинина сыворотки крови для диагностики и прогнозирования ОПП и других поражений почек при применении различных групп и классов антибактериальных лекарственных средств.

В качестве антибактериального препарата, который имеет выраженные свойства нефротоксичности, хорошо изученный дозозависимый эффект, оценку влияния на динамику ряда новых маркеров нефротоксичности, необходимо отметить препарат ванкомицин.

Патогенез нефротоксичности ванкомицина хорошо изучен, связан с его кумулятивными свойствами по накоплению в лизосомах эпителиоцитов проксимальных канальцев, что ведет к развитию тубулоинтерстициального нефрита, что может применяться при формировании модели изучения нефротоксичности изучаемых антибактериальных лекарственных средств и корреляции с новыми маркерами лекарственной нефротоксичности.

К основным локусам нефротоксичности можно отнести воздействие антимикробных препаратов на эпителиальные клетки проксимальных канальцев, что требует мониторинга фармакотерапии с помощью маркеров нефротоксичности таких как KIM-1, кластерин, NAG, α -1-микроглобулин, цистатин С, NGAL, остеопонтин и β 2-микроглобулин.

Для оценки нефротоксичности антибактериальных лекарственных средств необходимо использовать не только общепринятые маркеры (уровень креатинина, мочевины в крови, альбуминурия и др.) но и новые маркеры нефротоксичности (NGAL, KIM-1, цистатин С, кластерин, NAG, TIMP-2, IL18 и др.), которые имеют выраженные преимущества, что обеспечит повышение профиля эффективности и безопасности лекарственных средств.

На современном этапе неинвазивные чувствительные маркеры, такие как KIM-1, Цистатин С, Кластерин, NGAL, NAG могут превзойти возможности

общепринятые маркеры для диагностики ОПП и других поражений почек при прогнозировании и диагностике ОПП в различных клинических условиях.

Таким образом, при выборе маркеров нефротоксичности при применении лекарственных препаратов необходимо рассмотреть возможность широкого применения следующих маркеров:

1) KIM-1 – предпочтительно контролировать для оценки нефротоксичности при назначении аминогликозидов, цефалоспоринов, полимиксинов, иммунодепрессантов, противоопухолевых средств используя референсные значения,

2) Цистатин С – ассоциирован с применением гликопептидов, аминогликозидов, карбапенемов, полимиксинов, цефалоспоринов и противоопухолевых средств что диктует необходимость контроля данного маркера для прогнозирования нефротоксичности данных ЛС.

Cystatin С является альтернативным креатинину маркером почечного повреждения, так как его концентрация в крови не зависит от возраста, пола, диеты или воспаления,

3) Кластерин – целесообразно определять при применении ванкомицина как наиболее быстро реагирующий маркер нефротоксичности, а так же при применении аминогликозидов,

4) NGAL – необходимо контролировать при применении аминогликозидов, полимиксинов, противоопухолевых средств и иммунодепрессантов.

Необходимо учитывать, что использования NGAL как маркера нефротоксичности ЛП в клинической практике имеет ряд ограничений, поскольку концентрация сывороточного NGAL может повышаться при инфекциях, включая внебольничную пневмонию, ХБП, артериальной гипертензии, инфекциях, анемии, гипоксии, злокачественных новообразованиях,

5) NAG – ассоциирован с применением аминогликозидов, фторхинолонов и цефалоспоринов,

6) Остеопонтин – необходимо контролировать при применении аминогликозидов и иммунодепрессантов.

Лекарственная нефротоксичность может привести к изменениям физиологического состояния различных частей почек, изменениям гемодинамики,

повреждению клеток и тканей, воспалению, затруднению почечной экскреции, токсичности клеток канальцев, кристаллической нефропатии, рабдомиолизу, тромботической микроангиопатии, что требует применения ранней, своевременной, достоверной количественной и качественной диагностики новыми маркерами лекарственной нефротоксичности.

Изучение и внедрение новых маркеров лекарственной нефротоксичности при проведении экспертизы доклинических и клинических исследований антибактериальных лекарственных средств, при разработке новых и изучении находящихся в обращении антибиотиков, при планировании и проведении научно-исследовательских программ, применение в условиях реальной клинической практики позволит повысить эффективность, безопасность, качество применения антибактериальных препаратов на всех этапах жизненного цикла лекарственных средств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Perazella M.A., Rosner M.H. Drug-Induced Acute Kidney Injury // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2022. - 17(8). P. 1220-1233.
2. Perazella M.A. Pharmacology behind common drug nephrotoxicities // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2018. - 13(12). P.1897-908.
3. Lote C.J., Harper L, Savage C.O. Mechanisms of acute renal failure // *Br J Anaesth.* – 1996. -77(1). P. 82-9.
4. Ali T, Khan I, Simpson W. et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study // *J Am Soc Nephrol.* –2007. – 18(4). P 1292–1298.
5. Wu H, Huang J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies // *Current Drug Metabolism.* – 2018. – 19(7). P 559–567.
6. Malyszko J. Biomarkers of Acute Kidney Injury in Different Clinical Settings: A Time to Change the Paradigm? // *Kidney and Blood Pressure Research.* – 2010. – 81(5). P 368–382.
7. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Новые маркеры сердечно-сосудистого риска: от исследований к клиническим рекомендациям // *Клиницист.* – 2014. – 8(1). С 4–8.
8. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 // *Клиническая практика.* – 2020. – 11(3). С. 75–84.
9. Безбородова О.А., Панкратов А.А., Немцова Е.Р. и др. Противоопухолевые лекарственные препараты: планирование доклинических исследований по оценке эффективности и безопасности // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* – 2020. –10(2). С. 96–110.
10. Дядык А.И., Куглер Т.Е., Сулиман Ю.В., и др. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение // *Архивъ внутренней медицины.* – 2018. – 8(4). С. 266–276.
11. Andreucci M, Faga T, Pisani A. et al. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice // *Eur J Intern Med.* – 2017. – 39. P. 1–8.

12. Ratnayake I, Mohamed F, Buckley N.A. et al. Early identification of acute kidney injury in Russell's viper (*Daboia russelii*) envenoming using renal biomarkers // *PLoS Negl Trop Dis.* - 2019. - 13(7). P. e0007486.
13. Клинические рекомендации. Острое повреждение почек. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: N17. Возрастная группа: Взрослые. Год утверждения: –2020. – (пересмотр каждые 3 года). 142 с.
14. Griffin B.R., Faubel S, Edelstein C.L. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity // *Ther Drug Monit.* – 2019. - 41(2). P. 213-226.
15. Kjeldsen L, Johnsen A.H., Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase // *J Biol Chem.* – 1993. – 268(14). P. 10425–10432.
16. Steinman L. A molecular trio in relapse and remission in multiple sclerosis // *Cancer Nat Rev Immunol* // 2009. – 9. P.440–447.
17. Kalmar L, Homola D, Varga G, Tompa P. Structural disorder in proteins brings order to crystal growth in biomineralization // *Bone.* – 2012. - 51(3). P. 528-534.
18. Wang K.X., Denhardt D.T. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2008. - 19(5-6). P. 333-345.
19. Cosgrove S.E., Sakoulas G, Perencevich E.N. et al. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – 36. P. 53-59.
20. Liu C, Bayer A, Cosgrove S.E. et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children // *Clin Infect Dis.* – 2011. - 52(3). P. e18–e55.
21. Басалай О.Н., Бушма М.И. Токсические нефропатии: патогенез, лечение, профилактика // *Медицинские новости.* – 2017. – 8. P. 7–10.
22. Frazee E.N., Rule A.D, Herrmann S.M. et al. Serum cystatin C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study // *Crit Care.* – 2014. - 18(3). P. R110.

23. Huang Y, Don-Wauchope A.C. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review // *Inflamm Allergy Drug Targets*. – 2011. – 10. P. 260-271.
24. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury // *Biomark Med* . – 2010. – 4. P. 265-280.
25. Xue W, Xie Y, Wang Q. et al. Diagnostic performance of urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in an obstructive nephropathy patient // *Nephrology (Carlton)*. – 2014. – 19. P. 186-194.
26. Liang X.L., Liu S.X., Chen Y.H. et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study // *Biomarkers*. – 2010. – 15. P. 332-339.
27. Kane-Gill S.L., Ostermann M., Shi J. et al. Evaluating Renal Stress Using Pharmacokinetic Urinary Biomarker Data in Critically Ill Patients Receiving Vancomycin and/or Piperacillin-Tazobactam: A Secondary Analysis of the Multicenter Sapphire Study // *Drug Saf*. – 2019. - 42(10). P. 1149-1155.
28. Sampaio de Souza Garms D, Cardoso Eid K.Z., Burdmann E.A. et al. The Role of Urinary Biomarkers as Diagnostic and Prognostic Predictors of Acute Kidney Injury Associated With Vancomycin // *Front Pharmacol*. – 2021. – 23. P. 12:705636.
29. Kan W.C., Chen Y.C., Wu V.C. et al. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application // *Int J Mol Sci*. – 2022. - 23(4). P. 2052.
30. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review // *Eur J Clin Pharmacol*. - 2012. - 68(9). P. 1243–1255.
31. Shen W.C., Chiang Y.C., Chen H.Y. et al. Nephrotoxicity of vancomycin in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia // *Nephrology (Carlton)*. – 2011. - 16(8). P. 697–703.
32. Hall R.G., Giuliano C.A., Haase K.K. et al. Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and mortality in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study // *BMC Infect Dis*. – 2012. - 12(104). P. 1–5.

33. Jose S.P., S A, Im K. et al. Nephro-protective effect of a novel formulation of unopened coconut inflorescence sap powder on gentamicin induced renal damage by modulating oxidative stress and inflammatory markers // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – 85. P. 128-135.
34. Weinstein M, Luedemann G, Oden E. et al. Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micromonospora* // *J Med Chem.* – 1963. – 6. P. 463–464.
35. Gyselynck A, Forrey A, Cutler R. Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma and renal clearance // *J Infect Dis.* – 1971. – 124. P. S70–S76.
36. Gluhovschi G, Gadalean F, Gluhovschi C. et al. Urinary biomarkers in assessing the nephrotoxic potential of gentamicin in solitary kidney patients after 7 days of therapy // *Ren Fail.* – 2014. - 36(4). P. 534-540.
37. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J. et al. Acute Kidney Injury in Septic Patients Treated by Selected Nephrotoxic Antibiotic Agents-Pathophysiology and Biomarkers-A Review // *Int J Mol Sci.* – 2020. - 21(19). P. 7115.
38. Sharma R, Sinha R, Kaur R. et al. Drug-Induced Nephrotoxicity and Use of Biomarkers. In: Patel, V.B., Preedy, V.R., Rajendram, R. (eds) *Biomarkers in Toxicology. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications.* Springer, Cham. – 2023.
39. Verderosa A.D., Fuente-Núñez C, Mansour S.C. et al. Ciprofloxacin-nitroxide hybrids with potential for biofilm control // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – 138. P. 590e601.
40. Gluhovschi G, Gadalean F, Gluhovschi C. et al. Is ciprofloxacin safe in patients with solitary kidney and upper urinary tract infection? // *Biomed Pharmacother.* – 2016. – 84. P. 366-372.
41. Goldstein R.S., Smith P.F., Tarloff J.B. et al. Biochemical mechanisms of cephaloridine nephrotoxicity // *Life Sci.* – 1988. - 42(19). P. 1809-1816.
42. Harauchi T, Yoshizaki T. A method for determining urinary enzyme activities as nephrotoxic indicators in rats // *Jpn J Pharmacol.* – 1990. - 54(2). P. 205-215.
43. Chiusolo A, Defazio R, Zanetti E. et al. Kidney injury molecule-1 expression in rat proximal tubule after treatment with segment-specific nephrotoxicants: a tool for early screening of potential kidney toxicity // *Toxicol Pathol.* – 2010. - 38(3). P. 338-345.

44. Kirby W.M.M., Evans Roberts C., Jr. Colistin // *JAMA.* – 1961. – 177. P. 854.
45. Kunin C.M. Nephrotoxicity of antibiotics // *JAMA.*- 1967. – 202. P. 204–208.
46. Nord N.M., Hoeprich P.D. Polymyxin B and Colistin. A Critical Comparison. // *N. Engl. J. Med.* – 1964. – 270. P. 1030–1035.
47. Falagas M.E., Kasiakou S.K. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies // *Crit. Care.*- 2006. – 10. P. R27.
48. Tenover F.C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria // *Am. J. Med.* – 2006. – 119. P. S3–S10.
49. Gai Z, Samodelov S.L., Kullak-Ublick G.A. et al. Molecular Mechanisms of Colistin-Induced Nephrotoxicity // *Molecules.* – 2019. - 24(3). P. 653.
50. Ghilisi Z, Hakim A, Mnif H. et al. Evaluation of colistin nephrotoxicity administered at different doses in the rat model // *Renal Failure.* – 2013. – 35. P. 1130–1135.
51. Linden P.K., Paterson D.L. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia // *Clin. Infectious Dis.*- 2006. – 43. P. S89–S94.
52. Ordooei Javan A, Salamzadeh J, Shokouhi S. et al. Evaluation of Renal Toxicity of Colistin Therapy With Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin: a Biomarker of Renal Tubular Damage // *Iran J Kidney Dis.* -2017. - 11(6). P. 447-455.
53. Yendewa G.A., Griffiss J.M., Gray W.A. et al. Dosing Colistimethate Every 8 h Results in Higher Plasma Concentrations of Active Colistin Than Every 12-Hourly Dosing without Increase in Nephrotoxicity: A Phase 1 Pharmacokinetics Trial in Healthy Adult Volunteers // *Antibiotics (Basel).* – 2022. - 11(4). P. 490.
54. Soni S.S., Ronco C, Katz N. et al. Early diagnosis of acute kidney injury: The promise of novel biomarkers // *Blood Purif.* – 2009. – 28. P. 165–174.
55. Caires A, Fernandes G.S., Leme A.M. et al. Endothelin-1 receptor antagonists protect the kidney against the nephrotoxicity induced by cyclosporine-A in normotensive and hypertensive rats // *Braz J Med Biol Res.* -2017. - 51(2). P. e6373.
56. Wu Q, Wang X, Nepovimova E. et al. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signaling // *Food Chem Toxicol.* – 2018. – 118. P. 889-907.

57. McMorrow T, Gaffney M.M., Slattery C. et al. Cyclosporine A induced epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. - 20(10). P. 2215-2225.
58. Carlos C.P., Sonehara N.M., Oliani S.M. et al. Predictive usefulness of urinary biomarkers for the identification of cyclosporine A-induced nephrotoxicity in a rat model // *PLoS One.* – 2014. - 9(7). P. e103660.
59. Gacka E, Życzkowski M, Bogacki R. et al. The Usefulness of Determining Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentration Excreted in the Urine in the Evaluation of Cyclosporine A Nephrotoxicity in Children with Nephrotic Syndrome // *Dis Markers.* – 2016. P. 6872149.
60. Shah P.M., Isaacs R.D. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems // *J Antimicrob Chemother.* – 2003. - 52 (4). P. 538–542.
61. Zhanel G.G., Johanson C, Embil J.M. et al. Ertapenem: review of a new carbapenem // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2005. - 3(1). P. 23–39.
62. Norrby S.R. Carbapenems // *Med Clin North Am.* – 1995. - 79(4). P. 745–759.
63. Balfour J.A., Bryson H.M., Brogden R.N. Imipenem/cilastatin: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections // *Drugs.* – 1996. – 51. P. 99–136.
64. Papp-Wallace K.M., Endimiani A, Taracila M.A. et al. Carbapenems: past, present, and future // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. – 55. P. 4943–4960.
65. Kees M.G., Minichmayr I.K., Moritz S. et al. Population pharmacokinetics of meropenem during continuous infusion in surgical ICU patients // *J Clin Pharmacol.* – 2016.- 56(3). P. 307-315.
66. Dasari S, Tchounwou P.B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action // *Eur. J. Pharmacol.* – 2014. – 740. P. 364–378.
67. Oh G.S., Kim H.J., Shen A. et al. Cisplatin-induced Kidney Dysfunction and Perspectives on Improving Treatment Strategies // *Electrolyte Blood Press.* – 2014. – 12. P. 55–65.
68. Rahman M, Shad F, Smith M.C. Acute kidney injury: A guide to diagnosis and management // *Am. Fam. Physician.* – 2012. – 86. P. 631–639.

69. Selim R.E., Ahmed H.H., Abd-Allah S.H. et al. Mesenchymal Stem Cells: A Promising Therapeutic Tool for Acute Kidney Injury // *Appl. Biochem. Biotechnol.* - 2019. - 189(1). P. 284-304.
70. Nazari Soltan Ahmad S, Rashtchizadeh N, Argani H. et al. Tangeretin protects renal tubular epithelial cells against experimental cisplatin toxicity // *Iran. J. Basic Med. Sci.* – 2019. – 22. P. 179–186.
71. Overath J.M., Gauer S, Obermuller N. et al. Short-term preconditioning enhances the therapeutic potential of adipose-derived stromal/stem cell-conditioned medium in cisplatin-induced acute kidney injury // *Exp. Cell Res.* – 2016. – 342. P. 175–183.
72. Dupre T.V., Doll M.A., Shah P.P. et al. Suramin protects from cisplatin-induced acute kidney injury // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* – 2016. – 310. P. F248–F258.
73. Yu X, Meng X, Xu M. et al. Celastrol ameliorates cisplatin nephrotoxicity by inhibiting NF-kappaB and improving mitochondrial function // *EBioMedicine.*- 2018. – 36. P. 266–280.
74. Wen X, Buckley B, McCandlish E. et al. Transgenic expression of the human MRP2 transporter reduces cisplatin accumulation and nephrotoxicity in *Mrp2*-null mice // *Am. J. Pathol.* – 2014. – 184. P. 1299–1308.
75. Miyasato Y, Yoshizawa T, Sato Y. et al. Sirtuin 7 Deficiency Ameliorates Cisplatin-induced Acute Kidney Injury Through Regulation of the Inflammatory Response // *Sci. Rep.* – 2018. – 8. P. 5927.
76. Nozaki Y, Kinoshita K, Hino S. et al. Signaling Rho-kinase mediates inflammation and apoptosis in T cells and renal tubules in cisplatin nephrotoxicity // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* – 2015. – 308. P. F899–F909.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Выбор маркеров нефротоксичности в зависимости от применяемого лекарственного средства

Лекарственное средство	Наименование маркера	Сегмент нефрона	Патологический процесс	Сертификация FDA, ЕМА для использования в клинике
Ванкомицин	TNF- α	Проксимальные каналцы	ОПП, пересадка почки	
Колистин	L-FABP	Проксимальные каналцы	ОПП, ХБП	
Цефалоридин	α 1-микроглобулин	Клубочки и проксимальные каналцы	ОПП, ХБП	
Иминем	β 2-микроглобулин	Клубочки и проксимальные каналцы	ОПП, ХБП	+
Циклоспорин А	Кластерин	Клубочки и проксимальные каналцы	ОПП, ХБП	+
Цисплатин	KIM-1	Клубочки и проксимальные каналцы	ОПП, ХБП, трансплантация почки	+
Амфотерицин В	Цистатин С	Клубочки и проксимальные каналцы	ОПП, ХБП	+
Адефовир	Остеопонтин	Проксимальные и дистальные каналцы	ОПП, пересадка почки	+
Оксалиплатин	Миюинозитолоксигеназа (MIOX)	Проксимальные каналцы	ОПП	
Ципрофлоксацин	NAG	Проксимальные каналцы	ОПП	+
Гентамицин	Интерлейкин-18	Проксимальные каналцы	ОПП	
	NGAL	Проксимальные и дистальные каналцы	ОПП, ХБП	+