

УДК 616-092; 616-099, 616.61

## Механизмы нефропатологии токсического генеза

Сивак К.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17

*В обзоре предпринята попытка систематизировать новые сведения об особенностях поражения почек, обусловленных воздействием химических, природных веществ и лекарственных средств. Рассмотрены, главным образом, механизмы поражения почек прямыми нефротоксинами, действие которых на почки является первичным, а также механизмы развития тубулоинтерстициального нефрита и нефрофиброза. Обсуждаются современные концепции этиологии и патогенеза нефропатологии при экзогенных интоксикациях и осложнениях фармакотерапии. В статье показано, что дозозависимая токсичность прямых нефротоксинов реализуется посредством механизма гибели клеток по пути их некроза и апоптоза. Подробно рассматривается классификация нефротоксинов по месту их действия в почке. Обсуждаются некоторые аспекты патогенеза лекарственного тубулоинтерстициального нефрита.*

**Ключевые слова:** нефротоксичность; ксенобиотики; нефротелий; интрестиций; апоптоз; некроз; токсичные металлы; радионуклиды; суррогаты алкоголя; растворители; грибы; лекарственные средства.

**Для цитирования:** Сивак К.В. Механизмы нефропатологии токсического генеза. *Патогенез*. 2019; 17(2): 16-29

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2019.02.16-29

**Для корреспонденции:** Сивак Константин Владимирович, e-mail: kvsivak@gmail.com

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 28.12.2018

## Mechanisms of toxic nephropathology

Sivak K.V.

A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Professora Popova Str. 15/17, St. Petersburg 197376, Russian Federation

*The review focused on systematizing new information about features of kidney damage induced by exposure to chemical or natural substances and medicines. This review mainly addressed mechanisms of kidney injury by direct nephrotoxins with a primary effect on kidneys and also mechanisms for development of tubulointerstitial nephritis and nephrofibrosis. The author discussed current concepts of the etiology and pathogenesis of toxic nephropathy, including nephropathies induced by exogenous intoxication and iatrogenic. The article showed that the dose-dependent toxicity of direct nephrotoxins is mediated by mechanisms of necrotic and apoptotic cell death. The classification of nephrotoxins based on their site of action in the kidney is analyzed in detail. Some aspects of the pathogenesis of drug-induced tubulointerstitial nephritis are discussed.*

**Key words:** nephrotoxicity; xenobiotics; nephrothelium; interstitium; apoptosis; necrosis; toxic metals; radionuclides; alcohol substitutes; solvents; mushrooms; drug.

**For citation:** Sivak K.V. [Mechanisms of toxic nephropathology]. *Patogenez. [Pathogenesis]*. 2019; 17(2): 16-29 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2019.02.16-29

**For correspondence:** Sivak Konstantin Vladimirovich, e-mail: kvsivak@gmail.com

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Received:** 28.12.2018

### Введение

Нефротоксичность является свойством веществ вызывать структурные и функциональные нарушения почек. Основными факторами, определяющими повреждение почек, при этом, являются высокий почечный кровоток и значительная степень специализации клеток канальцев. На сегодняшний день накоплено достаточно знаний о поражении почек при экзогенных интоксикациях. В представленном обзоре предпринята попытка систематизировать новые сведения об особенностях поражения почек, обусловленных воздействием химических, природных веществ и лекарственных средств.

Почки активно участвуют почти во всех видах обмена веществ, а также в биотрансформации и выделении ксенобиотиков и являются важнейшим органом детоксикации, регуляции артериального давления, кислотно-основного равновесия, водного, электролитного и гормонального обмена, гемопоэза. В ответ на изменение уровня поступающих электролитов почки реагируют адаптивной перестройкой осмотической и ионрегулирующей функций в пределах своих физиологических возможностей [1]. При экзогенных отравлениях с поражением почек высокая смертность обусловлена развитием нарушения ка-

лиевого гомеостаза — гиперкалиемии, оказывающей кардиодепрессивное действие [2]. Кислородная депривация приводит к обратимым или необратимым (летальным) структурно-функциональным нарушениям почечных клеток [3, 4]. Однако именно при экзогенных отравлениях токсическое поражение почек является диффузным и затрагивает не одну, а обе почки, что при массивном сублетальном повреждении паренхимы создает потенциальную угрозу жизни пациента [5—7].

### **Нозологические формы токсического поражения почек**

Согласно МКБ-10 последнего пересмотра (2018) существуют следующие нозологические формы токсического поражения почек: N14 Тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами, включая N14.0 — Нефропатия, вызванная анальгетическими средствами, N14.1 — Нефропатия, вызванная другими лекарственными средствами, медикаментами или биологически активными веществами, N14.2 — Нефропатия, вызванная неуточненным лекарственным средством, медикаментом и биологически активным веществом, N14.3 — Нефропатия, вызванная тяжелыми металлами, N14.4 — Токсическая нефропатия, не классифицированная в других рубриках; N17 Острая почечная недостаточность, включая N17.0 — Острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом, N17.1 — Острая почечная недостаточность с острым кортикальным некрозом, N17.2 — Острая почечная недостаточность с медулярным некрозом, N17.9 — Острая почечная недостаточность неуточненная; N25.9 — Нарушение функции почечных канальцев уточненное [5].

### **Этиология и патогенез нефропатологии токсического генеза**

В данном обзоре рассмотрены, главным образом, прямые нефротоксины — наиболее часто встречающиеся промышленные (токсичные металлы, радионуклиды, суррогаты алкоголя, хлорорганические растворители, гербициды, меламин) и природные (грибные и растительные) яды, а также ряд лекарственных препаратов по данным как экспериментальных, так и клинических исследований. Классификация ядов по локализации токсического действия на зоны нефрона представлена в табл. 1.

Для острой химической патологии характерным является последовательность событий от специфического действия (фаза первичных реакций) к общим эффектам (вторичные нарушения гомеостаза) вследствие гемодинамических сдвигов, а при хронической — наоборот. При отравлении смертельными дозами общие экстремальные сдвиги гомеостаза несовместимы с жизнью [6]. При хронических отравлениях в местах некроза и гибели клеток формируется нефрофиброз [4]. Компенсаторные возможности почек определяются запасом макроэрга АТФ и восстановленного глутатиона, адекватностью внутривисцеральной

гемодинамики [3, 4, 6, 7]. Острые отравления суррогатами алкоголя (гликоли, растворители), токсичными металлами (ртуть, свинец, кобальт, кадмий, хром), радионуклидами (уран, плутоний, полоний) протекают наиболее тяжело, часто приводят к смерти или инвалидизации, а при хронических отравлениях — к прогрессирующему нефрофиброзу и хронической почечной недостаточности [4, 6, 7]. При воздействии различных токсических веществ на почки могут развиваться как обратимые (изолированный мочевого синдром при воздействии пороговых и токсических доз), так и необратимые (острый кортикальный некроз при отравлении смертельными дозами) повреждения. При этом в ряде случаев отравлений обратимые изменения возникают в раннюю токсикогенную фазу и окончательно манифестируют в соматогенной фазе отравления, когда само вещество или ксенобиотик элиминируется из организма [6]. Отдельно следует рассматривать также вариант отравления с «летальным синтезом» при отравлении ядами, метаболиты которых приводят к поражению почек. По форме острое повреждение почек (ОПП, ранее — острая почечная недостаточность) делится на преренальное (обусловленное расстройством кровоснабжения почек), собственно ренальное (присущее всем нефротоксикантам с прямым механизмом токсичности) и постренальное (например, при обструкции мочевых путей кристаллами лекарственных препаратов, метаболитов этиленгликоля). Порядка 25–40% всех случаев острого повреждения почек приходится на ренальную форму, которая вызывается прямым токсическим повреждением почечной паренхимы. Прямое поражение эпителия почечных канальцев морфологически проявляется острым канальцевым некрозом (ОКН) и встречается у 70–80% больных с ургентным ренальным острым повреждением почек. Симметричное токсическое и ишемическое поражение коркового слоя почек отличается неблагоприятным прогнозом и исходом в необратимую терминальную уремию [7]. Механизмы нефротоксичности детальнее будут рассмотрены ниже.

### **Механизмы повреждения почек ксенобиотиками**

Нефротоксичность реализуется посредством двух механизмов гибели клеток: некроза и апоптоза [4, 8—11]. Оба механизма в своей основе содержат функциональные и/или структурные формы повреждения клеток почек. При большинстве воздействий тубулярный эпителий становится их мишенью, активно секретирова и реабсорбируя токсические агенты таким образом, что создаваемая в моче концентрация может превышать плазменную в 5–200 раз. В случае острого и хронического токсического воздействия первичной мишенью являются тубулярные клетки (нефротелий) [3, 4, 7, 9]. Некрозу нефротелия предшествуют различные виды клеточных дистрофий: жировой (при отравлении хлорорганическими веществами), гидропической (при отравлении этиленгликолем, диэтиленгликолем) или гиалиновой (при отравлении грибными токсинами, токсичными ме-

Классификация нефротоксинов по месту действия.

Место воздействия на почку	Примеры нефротоксинов
Клубочки почек и их капиллярная система (тромбоз и эмболия)	Кобальт Ртуть (хроническое отравление) Препараты золота Доксорубин Циклоспорин А НПВС и анальгетики-антипиретики Пеницилламин
Проксимальные каналцы, петля Генле	Аминогликозидные антибиотики Ацетаминофен и 4-аминофенол Цефалоспориновые антибиотики Тетрациклины Капреомицин НПВС Рентгеноконтрастные йодированные средства Цисплатин (S3) Висмут Ртуть (S2-S3, острое отравление) Уран (S3) Свинец Хром Этиленгликоль Тетрахлорэтилен Гексахлорбутадиен $\alpha$ -Аманитин Охратоксин А Цитринин Паракват Орелланин
Дистальные и связующие каналцы, собирательные трубки	Амфотерицин Б Ацикловир Сульфадiazин Такролимус Циклоспорин А Цисплатин Литий Толуол
Интерстициальная ткань почки	Аристолохиевая кислота Бета-лактамы антибиотики Ванкомицин Метициллин Пеметрексед Фенитоин Цисплатин Паракват Этиленгликоль Меламин, циануровая кислота
Почечный канальцевый ацидоз 2 типа	Цидофовир
Почечный канальцевый ацидоз 1 типа (дефект ацидогенеза)	Ванадий Кадмий Амфотерицин Б Эргокальциферол Полимиксин В Золендронат
Кристаллурия и обструкция мочевых путей	Амброксол Ацикловир Ацетазоламид Индинавир Метотрексат Сульфаниламидные химиопрепараты Тенофовир Топиромат Фторхинолоновые химиопрепараты Меламин Этиленгликоль

таллами). Последовательность повреждения нефротелия включает в себя потерю полярности и целостности цитоскелета, некроз и апоптоз. Впоследствии некроз вызывает воспаление за счет высвобождения из некротических клеток связанных с опасностью молекулярных структур (DAMP) и аларминов, что приводит к рекрутированию цитокин-продуцирующих лейкоцитов в перитубулярный интерстиций. Воспаление ускоряет повреждение канальцев и включает потенциальные триггеры некроптоза, такие как фактор некроза опухолей и другие цитокины, которые способствуют канальцевому некрозу и почечной дисфункции [4]. Некротизированные клетки нефротелия отделяются от базальной мембраны и попадают в просвет канальца, формируя либо пласты клеток, либо зернистые эпителиальные цилиндры, появляющиеся в моче. В случае воздействия осмотически активных веществ (этиленгликоль, диэтиленгликоль, маннитол, сорбитол) гибель клеток может происходить по пути одного из вариантов некроза – онкозиса (осмотического разрыва) [4, 6, 7, 9]. В культуре тканей было показано, что гибель эпителиоцитов проксимальных канальцев почки после субтоксического действия повреждающих клетку факторов происходит также путем апоптоза, в опытах *in vitro* эти воздействия сопровождаются усилением апоптотической гибели нефротелия [4, 9, 11]. Начальная ишемия или нефротоксины вызывают повреждение цитоплазматических мембран нефротелиоцитов с увеличением их проницаемости для ионов кальция. Кальций первоначально поступает в цитоплазму, а затем в митохондрии с помощью переносчика. Нарушение функции митохондрий сопровождается дефицитом энергии, необходимой для синтеза макроэрга АТФ, и некрозом клеток [3, 4, 6–9, 11]. Например, при действии кадмия на клетки проксимального канальцевого эпителия наблюдается зависимость от дозы индукция апоптоза, установленная по увеличению экспрессии каспазы-9, каспазы-3, поли-АДФ-рибозной полимеразы (PARP) и Bcl-2, транслокации цитохрома с (сyt c), фактора, индуцирующего апоптоз (AIF), и эндонуклеазы G [12].

### Токсичные металлы и радионуклиды

Металлотоксикозы обусловлены поступлением токсичных металлов (ТМ) с продуктами питания, питьевой водой и воздухом [1, 2, 6, 7]. Наибольшую нефротоксичность проявляют соединения ртути,

кадмия, хрома, мышьяка, свинца, урана, встречающиеся в технической сфере, машиностроении, при добыче цветных металлов и радионуклидов [6, 7, 13–17] (табл. 2).

Общим механизмом поражения почек при металлотоксикозах является блокада тиоловых групп белков, истощение восстановленного глутатиона (ВГ) или токсическое действие комплекса металл-металлотиионеин [17-19]. Несмотря на общий механизм повреждения клеток и тканей ТМ, у каждого из металла есть свои особенности в токсикодинамике и токсикокинетике данного процесса. При отравлении свинцом нарушается функция проксимальных канальцев почек, что приводит к глюкозурии, фосфатурии и аминокацидурии [17]. Нефротоксичность кадмия при остром отравлении обусловлена развитием канальцевого некроза, а при хроническом – распространенного нефросклероза и развития ХПН. В организме кадмий связывается с тио-группами, фосфолипидами, нуклеиновыми кислотами и ингибирует процессы фосфорилирования [12, 18]. Гистопатологические изменения почек у мышей, получавших хлорид кадмия с питьевой водой значительно зависели от дозы кадмия [12]. Концентрация Cd до 100 мг CdCl<sub>2</sub>/л вызывала лишь незначительные изменения, которые были ограничены увеличением количества лизосом и вакуолизацией. В более высоких концентрациях Cd, изменения прогрессировали и характеризовались поражением митохондрий, клеточным набуханием и потерей базальных инвагинаций. Выявленная гиперэкспрессия интерстициального матричного компонента фибронектина и экспрессия маркера миофибробластов альфа-ГМА в почках мышей, подвергшихся воздействию 100 мг CdCl<sub>2</sub>/л, позволила установить, что воздействие относительно низкими дозами Cd может привести в конечном итоге к почечному фиброзу [18].

Ртуть и ее соединения представляют собой типичный тиоловый яд, который ингибирует многие ферменты путем связывания и окисления сульфгидрильных групп, истощает пул ВГ, вызывая истощение макроэргических компонентов клеток почек [19]. Нефротоксическое действие ртути проявляется в основном в S2 и S3-сегменте проксимальных канальцев [7, 17, 19–21]. Исследование полового диморфизма при введении крысам 4 мг/кг дихлорида ртути показало повышение экспрессии почечного транспортера органических анионов Oat1 и белка, ассоциирован-

Таблица 2.

Клинические проявления нефротоксичности металлов [по 17].

Проявления со стороны мочевыделительной системы	Ксенобиотик в порядке специфичности
Синдром Фанкони	Кадмий > свинец > хром > осмий
Канальцевый ацидоз	Кадмий
Оксалатно-кальциевая кристаллурия	Ртуть > кадмий
Уратурия	Свинец
Мочекаменная болезнь без уточнения	Кадмий
Интерстициальный нефрит	Ртуть > свинец
Нефротический синдром	Ртуть > золото

ного с лекарственной устойчивостью MRP2 у самок и самцов. Однако почечная экспрессия транспортера Oat3 увеличивалась только у самок, что коррелировало с меньшей чувствительностью самок к нефротоксичности соединений ртути [22]. Неорганические соединения ртути приводят к активации аутоантителопродукции. После длительного введения диоксида ртути крысам линии Brown Norway у животных вырабатывались аутоантитела к ламинину базальной мембраны, которые вызывали типичное протяжное скопление IgG вдоль базальной мембраны клубочков почек, затем появлялись округлые депозиты иммунных комплексов, протеинурия и тубулоинтерстициальный нефрит [23].

Передозировка препаратов железа приводит к развитию гемосидероза почек и выраженной активации оксидативного стресса. Внутривенное введение препаратов железа в эксперименте на мышах вызывало индукцию профиброгенного MCP-1 (моноклеточного хемоаттрактантного белка) в почках [24]. В других экспериментах показано что при повышении разовой дозы комплекса железа декстрана до 600 мг/кг развивалась типичная ренальная форма острого повреждения почек с подъемом сывороточного креатинина [25]. Снижение клиренса креатинина с повышением уровня суточной протеинурии отмечали при введении и глюконата железа. Анализ гомогенатов почек показал значительное увеличение активности каталазы и уровня малонового диальдегида в группе крыс, получавших глюконат железа, а также повышение активности Cu,Zn-супероксиддисмутазы и глутатион-(GSH)-пероксидазы, сопровождающееся снижением окисленного глутатиона в случае введения глюконата и декстрана железа ( $p < 0,01$ ). Уровни фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 были значительно увеличены в почках равнозначно при введении глюконата и декстрана железа [26].

Нефротоксичность неорганических соединений мышьяка подобна таковой ртути. Мышьякорганическая кислота (какодиловая кислота) в экспериментах на крысах вызывала повреждение уротелия в стенке мочевого пузыря [27]. Цитотоксические изменения в уротелии и фокусы клеточного некроза были обнаружены через 3 дня воздействия, затем сменялись широко распространённым некрозом уротелия через 7 дней после начала воздействия. Индекс мечения бромдезоксисуридином (BrdU) не увеличивался до 7 дня затравки крыс, что указывает на то, что введение какодиловой кислоты приводит к цитотоксичности с некрозом, с последующей восстановительной гиперплазией эпителия мочевого пузыря [27].

Носительство токсичных металлов является установленным фактором риска развития хронических заболеваний почек и хронической почечной недостаточности [5–7, 17].

Уран оказывает токсическое действие на почки и как тяжелый металл, и как альфа-излучающий радионуклид [14, 28, 29]. Патология в ранний период связана с воздействием иона уранила на нефротеле-

лий канальцев. Для урана характерно развитие как ОКН, так и перитубулярного и перигломерулярного нефросклероза [28, 29–31]. Механизм поражения почек ураном следующий: на этапе распределения ионы уранила образуют комплексы с белками крови и гидрокарбонатом плазмы. Гидрокарбонатный комплекс полностью фильтруется в клубочках почек и попадает в первичную мочу. В условиях физиологического pH комплекс диссоциирует; высвободившийся гидрокарбонат полностью реабсорбируется, а ион уранила ковалентно и селективно связывается с натрий-зависимыми транспортными системами проксимальных канальцев, в том числе АТФазами, участвующими в реабсорбции глюкозы и натрия [28–30]. В результате образования комплекса АТФ-уранил-гексокиназа угнетаются утилизация и проникновение глюкозы внутрь клеток, что сопровождается глюкозурией [29, 30]. В работе японских исследователей [32] установлено, что низкие дозы уранилацетата вызывали центральное истощение клеток проксимальных канальцев и появление регенерирующих клеток в зоне 3–4 сегмента S3 проксимальных канальцев. Авторадиографически было выявлено, что высокие дозы вызывали почти полное истощение клеток проксимальных канальцев S3 сегмента и рестрикцию регенерирующих клеток. Включающие метку регенерирующие клетки интенсивно пролиферировали к 7-м суткам после острого отравления, в противоположность клеткам 4 зоны S3. Существующие в канальцах недифференцированные клетки, которые диссеминировали после острого воздействия по всем зонам 1–4 S3 сегмента проксимальных канальцев, играют первостепенную роль в регенерации почки. Часть клеток, мигрировавших в отдаленные участки проксимальных канальцев, продолжали накапливать метку BrdU к 42 суткам после острого отравления высокими дозами уранила ацетата. Авторы пришли к выводу, что в инициации регенерации нефротелия в этом случае играют роль недифференцированные покоящиеся клетки проксимальных канальцев, активируемые в ответ на повреждение и участвующие в восстановлении S3 сегмента [32]. Развитие радиационного поражения почек также возможно при попадании в организм и других радионуклидов [7, 14, 30].

### Суррогаты алкоголя и органические растворители

Характерным признаком отравлений этиленгликолем (ЭГ) является двухсторонний субтотальный и тотальный канальцевый некроз [6, 7, 33, 34]. Острые отравления суррогатами алкоголя, в частности двухатомными спиртами и их эфирами (нефротоксичны только этиленгликоль, диэтиленгликоль, метилцеллозоль), приводят к развитию метаболического ацидоза с высокой анионной разницей и осмотического некроза нефротелия (диэтиленгликоль – ДЭГ) или оксалатной нефропатии и петрификации почечной паренхимы (ЭГ). Высокая доза ДЭГ (10 г/кг (*per os*)) вызывала почечную недостаточность у самцов крыс с повышением содержания в плазме крови креатинина и мочевины, увеличением массового коэффициента

почек. Гистопатологическая оценка показала развитие кортикального некроза почек и центрилобулярного некроза, стеатоза и истощение запасов гликогена в печени [33, 34]. У пациентов при отравлении ЭГ и метилцеллозольвом отмечается 2-3 степень нефропатии. Большая часть поступившего в организм ЭГ подвергается биотрансформации в печени и почках под действием НАД-зависимой АДГ в гликолевый альдегид. Далее под влиянием альдегидоксидазы (АльдГ) образуется гликолевая кислота и глиоксаль; гликолевая кислота при участии лактатдегидрогеназы (ЛДГ) превращается в глиоксильную кислоту. Токсичность метаболитов ЭГ распределяется следующим образом: глиоксильная кислота > гликолевый альдегид > оксалат > гликолевая кислота. Перечисленные метаболиты ЭГ способны угнетать дыхание, окислительное фосфорилирование и синтез белка [34]. При субхроническом отравлении ЭГ в малых дозах как в клинике (в составе примеси к глицерину в приготовленных сиропах с сульфаниламидами), так и в эксперименте наблюдается в основном развитие оксалатной кристаллурической нефропатии с умеренным повреждением канальцев [35].

Среди других органических растворителей выраженной нефротоксичностью обладают толуол, диоксан и хлорированные углеводороды [36, 37]. Растворители вызывают жировую дистрофию нефроцитов почечных канальцев проксимальных и дистальных отделов нефрона (дихлорэтан, трихлорэтилен, гексахлорбутadiен) и гидропическую дистрофию нефроцитов (тетрахлорметан) [37, 38]. Результаты функциональных и морфологических исследований показывают, что тетрахлорметан, наряду с гепатотоксическим эффектом, оказывает прямое повреждающее действие на различные отделы нефрона [6, 7, 38].

### Меламин и циануровая кислота

Токсическое действие меламина связано с особенностями его метаболизма [39]. «Меламиновая нефропатия» представляет собой постренальную форму повреждения почек с тубулярным некрозом и кистозным расширением в кортико-медулярной S-зоне в результате обструкции мочевыводящих путей пирамидальными кристаллами «сферолитов» или «сферически симметричными, излучающими кристаллическими агрегатами», которые были обнаружены как в просвете клубочков, так и в интерстиции почек [40]. Важно отметить, что кристаллы при уратной нефропатии, как и состоящие из меламин-цианурата, не выявляются при ультрасонографическом исследовании почек. Это микроскопические изменения, выявляемые только в биоптатах. Поскольку структура меламина позволяет связывать через водородные связи мочевую кислоту, наблюдали совместное осаждение комплексов меламин-цианурат и меламин-урат в случае крыс с соотношением 1:1, а у людей 2:1. Важной находкой исследователей стало обнаружение того, что через 24 часа фиксации почек крыс в нейтральном забуференном растворе форма-лина все кристаллы растворяются бесследно и на их

месте остаются кистозоподобные пустоты [40].

### Природные токсины

Яд грибов рода Паутинник (*Cortinarius*, С.) – орелланин (3,3',4,4'-тетрагидрокси-2,2'-бипиридин-N,N-диоксид) ингибирует синтез белков, РНК и ДНК в клеточных системах [41, 42]. Для орелланина и гербицида параквата (1,1'-диметил-4,4'-бипиридиний дихлорид), схожих по химической структуре, установлено, что они концентрируются в нефротелии, где метаболизируются системой цитохрома Р450 в ответственную редокс-систему генерации свободных радикалов с образованием перекиси водорода, супероксидных радикалов и гидроксил-радикала, которые приводят к необратимому повреждению ткани почек [41-44]. Антидотной терапии при отравлении этими ядами не разработано [42-46]. Поедание 15 экземпляров *C. speciosissimus* приводило к острой почечной недостаточности, тем не менее, длительная почечная недостаточность развилась также после приема всего двух грибов *C. orellanus*. В исследовании на животных самки оказались более устойчивыми, чем самцы. Окисление орелланина в почечной ткани может приводить к накоплению хиноновых соединений, которые ковалентно связываются с биологическими структурами, что в итоге приводит к повреждению клеток. Дополнительные исследования также продемонстрировали генерацию радикала орто-семихинонового аниона из окисленного орелланина, что привело к образованию свободных радикалов кислорода и истощению эндогенного глутатиона, а также аскорбиновой кислоты [43]. Аманинтоксины, в частности альфа-аманитин из яда бледной поганки, являются ингибиторами эукариотической РНК-полимеразы 2 типа и в случае отравления приводят к панацинарному некрозу гепатоцитов и тотальному некрозу канальцевого эпителия почек, вызывая цитолитический гепатит и нефропатию 2–3 степени [45-47]. Содержание мРНК постепенно снижается в течение первых 24 ч, в результате чего развивается дефицит синтеза белка и отсроченная гибель клеток [46, 47]. Растительный нефротоксин аристолюхиевая кислота (8-метокси-6-нитрофенантро-[3,4-d][1,3]-диоксол-5-карбоновая кислота) при длительном поступлении в организм приводит к развитию дисплазии уротелия и тубулоинтерстициального нефрофиброза [7, 48]. Механизм действия связан с восстановлением нитрогруппы в аминокгруппу и образованием аддуктов с ДНК клеток, мутациями в генах уротелиальной ткани почек, мочеточника и мочевого пузыря. Исследование экзона 2-11 белка р53 при введении аристолюхиевой кислоты выявило 19 мутаций, 89% которых при секвенировании оказались связаны с парой А:Т, причем 78% из них были обусловлены трансверсией А:Т→Т:А [48].

### Лекарственные средства

При анализе причин и механизмов токсического поражения почек следует отметить, что статистические эпидемиологические данные или распространенность новых случаев за определенный период

времени не являются информативными касательно лекарственных отравлений, так как манифестация токсического действия и побочных (нежелательных) лекарственных реакций не линейна во времени за исключением острых смертельных отравлений. Идиосинкразические и обусловленные метаболитами токсические реакции не связаны с уровнем дозы препарата, обусловлены генетическим полиморфизмом, исходным иммунным статусом, наличием негативного преморбидного фона [4-11]. В связи с этим, наиболее корректная информация в отношении побочных эффектов лекарственной терапии имеется в данных Фармаконадзора: отношение людей, принимавших лекарственный препарат, к числу больных с неблагоприятными реакциями из исследований «случай – контроль».

При фармакотерапии заболеваний нефротоксичность лекарственных препаратов связана с преобладающей почечной экскрецией, причем механизм поражения почек зависит от структуры лекарственного средства, определяющей путь транспорта из крови в мочу. Антибиотики оказывают повреждающее действие на почки при помощи двух механизмов. Прямой тип повреждения (наиболее частый) является дозозависимым, с незаметным началом (симптомы не определяются на ранних стадиях), и характеризуется некрозом части клеток проксимальных канальцев почки. Патологические изменения в тяжелых случаях соответствуют картине острого тубулярного некроза, что является типичным для повреждения в результате воздействия аминогликозидов и гликопептидов [4, 49-57]. Нефротоксичность аминогликозидов и гликопептидов сопровождается не только повреждением проксимальных канальцев, но и структур нефрона из мозгового вещества (петля Генле и собирательные трубки) почек. Аминогликозиды связываются с 30S субъединицей рибосом и нарушают синтез белка, препятствуя образованию комплекса транспортной и матричной РНК, при этом происходит ошибочное считывание генетического кода и образование нефункциональных белков у микроорганизмов. Нефротоксичность аминогликозидов убывает в ряду неомицин > гентамицин > канамицин > тобрамицин > стрептомицин [9, 53, 55, 56]. В токсических дозах аминогликозиды вызывают нарушение проницаемости клеточных мембран митохондрий и лизосом нефротелиоцитов, накопление ламеллярных включений внутри лизосом (фосфолипиды), а затем, по механизму активации оксидативного стресса и липопероксидации, разрушение клеток. При этом с мочой выделяются большие количества фосфолипидов [54]. Окислительный стресс играет важную роль в развитии ОКН путем активации воспалительного ответа через выделение провоспалительных цитокинов и накопление воспалительных клеток в почках [4, 55, 57].

Ванкомицин представляет собой трициклический гликопептидный антибиотик. Нефротоксичность (вплоть до развития почечной недостаточности) при приеме ванкомицина проявляется повышением кон-

центрации креатинина и мочевины в крови; редко развитием интерстициального нефрита. Механизм нефротоксичности ванкомицина связан с энергозатратами на канальцевый транспорт гликопептидов из крови в клетки канальцев и реабсорбцией [4, 10, 50, 52, 57]. В опытах на крысах введение ванкомицина в дозе 200 мг/кг приводило к снижению активности гамма-глутамилтрансферазы в моче на 60% по сравнению с контрольной группой крыс, при этом отмечали повышение активности лактатдегидрогеназной активности мочи в 8 раз и увеличение массового коэффициента почек в 2,5 раза. Уровень мочевины в крови увеличивался в 4, а креатинина – в 5 раз. Патологические изменения в почках крыс характеризовались интерстициальным и перипеллюлярным отеком, некрозом и атрофией нефротелия канальцев с гиалиновыми и лейкоцитарными цилиндрами в их просвете [57]. Экспериментальные исследования подтвердили провоспалительное действие, митохондриальную дисфункцию и апоптоз как основные механизмы развития нефротоксичности ванкомицина. Окислительное фосфорилирование, стимулированное ванкомицином, вызывает образование активных форм кислорода и снижение активности защитных антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу и каталазу. Индукция супероксид-радикала ванкомицином обуславливает деполяризацию митохондриальной мембраны с высвобождением цитохрома C и последующей активацией каспаз 9 и 3. Каспаза 3 участвует в апоптотической гибели клеток почек [57].

Антимикотический полиеновый препарат амфотерицин Б обладает специфическим механизмом развития нефротоксичности. Нефротоксичность клинически проявляется увеличением транстубулярного калиевого градиента [58], потерей с мочой калия, магния и развитием почечного канальцевого ацидоза 1 типа. При исследовании механизма токсичности было установлено, что амфотерицин Б угнетает протонный градиент в клетках дистальных канальцев, связующих и собирательных трубок, угнетает экспрессию аквапорина 2 в большей степени во внутреннем и внешнем мозговом слое почек, но не в корковом веществе почки крыс [59]. Однако, при иммуногистохимическом изучении почек макак-крабедов, получавших амфотерицин Б в дозе 0,6 мг/кг/сут в течение 4 дней, отмечено поражение канальцев во всей кортикомедуллярной зоне, особенно в мозговом веществе, а также активацию интерстициальной ткани в корковом веществе [60].

По клиническим данным, у 1-5% пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), могут развиваться ренальные побочные эффекты в форме острой и хронической почечной недостаточности [4, 5, 7, 49, 50, 61, 62]. Различные формы ОПП, вызванные НПВС, включали почечный папиллярный некроз, острый интерстициальный нефрит, гиперкалиемию и задержку жидкости. Острая форма этих побочных эффектов зависит от дозы / продолжительности курса лечения НПВС

и обычно обратима. В процессе биотрансформации в почках первично нетоксичные НПВС превращаются в активные метаболиты, которые ковалентно связываются с биологически важными макромолекулами, изменяют их функцию, приводя к некрозу клеток. Примером является метаболизм ацетаминофена. При участии цитохрома P450 (преимущественно изоформы CYP2E1) образуется электрофильный интермедиат — N-ацетил-пара-бензохинонимин, который, ковалентно связываясь с макромолекулами клетки, нарушает митохондриальную и ядерную функции. Кроме того, метаболит вызывает быстрое истощение NADH и NADPH, блокируя митохондриальную энергетику. В результате снижается функция ионных насосов и кальций выходит в цитозоль. Неконтролируемое повышение концентрации кальция в цитозоле играет решающую роль в механизмах токсической смерти клеток [4, 50]. У крыс, которым вводили высокие дозы индометацина (10 и 50 мг/кг/день) наблюдали заметное увеличение содержания всех папиллярных фосфолипидов, при этом в корковом веществе наблюдалось увеличение уровня сфингомиелина и фосфатидилэтаноламина, без изменений в мозговом веществе почек. Длительное введение 1 мг/кг/день индометацина привело к увеличению всех папиллярных фосфолипидов со второй недели лечения. Содержание фосфолипидов в медуллярной зоне почек также увеличивались, но изменений в корковом веществе не наблюдалось [63].

Пеметрексед, синтетический антифолат для лечения непрогрессирующего неплоскоклеточного рака легких, наряду с канальцевой патологией почек, вызывал в некоторых случаях у пациентов развитие интерстициального нефрита с фиброзом [64, 65]. Цисплатин проявляет выраженную нефротоксичность (в 28—36% случаев). В механизме нефротоксичности лежат два процесса, различающиеся в зависимости длительности введения препарата: прямое тубулотоксическое действие на проксимальные и дистальные канальцы при однократном введении массивной дозы и развитии отдаленного тубулоинтерстициального нефрофиброза при длительном курсовом введении терапевтических и субтоксических доз. Исследование при хроническом введении цисплатина (1 мг/кг 2 раза в неделю 10 недель, внутривенно) у крыс показало значительное увеличение уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови, но параметры антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов не были достоверно изменены [66]. Дисфункция проксимальных канальцев, наблюдаемая при введении цисплатина, предшествует изменениям внутрипочечной гемодинамики. Через 48 часов после введения цисплатина наблюдается проксимальная и дистальная канальцевая реабсорбция и увеличение сосудистого сопротивления. Острая токсичность характеризуется снижением митохондриальной функции, активности АТФазы, изменением содержания катионов в клетках и изменением транспортной функции. В наружном медуллярном слое резко снижается экспрессия аквапоринов AQP1 и 2, транспортера

натрия, включая Na,K-АТФазу (альфа-субъединицу) и Na,K,2Cl-ко-транспортера и типа III Na,H-обменника. Воздействие цисплатином приводит к нарушению канальцевой реабсорбции и снижению концентрационной функции почек. Изменение транспорта натрия и воды представляет собой раннее проявление нефротоксичности цисплатина, так как угнетение функции транспортеров происходит у крыс без повышения уровня мочевины и креатинина в крови [67]. Недавно было показано что в остром повреждении почек цисплатином также участвует цистенилированный лейкотриен D<sub>4</sub>, образующийся при активации 5-липоксигеназного пути метаболизма лейкотриенов [68]. Истощение или инактивация ВГ и родственных антиоксидантов приводит к накоплению эндогенных АФК внутри клеток, запускающих сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), р53, что приводит к гибели клеток почечных канальцев [4].

Циклоспорин А (CsA) ингибирует G0 и G1 фазы клеточного цикла иммунокомпетентных клеток, применяется при пересадке почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, костного мозга. Однако в отдаленном периоде отмечается развитие хронической трансплантационной нефропатии. CsA, а также другой ингибитор кальцинейрина такролимус, может вызывать как острую, так и хроническую нефротоксичность, с уменьшением функций трансплантированной почки наряду с артериолопатией и интерстициальным фиброзом [7, 49, 69]. У крыс, получавших комплекс CsA (15 мг/кг/день) с сиролиму-сом (рапамицин 3 мг/кг/день), показано значительное снижение массы тела, ухудшение функции почек, тяжелая и диффузная канальцевая вакуолизация и атрофия нефротелия [70]. Сигнальные пути подсемейства p38, ERK и JNK МАРК, ингибирование синтеза оксида азота и нарушение эндотелий-зависимого расслабления в почечных артериях участвуют в патогенезе нефротоксичности CsA [71].

Нефротоксичность свойственна также противовирусным препаратам [4, 7, 8, 11]. Токсичность ацикловира была установлена в 13% случаев применения у 268 пациентов (случаи острого повреждения почек, ОПП) [72]. Механизм нефротоксичности ацикловира оценивали с использованием протеомного анализа на основе масс-спектрометрии в опытах на мышах при введении внутривенно ацикловира (150 или 600 мг/кг в день) в течение 9 дней [73]. Образцы анализировали на MALDI-TOF масс-спектрометре (4800 Proteomics Analyzer, Applied Biosystems, США). В протеомном анализе более 1000 белков разделяли двумерным электрофорезом на полиакриламидном геле, и в общей сложности экспрессия 20 белков была отобрана для дальнейшего анализа направленности изменений по сравнению с контрольной группой. Среди белков были идентифицированы шесть (антиген МНС класса II, глиоксалаза 1, пероксиредоксин 1, αВ-кристаллин, рецептор 1-IIIb фактор роста фибробластов и субъединица Vb цитохромоксидазы), ассоциированных с индуцированной ацикловиrom, нефротоксичностью.

Эти результаты были подтверждены анализом Вестерн-блоттинга. Анализ различных уровней экспрессии показал, что оксидативное и митохондриальное повреждение вовлечены в индуцированную ацикловиrom нефротоксичность. Кроме того, VEGF и фактор роста фибробластов FGF могут играть определенную роль в восстановлении тканей после воздействия токсических доз ацикловира [73].

### Тубулоинтерстициальный нефрит и нефрофиброз

Лекарственно-индуцированный острый тубулоинтерстициальный нефрит (oТИН) возникает при назначении препаратов из самых разных классов: антибиотики, НПВС, ингибиторы протонной помпы и гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов, цитостатики, диуретики, других лекарственных препаратов [4, 5, 7, 49, 50]. Возможность развития острой тубулоинтерстициальной лекарственной патологии почек определяется индивидуальной чувствительностью и генетическим полиморфизмом метаболизирующих систем организма, не зависит от дозы препарата, но связана с длительным поступлением и антигенным стимулированием иммунной системы. При oТИН в патогенезе преобладают иммунологические реакции, хорошо описанные в литературе [4, 7, 49, 50]. При хроническом тубулоинтерстициальном нефрофиброзе вследствие токсического или ишемического воздействия основной прогрессирующей патологии является фиброзное разрастание соединительной ткани в интерстициальном пространстве. Механизм представлен на рисунке.

В результате ишемии тубулярного эпителия проксимального сегмента канальцев, клетки секретируют хемокины и факторы роста, которые способствуют миграции в интерстиций моноцитов. Далее, моноциты, трансформированные в макрофаги, участвуют в секреции профиброгенных факторов роста, что инициирует пролиферацию покоящихся в интерстиции фибробластов, а также тубулярного эпителия. Тубулярные клетки подвергаются эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировке, в результате которой клетки начинают экспрессировать мезенхимальные маркеры, то есть, изменяют свой фенотип. Активация интегринами и гипоксией фибробластов приводит к гиперпродукции альфа-гладкомышечного актина и белков экстрацеллюлярного матрикса, усилению экспрессии ингибиторов протеиназ. Накопление компонентов соединительной ткани происходит в две фазы: воспалительный синтез (в момент притока моноцитов) и поствоспалительный синтез внеклеточного матрикса. Последний играет ведущую роль в деструкции физиологической микроструктуры самой почки [74]. Токсический тубулоинтерстициальный нефрит у пациентов характеризуется канальцевыми повреждениями, интерстициальным воспалением и фиброзом. Анализ линейных корреляционных характеристических кривых показал, что по патологическому уровню моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1) в моче возможно выявлять степень интерстициального отека и воспалительную инфильтрацию с большей точностью, чем

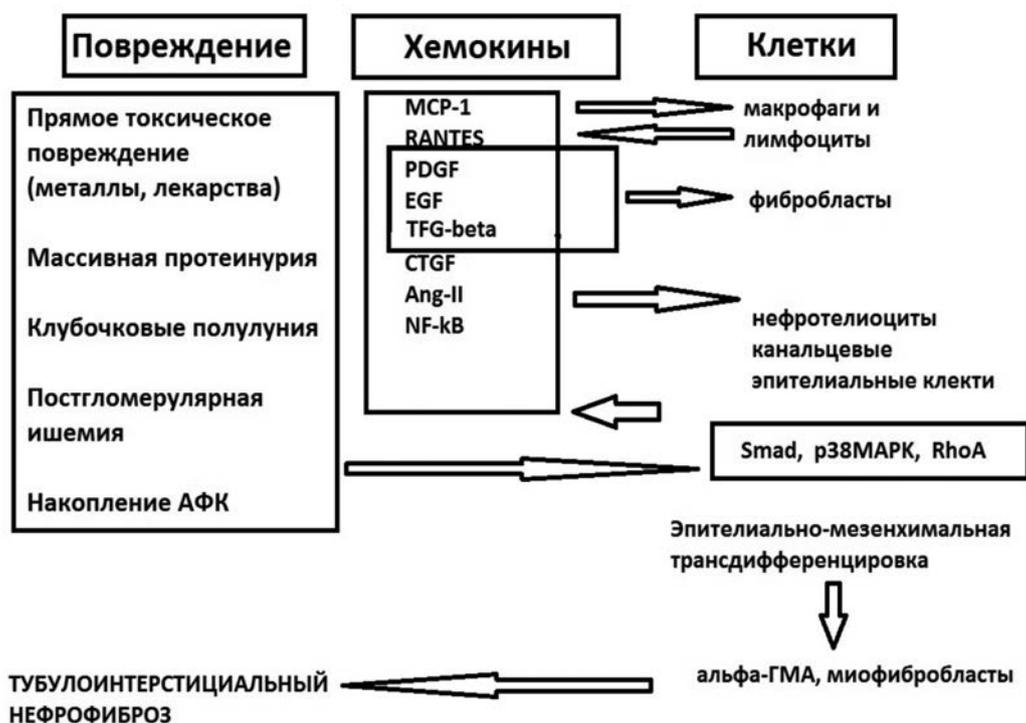


Рис. Механизм развития хронического тубулоинтерстициального нефрофиброза (адаптировано по [75]).

с помощью других биомаркеров ( $r = 0,501$ ,  $p < 0,001$  и  $r = 0,768$ ,  $p < 0,001$ , соответственно), тогда как патологические уровни липокалина-2 (NGAL) в моче имели наивысший коэффициент корреляции с канальцевой атрофией ( $r = 0,692$ ,  $p < 0,001$ ) [75].

### Заключение

В представленном обзоре обобщены новые сведения о механизмах нефротоксичности наиболее часто встречающихся промышленных (токсичных металлов, радионуклидов, суррогатов алкоголя, хлорорганических растворителей, гербицидов, меламина) и природных (грибных и растительных) ядов, а также ряда лекарственных препаратов как по данным экспериментальных исследований, так и клинических наблюдений. Систематизация и анализ механизмов нефротоксичности из новейших исследований, несомненно, будут иметь большое значение для клинической токсикологии и фармакотерапии, позволяя с новых позиций пересмотреть патогенез токсического и лекарственного поражения почек. При отравлениях химическими, природными веществами и лекарственными средствами токсическое поражение почек является диффузным и затрагивает обе почки, что создает потенциальную угрозу жизни пациента. Дозозависимая токсичность прямых нефротоксинов реализуется посредством двух механизмов гибели клеток: некроза и апоптоза. Оба механизма в своей основе содержат функциональные и/или структурные формы повреждения клеток почек. В случае острого или хронического токсического воздействия первичной мишенью являются тубулярные клетки (нефротелиоциты) проксимальных и дистальных канальцев. Некрозу нефротелиоцитов предшествуют различные виды клеточных дистрофий. Последовательность повреждения нефротелия включает в себя потерю полярности и целостности цитоскелета, некроз и апоптоз. Впоследствии некроз вызывает воспаление, рекрутирование цитокин-продуцирующих лейкоцитов в интерстиций.

### Список литературы

1. Недовесова С.А., Трофимович Е.М., Турбинский В.В., Айзман Р.И. Влияние длительного потребления питьевой воды с повышенным содержанием магния на функции почек у животных. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2017; 7(1): 216-229. DOI: 10.15293/2226-3365.1701.15
2. Айзман Р.И., Герасёв А.Д., Айзман О., Крашенинина Г.И., Трофимович Е.М. Физиолого-гигиеническое обоснование нормы калия в питьевой воде: научно-практическое значение. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2018; 8(5): 266-284. DOI: 10.15293/2226-3365.1805.16
3. Mason J., Welson J., Torhorst J. The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int.* 1987; 31: 65-71.
4. Hosohata K. Role of Oxidative Stress in Drug-Induced Kidney Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1826. DOI:10.3390/ijms17111826
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия. Принята 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. С изменениями и дополнениями Всемирной Организации

Здравоохранения 1990-2019 гг. Режим доступа: <http://mkb-10.com> Дата обращения: 10.11.2018

6. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986. 280 с.
7. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 240 с.
8. Chávez-Iñiguez J.S., Medina-Gonzalez R., Aguilar-Parra L., Torres-Vázquez E., Maggiani-Aguilera P., Cervantes-Pérez E., García-García G. Oral acyclovir induced hypokalemia and acute tubular necrosis a case report. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1): 324. DOI: 10.1186/s12882-018-1121-0
9. Campos M.A.A., de Almeida L., Grossi M., Tagliati C. In vitro evaluation of biomarkers of nephrotoxicity through gene expression using gentamicin. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2018; 32(9): e22189. DOI: 10.1002/jbt.22189
10. Takigawa M., Masutomi H., Shimazaki Y., Arai T., Lee J., Ishii T., Mori Y., Ishigami A. Age-dependent changes in vancomycin-induced nephrotoxicity in mice. *J. Toxicol. Pathol.* 2019; 32(1): 57-66. DOI: 10.1293/tox.2018-0036
11. Ramamoorthy H., Abraham P., Isaac B., Selvakumar D. Mitochondrial pathway of apoptosis and necrosis contribute to tenofovir disoproxil fumarate-induced renal damage in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2019; 38(3): 288-302. DOI: 10.1177/0960327118802619
12. Chen S., Liu G., Long M., Zou H., Cui H. Alpha lipoic acid attenuates cadmium-induced nephrotoxicity via the mitochondrial apoptotic pathways in rat. *J. Inorg. Biochem.* 2018; 184: 19-26. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2018.04.001
13. Детков В.Ю., Оберлиз Д., Скальная М.Г., Никоноров А.А., Никонорова Е.А. Патофизиологическая роль взаимосвязи обмена железа и цинка. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2017; 20(7): 3-7.
14. Воронцова З.А., Кудаева Э.Ф., Минасян В.В., Иванова Е.Е., Селявин С.С., Гуреев А.С., Пархоменко Н.В., Джумабаев Ш.Д. Прямое и опосредованное действие обедненного урана в эксперименте. Вестник Международной академии наук экологии и безопасности жизнедеятельности. 2018; 23(2): 160-163.
15. Луковникова Л.В., Сидорин Г.И., Аликбаева Л.А., Галошина А.В. О роли биомониторинга при оценке состояния здоровья населения, подверженного экспозицией ртутью. Токсикологический вестник. 2017; 5: 2-4.
16. Malov A.M., Sibiryakov V.K., Ivanenko A.A., Glukhova, R.I., Marchenko M.V. The dynamics of dose-dependent excretion of cadmium from the body with urine. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 41S(E-049): 86.
17. Колбасов С.Е., Ливанов Г.А., Нечипоренко С.П., Соболев М.Б. Биомаркеры раннего токсического действия тяжелых металлов. Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика. Сб. статей. СПб.: Издательско-полиграфический центр Каро, 1999: 114-127.
18. Thijssen S., Lambrechts I., Maringwa J., Kerkhove E.V. Changes in expression of fibrotic markers and histopathological alterations in kidneys of mice chronically exposed to low and high Cd doses. *Toxicology.* 2007; 238: 200-210. DOI: 10.1016/j.tox.2006.10.011
19. Tokumoto M., Lee J., Shimada A., Tohyama C., Satoh M. Glutathione has a more important role than metallothionein-I/II against inorganic mercury-induced acute renal toxicity. *J. Toxicol. Sci.* 2018; 43(4): 275-280. DOI: 10.2131/jts.43.275
20. Zalups R.K. Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacol. Rev.* 2000. 52(1): 113-143.
21. Zalups R.K., Barfuss D.W. Renal organic anion transport system: a mechanism for the basolateral transport of mercury-thiol conjugates along the pars recta of the proximal tubule. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002; 182(3): 234-243.
22. Hazelhoff M.H., Bulacio R., Chevalier A., Torres A.M. Renal expression of organic anion transporters is modified after mercuric chloride exposure: Gender-related differences. *Toxicol. Lett.* 2018; 295: C. 390-396. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.07.016
23. Nieto E., Escudero E., Navarro E., Yanez-Mo M., Martín A., Perez de Lema G., Sanchez-Madrid F., Mampaso F. Effects of mycophenolate mofetil in mercury-induced autoimmune nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(4): 937-945.
24. Zager R.A. Parenteral iron treatment induces MCP-1 accumulation in plasma, normal kidneys, and in experimental nephropathy.

- thy. *Kidney Int.* 2005; 68(4): 1533-1542.
25. Nematbakhsh M., Pezeshki Z., Moaeidi B.A., Eshraghi-Jazi F., Talebi A., Nasri H., Baradaran S., Gharagozloo M., Safari T., Haghighi M. Protective role of silymarin and deferoxamine against iron dextran-induced renal Iron deposition in male rats. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4: 286-292.
  26. Toblli J.E., Cao G., Olivieri L., Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3631-3640. DOI: 10.1093/ndt/gfq260
  27. Cohen S.M., Yamamoto S., Cano M., and Arnold L.L. Urothelial Cytotoxicity and Regeneration Induced by Dimethylarsinic Acid in Rats. *Toxicol. Sci.* 2001; 59(1): 68-74.
  28. Keith S., Faroon O., Roney N., Scinicariello F., Wilbur S., Ingerman L., Lladós F., Plewak D., Wohlers D., Diamond G. *Toxicological profile for uranium*. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US), 2013.
  29. Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Функциональное состояние почек и иммунологические нарушения при остром комбинированном воздействии обедненным ураном. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017; 2: 93-98. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-2-93-98
  30. Галибин Г.П., Новиков Ю.В. Токсикология промышленных соединений урана. Под ред. проф. Ю.И.Москалева. М.: Атомиздат, 1976. 184 с.
  31. Russel J., Kathren R., Dietert S. A histological kidney study of uranium and non-uranium workers. *Health Physics.* 1996; 70(4): 466-472.
  32. Fujigaki Y., Goto T., Sakakima M., Fukasawa H., Miyaji T., Yamamoto T., Hishida A. Kinetics and characterization of initially regenerating proximal tubules in S3 segment in response to various degrees of acute tubular injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21(1): 41-50.
  33. Fowles J., Banton M., Klapacz J., Shend H. A toxicological review of the ethylene glycol series: Commonalities and differences in toxicity and modes of action. *Toxicol. Lett.* 2017; 278: 66-83. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.06.009
  34. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л., Губанов А.И. Острые отравления этанолом и его суррогатами. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005.
  35. Asselman M., Verhulst A., De Broe M.E., and Verkoelen C.F. Calcium oxalate crystal adherence to hyaluronan-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14(12): 3155-3166.
  36. Battle D.C., Sabatini S., Kurtzman N.A. On the mechanism of toluene-induced renal tubular acidosis. *Nephron.* 1988. 49(3): 210-218.
  37. Brautbar N. Industrial solvents and kidney disease. *Handbook of solvents*. Ed. George Wyruch. Toronto – New York, 2001.
  38. Шиманко И.И. Поражение почек при острых экзогенных отравлениях. М.: Медицина, 1977. 208 с.
  39. Stine C.B., Reimschuessel R., Keltner Z., Nochetto C.B., Black T., Olejnik N., Scott M., Bandle O., Nemser S.M., Tkachenko A., Evans E.R., Crosby T.C., Ceric O., Ferguson M., Yakes B.J., Sprando R. Reproductive toxicity in rats with crystal nephropathy following high doses of oral melamine or cyanuric acid. *Food Chem. Toxicol.* 2014; 68: 142-153. DOI: 10.1016/j.fct.2014.02.029
  40. Reimschuessel R., Gieseker C.M., Miller R.A., Ward J., Boehmer J., Rummel N., Heller D.N., Nochetto C., de Alwis G.K., Bataller N., Andersen W.C., Turnipseed S.B., Karbiwnyk C.M., Satzger R.D., Crowe J.B., Wilber N.R., Reinhard M.K., Roberts J.F., Witkowski M.R. Evaluation of the renal effects of experimental feeding of melamine and cyanuric acid to fish and pigs. *Am. J. Vet. Res.* 2008; 69(9): 1217-1228. DOI: 10.2460/ajvr.69.9.1217
  41. Richard J.M., Louis J. & Cantin D. Nephrotoxicity of orellanine, a toxin from the mushroom *Cortinarius orellanus*. *Arch. Toxicol.* 1988; 62(2-3): 242.
  42. Holmdahl J. *Mushroom poisoning: Cortinarius speciosissimus nephrotoxicity*. Goteborg: Univ. of Goteborg; 2001.
  43. Nilsson U.A., Nyström J., Buvall L., Ebefors K., Björnson-Granqvist A., Holmdahl J., Haraldsson B. The fungal nephrotoxin orellanine simultaneously increases oxidative stress and down-regulates cellular defenses. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44(8): 1562-1569. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.017
  44. Zyoud S.H. Investigating global trends in paraquat intoxication research from 1962 to 2015 using bibliometric analysis. *Am. J. Ind. Med.* 2018; 61(6): 462-470. DOI: 10.1002/ajim.22835
  45. Karlson-Stiber C., Persson H. Cytotoxic fungi – an overview. *Toxicol.* 2003; 42(4): 339-349.
  46. Мусселиус С.Г., Рык А.А. Отравления грибами. М.: Миклош, 2002.
  47. Garcia J., Costa V.M., Carvalho A., Baptista P., de Pinho P.G., de Lourdes Bastos M., Carvalho F. Amanita phalloides poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 86: 41-55. DOI: 10.1016/j.fct.2015.09.008
  48. Grollman A.P., Shibutani S., Moriya M., Miller F., Wu L., Moll U., Suzuki N., Fernandes A., Rosenquist T., Medverec Z., Jakovina K., Brdar B., Slade N., Turesky R.J., Goodenough A.K., Rieger R., Vukelić M., Jelaković B. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *PNAS.* 2007; 104(29): 12129-12134.
  49. Declodt E., Maartens G. Drug-induced renal injury. *CME.* 2011; 29(6): 252-255.
  50. Shahrbaaf F.G., Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J. Renal. Inj. Prev.* 2015; 4(3): 57-60. DOI: 10.12861/jrip.2015.12
  51. Izzidine H. and Perazella M.A. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Rep.* 2017; 2(4): 504-514. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.02.008
  52. Yoshiyama Y., Yazaki T., Wong P.C., Beauchamp D., Kanke M. The effect of fosfomycin on glycopeptide antibiotic-induced nephrotoxicity in rats. *J. Infect. Chemother.* 2001; 7(4): 243-246.
  53. Le Moyec L., Racine S., Le Toumelin P., Adnet F., Larue V., Cohen Y., Leroux Y., Cupa M., Hantz E. Aminoglycoside and glycopeptide renal toxicity in intensive care patients studied by proton magnetic resonance spectroscopy of urine. *Crit. Care Med.* 2002; 30(6): 1242-1245.
  54. Saunders D.A., Begg E.J., Kirkpatrick C.M.J., Yeo J., Graham G.G., Bailey R.R. Measurement of total phospholipids in urine of patients treated with gentamicin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43(4): 435-440.
  55. Walker P.D., Barri Y., Shah S.V. Oxidant Mechanisms in Gentamicin Nephrotoxicity. *Ren. Fail.* 1999; 21(3-4): 433-442.
  56. Jamshidzadeh A., Heidari R., Mohammadi-Samani S., Azarpira N., Najbi A., Jahani P., Abdoli N. A comparison between the nephrotoxic profile of gentamicin and gentamicin nanoparticles in mice. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2015; 29(2): 57-62. DOI: 10.1002/jbt.21667
  57. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2016; 7(3): 136-147. DOI: 10.1177/2042018816638223
  58. McCurdy D.K., Frederic M., Elkinton J.R. Renal tubular acidosis due to amphotericin B. *N. Eng. J. Med.* 1968; 278(3): 124-130. DOI: 10.1056/NEJM196801182780302
  59. Lee J.U., Oh Y.W., Kim S.W. Altered renal expression of aquaporin-2 water channels in rats with experimental two-kidney, one clip hypertension. *J. Korean. Med. Sci.* 2001; 16: 462-466. DOI: 10.3346/jkms.2001.16.4.462
  60. McDuffie J.E., Lee S., Ma J.Y., Chen Y., Snook S. Acute biomarker panel changes associated with amphotericin B nephrotoxicity in female Sprague-Dawley rats. *J. Toxicol. Sci.* 2016; 41(4): 459-468. DOI: 10.2131/jts.41.459
  61. Leowattana W. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Acute Kidney Injury (AKI). *J. Nephrol. Forecast.* 2018; 1(1): 1003.
  62. Dunn M.J., Scharschmidt L., Zambraski E. Mechanisms of the nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch. Toxicol. Suppl.* 1984; 7: 328-337.
  63. Fernandez-Tome M.C., Sterin-Speziale N.B. Short- and long-term treatment with indomethacin causes renal phospholipid alteration: a possible explanation for indomethacin nephrotoxicity. *Pharmacology.* 1994; 48(6): 341-348.
  64. Porta J.M., Vicente de Vera Floristan C., Inglan P.B., Jerico J.F. Acute renal failure associated with pemetrexed. *Nefrologia.* 2009; 29: 610-611.
  65. Glezerman G., Pietanza M.C., Miller V., Seshan S.V. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 817-820.
  66. Gonzalez R., Romay C., Borrego A., Hernández F., Merino N., Zamora Z., Rojas E. Lipid Peroxides and Antioxidant Enzymes

- in Cisplatin-Induced Chronic Nephrotoxicity in Rats. *Mediators Inflamm.* 2005; 3: 139-143. DOI: 10.1155/MI.2005.139
67. Yao X., Panichpisal K., Kurtzman N., Nugent K. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 334(2): 115-124.
  68. Hashim A.A., Helmy M.M., Mouneir S.M. Cysteinyl leukotrienes predominantly mediate cisplatin-induced acute renal damage in male rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018; 69(5). DOI: 10.26402/jpp.2018.5.12.
  69. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant. Proc.* 2004; 36(2 Suppl): 220-223.
  70. Lloberas N., Torras J., Alperovich G., Cruzado J.M., Giménez-Bonafé P., Herrero-Fresneda I., Franquesa M., Rama I., Grinyó J.M. Different renal toxicity profiles in the association of cyclosporine and tacrolimus with sirolimus in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23(10): 3111-3119. DOI: 10.1093/ndt/gfn223
  71. Wu Q., Wang X., Nepovimova E., Wang Y., Yang H., Kuca K. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signaling. *Food. Chem. Toxicol.* 2018; 118: 889-907. DOI: 10.1016/j.fct.2018.06.054
  72. Ryan L., Heed A., Foster J., Valappil M., Schmid M.L., Duncan C.J.A. Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous aciclovir in adults: incidence and risk factors in clinical practice. *Int. J. Infect. Dis.* 2018; DOI: S1201-9712(18)34460-34466
  73. Lu H., Han Y.J., Xu J.D., Xing W.M., Chen J. Proteomic characterization of acyclovir-induced nephrotoxicity in a mouse model. *PLoS One.* 2014; 9(7): e103185. DOI: 10.1371/journal.pone.0103185
  74. Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J., Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int.* 2005; 68(S99): 82-86.
  75. Wu Y., Yang L., Su T., Wang C., Liu G., Li X. Pathological Significance of a Panel of Urinary Biomarkers in Patients with Drug-Induced Tubulointerstitial Nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(11): 1954-1959.
- ## References
1. Nedovesova S.A., Trofimovich E.M., Turbinsky V.V., Aizman R.I. [The effect of long-term consumption of drinking water with a high content of magnesium on the kidney function in animals]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta.* [Bulletin of the Novosibirsk State Pedagogical University]. 2017; 7(1): 216-229. DOI: 10.15293/2226-3365.1701.15 (in Russian)
  2. Aizman R.I., Gerasev A.D., Aizman O., Krasheninina G.I., Trofimovich E.M. [Physiological and hygienic substantiation of the norm of potassium in drinking water: scientific and practical significance]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta.* [Bulletin of the Novosibirsk State Pedagogical University]. 2018; 8(5): 266-284. DOI: 10.15293/2226-3365.1805.16 (in Russian)
  3. Mason J., Welson J., Torhorst J. The contribution of vascular obstruction to the functional defect that follows renal ischemia. *Kidney Int.* 1987; 31: 65-71.
  4. Hosohata K. Role of Oxidative Stress in Drug-Induced Kidney Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1826. DOI:10.3390/ijms17111826
  5. [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems]. Available at: <https://icd.who.int> Retrieved: 10.11.2018
  6. Golikov S.N., Sanotsky I.V., Tiunov L.A. [General mechanisms of toxic action]. L.: Medicine, 1986. 280 p. (in Russian)
  7. Yermolenko V.M., Nikolaev A.D. [Acute renal failure]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 240 p. (in Russian)
  8. Chávez-Iñiguez J.S., Medina-Gonzalez R., Aguilar-Parra L., Torres-Vázquez E., Maggiani-Aguilera P., Cervantes-Pérez E., García-García G. Oral acyclovir induced hypokalemia and acute tubular necrosis a case report. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1): 324. DOI: 10.1186/s12882-018-1121-0
  9. Campos M.A.A., de Almeida L., Grossi M., Tagliati C. In vitro evaluation of biomarkers of nephrotoxicity through gene expression using gentamicin. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2018; 32(9): e22189. DOI: 10.1002/jbt.22189
  10. Takigawa M., Masutomi H., Shimazaki Y., Arai T., Lee J., Ishii T., Mori Y., Ishigami A. Age-dependent changes in vancomycin-induced nephrotoxicity in mice. *J. Toxicol. Pathol.* 2019; 32(1): 57-66. DOI: 10.1293/tox.2018-0036
  11. Ramamoorthy H., Abraham P., Isaac B., Selvakumar D. Mitochondrial pathway of apoptosis and necrosis contribute to tenofovir disoproxil fumarate-induced renal damage in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 2019; 38(3): 288-302. DOI: 10.1177/0960327118802619
  12. Chen S., Liu G., Long M., Zou H., Cui H. Alpha lipoic acid attenuates cadmium-induced nephrotoxicity via the mitochondrial apoptotic pathways in rat. *J. Inorg. Biochem.* 2018; 184: 19-26. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2018.04.001
  13. Detkov V.Yu., Oberliz D., Skalnaya MG, Nikonorov A.A., Nikonorova E.A. [Pathophysiological role of the interrelation of iron and zinc metabolism]. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii.* [Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry]. 2017; 20(7): 3-7. (in Russian)
  14. Vorontsova Z.A., Kudayeva E.F., Minasyan V.V., Ivanova E.E., Selyavin S.S., Gureev A.S., Parkhomenko N.V., Dzhumaboev Sh.D. [Direct and indirect action of depleted uranium in an experiment]. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk ekologii i bezopasnosti zhiznedeyatel'nosti* [Bulletin of the International Academy of Ecology and Life Safety]. 2018; 23(2): 160-163. (in Russian)
  15. Lukovnikova L.V., Sidorin G.I., Alikbaeva L.A., Galoshina A.V. [On the role of biomonitoring in assessing the health status of a population exposed to mercury exposure]. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological Bulletin]. 2017; 5: 2-4. (in Russian)
  16. Malov A.M., Sibiryakov V.K., Ivanenko A.A., Glukhova, R.I., Marchenko M.V. The dynamics of dose-dependent excretion of cadmium from the body with urine. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017; 41S(E-049): 86.
  17. Kolbasov S.E., Livanov G. A., Nechiporenko S.P., Sobolev M.B. [Biomarkers of early toxic effects of heavy metals]. *Svinets i zdorov'ye detei: diagnostika, lecheniye, profilaktika.* Sb. Statey. [Lead and children's health: diagnosis, treatment, prevention. Sb. articles / Under the editorship of S. P. Nechiporenko]. SPb.: Publishing and printing center Karo, 1999: 114-127. (in Russian)
  18. Thijssen S., Lambrichts I., Maringwa J., Kerkhove E.V. Changes in expression of fibrotic markers and histopathological alterations in kidneys of mice chronically exposed to low and high Cd doses. *Toxicology.* 2007; 238: 200-210. DOI: 10.1016/j.tox.2006.10.011
  19. Tokumoto M., Lee J., Shimada A., Tohyama C., Satoh M. Glutathione has a more important role than metallothionein-I/II against inorganic mercury-induced acute renal toxicity. *J. Toxicol. Sci.* 2018; 43(4): 275-280. DOI: 10.2131/jts.43.275
  20. Zalups R.K. Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacol. Rev.* 2000. 52(1): 113-143.
  21. Zalups R.K., Barfuss D.W. Renal organic anion transport system: a mechanism for the basolateral transport of mercury-thiol conjugates along the pars recta of the proximal tubule. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002; 182(3): 234-243.
  22. Hazellhoff M.H., Bulacio R., Chevalier A., Torres A.M. Renal expression of organic anion transporters is modified after mercuric chloride exposure: Gender-related differences. *Toxicol. Lett.* 2018; 295. C. 390-396. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.07.016
  23. Nieto E., Escudero E., Navarro E., Yanez-Mo M., Martín A., Perez de Lema G., Sanchez-Madrid F., Mampaso F. Effects of mycophenolate mofetil in mercury-induced autoimmune nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13(4): 937-945.
  24. Zager R.A. Parenteral iron treatment induces MCP-1 accumulation in plasma, normal kidneys, and in experimental nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68(4): 1533-1542.
  25. Nematbakhsh M., Pezeshki Z., Moaeidi B.A., Eshraghi-Jazi F., Talebi A., Nasri H., Baradaran S., Gharagozloo M., Safari T., Haghghi M. Protective role of silymarin and deferoxamine against iron dextran-induced renal Iron deposition in male rats. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4: 286-292.
  26. Toblli J.E., Cao G., Olivieri L., Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3631-3640. DOI: 10.1093/ndt/gfq260
  27. Cohen S.M., Yamamoto S., Cano M., and Arnold L.L. Urothelial Cytotoxicity and Regeneration Induced by Dimethylarsinic Acid in Rats. *Toxicol. Sci.* 2001; 59(1): 68-74.
  28. Keith S., Faroon O., Roney N., Scinicariello F., Wilbur S., Ingerman L., Lladós F., Plewak D., Wohlert D., Diamond G.

- Toxicological profile for uranium*. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US), 2013.
29. Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Ljubimova T.N. [Functional state of kidneys and immunological disorders associated with acute combined exposure to depleted uranium]. *Mediko-biologicheskiye i sotsial'no-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]*. 2017; 2: 93-98. DOI 10.25016/2541-7487-2017-0-2-93-98 (in Russian)
  30. Galibin G.P. [Toxicology of industrial compounds of uranium]. Under the editorship of Professor Yu.I. Moskalev. M.: Atomizdat, 1976. 184 p. (in Russian)
  31. Russel J., Kathren R., Dietert S. A histological kidney study of uranium and non-uranium workers. *Health Physics*. 1996; 70(4): 466-472.
  32. Fujigaki Y., Goto T., Sakakima M., Fukasawa H., Miyaji T., Yamamoto T., Hishida A. Kinetics and characterization of initially regenerating proximal tubules in S3 segment in response to various degrees of acute tubular injury. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006; 21(1): 41-50.
  33. Fowles J., Banton M., Klapacz J., Shend H. A toxicological review of the ethylene glycol series: Commonalities and differences in toxicity and modes of action. *Toxicol. Lett.* 2017; 278: 66-83. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.06.009
  34. Bonitenko Yu.Yu., Livanov A.G., Bonitenko E.Yu., Kalmanson M.L., Gubanov A.I. [Acute poisoning with ethanol and its substitutes]. SPb.: ELBI-SPb, 2005. 224 p. (in Russian)
  35. Asselman M., Verhulst A., De Broe M.E., and Verkoelen C.F. Calcium oxalate crystal adherence to hyaluronan-, osteopontin-, and CD44-expressing injured/regenerating tubular epithelial cells in rat kidneys. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14(12): 3155-3166.
  36. Battle D.C., Sabatini S., Kurtzman N.A. On the mechanism of toluene-induced renal tubular acidosis. *Nephron*. 1988. 49(3): 210-218.
  37. Brautbar N. Industrial solvents and kidney disease. *Handbook of solvents*. Ed. George Wypych. Toronto – New York, 2001.
  38. Shimanko I.I. [Kidney damage in acute exogenous poisoning]. M.: Medicine, 1977. 208 p. (in Russian)
  39. Stine C.B., Reimschuessel R., Keltner Z., Nochetto C.B., Black T., Olejnik N., Scott M., Bandele O., Nemser S.M., Tkachenko A., Evans E.R., Crosby T.C., Ceric O., Ferguson M., Yakes B.J., Sprando R. Reproductive toxicity in rats with crystal nephropathy following high doses of oral melamine or cyanuric acid. *Food Chem. Toxicol.* 2014; 68: 142-153. DOI: 10.1016/j.fct.2014.02.029
  40. Reimschuessel R., Gieseker C.M., Miller R.A., Ward J., Boehmer J., Rummel N., Heller D.N., Nochetto C., de Alwis G.K., Battaller N., Andersen W.C., Turnipseed S.B., Karbiwnyk C.M., Satzger R.D., Crowe J.B., Wilber N.R., Reinhard M.K., Roberts J.F., Witkowski M.R. Evaluation of the renal effects of experimental feeding of melamine and cyanuric acid to fish and pigs. *Am. J. Vet. Res.* 2008; 69(9): 1217-1228. DOI: 10.2460/ajvr.69.9.1217
  41. Richard J.M., Louis J. & Cantin D. Nephrotoxicity of orellanine, a toxin from the mushroom *Cortinarius orellanus*. *Arch. Toxicol.* 1988; 62(2-3): 242.
  42. Holmdahl J. *Mushroom poisoning: Cortinarius speciosissimus nephrotoxicity*. Goteborg: Univ. of Goteborg; 2001.
  43. Nilsson U.A., Nyström J., Buvall L., Ebefors K., Björnson-Granqvist A., Holmdahl J., Haraldsson B. The fungal nephrotoxin orellanine simultaneously increases oxidative stress and down-regulates cellular defenses. *Free Radic. Biol. Med.* 2008; 44(8): 1562-1569. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.017
  44. Zyoud S.H. Investigating global trends in paraquat intoxication research from 1962 to 2015 using bibliometric analysis. *Am. J. Ind. Med.* 2018; 61(6): 462-470. DOI: 10.1002/ajim.22835
  45. Karlson-Stiber C., Persson H. Cytotoxic fungi – an overview. *Toxicol.* 2003; 42(4): 339-349.
  46. Musselius S.G., Ryik A.A. [Mushroom poisoning]. M.: Miklosh, 2002. 324 p. (in Russian)
  47. Garcia J., Costa V.M., Carvalho A., Baptista P., de Pinho P.G., de Lourdes Bastos M., Carvalho F. Amanita phalloides poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem. Toxicol.* 2015; 86: 41-55. DOI: 10.1016/j.fct.2015.09.008
  48. Grollman A.P., Shibutani S., Moriya M., Miller F., Wu L., Moll U., Suzuki N., Fernandes A., Rosenquist T., Medverec Z., Jakovina K., Brdar B., Slade N., Turesky R.J., Goodenough A.K., Rieger R., Vukelić M., Jelaković B. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *PNAS*. 2007; 104(29): 12129-12134.
  49. Decloedt E., Maartens G. Drug-induced renal injury. *CME*. 2011; 29(6): 252-255.
  50. Shahrabaf F.G., Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J. Renal. Inj. Prev.* 2015; 4(3): 57-60. DOI: 10.12861/jrip.2015.12
  51. Izzedine H. and Perazella M.A. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Rep.* 2017; 2(4): 504-514. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.02.008
  52. Yoshiyama Y., Yazaki T., Wong P.C., Beauchamp D., Kanke M. The effect of fosfomycin on glycopeptide antibiotic-induced nephrotoxicity in rats. *J. Infect. Chemother.* 2001; 7(4): 243-246.
  53. Le Moyec L., Racine S., Le Toumelin P., Adnet F., Larue V., Cohen Y., Leroux Y., Cupa M., Hantz E. Aminoglycoside and glycopeptide renal toxicity in intensive care patients studied by proton magnetic resonance spectroscopy of urine. *Crit. Care Med.* 2002; 30(6): 1242-1245.
  54. Saunders D.A., Begg E.J., Kirkpatrick C.M.J., Yeo J., Graham G.G., Bailey R.R. Measurement of total phospholipids in urine of patients treated with gentamicin. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43(4): 435-440.
  55. Walker P.D., Barri Y., Shah S.V. Oxidant Mechanisms in Gentamicin Nephrotoxicity. *Ren. Fail.* 1999; 21(3-4), 433-442.
  56. Jamshidzadeh A., Heidari R., Mohammadi-Samani S., Azarpira N., Najbi A., Jahani P., Abdoli N. A comparison between the nephrotoxic profile of gentamicin and gentamicin nanoparticles in mice. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2015; 29(2): 57-62. DOI: 10.1002/jbt.21667
  57. Bangbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2016; 7(3): 136-147. DOI: 10.1177/2042018816638223
  58. McCurdy D.K., Frederic M., Elkinton J.R. Renal tubular acidosis due to amphotericin B. *N. Eng. J. Med.* 1968; 278(3): 124-130. DOI: 10.1056/NEJM196801182780302
  59. Lee J.U., Oh Y.W., Kim S.W. Altered renal expression of aquaporin-2 water channels in rats with experimental two-kidney, one clip hypertension. *J. Korean. Med. Sci.* 2001; 16: 462-466. DOI: 10.3346/jkms.2001.16.4.462
  60. McDuffie J.E., Lee S., Ma J.Y., Chen Y., Snook S. Acute biomarker panel changes associated with amphotericin B nephrotoxicity in female Sprague-Dawley rats. *J. Toxicol. Sci.* 2016; 41(4): 459-468. DOI: 10.2131/jts.41.459
  61. Leowattana W. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Acute Kidney Injury (AKI). *J. Nephrol. Forecast.* 2018; 1(1): 1003.
  62. Dunn M.J., Scharschmidt L., Zambraski E. Mechanisms of the nephrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch. Toxicol. Suppl.* 1984; 7: 328-337.
  63. Fernandez-Tome M.C., Sterin-Speziale N.B. Short- and long-term treatment with indomethacin causes renal phospholipid alteration: a possible explanation for indomethacin nephrotoxicity. *Pharmacology*. 1994; 48(6): 341-348.
  64. Porta J.M., Vicente de Vera Floristan C., Inglan P.B., Jerico J.F. Acute renal failure associated with pemetrexed. *Nefrologia*. 2009; 29: 610-611.
  65. Glezerman G., Pietanza M.C., Miller V., Seshan S.V. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 817-820.
  66. Gonzalez R., Romay C., Borrego A., Hernández F., Merino N., Zamora Z., Rojas E. Lipid Peroxides and Antioxidant Enzymes in Cisplatin-Induced Chronic Nephrotoxicity in Rats. *Mediators Inflamm.* 2005; 3: 139-143. DOI: 10.1155/MI.2005.139
  67. Yao X., Panichpisal K., Kurtzman N., Nugent K. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 334(2): 115-124.
  68. Hashim A.A., Helmy M.M., Mounieir S.M. Cysteinyl leukotrienes predominantly mediate cisplatin-induced acute renal damage in male rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018; 69(5). DOI: 10.26402/jpp.2018.5.12.
  69. Fellstrom B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant. Proc.* 2004; 36(2 Suppl): 220-223.
  70. Lloberas N., Torras J., Alperovich G., Cruzado J.M., Giménez-Bonafé P., Herrero-Fresneda I., Franquesa M., Rama I., Grinyó J.M. Different renal toxicity profiles in the association of cyclosporine and tacrolimus with sirolimus in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23(10): 3111-3119. DOI: 10.1093/ndt/gfn223

- 
71. Wu Q., Wang X., Nepovimova E., Wang Y., Yang H., Kuca K. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signaling. *Food. Chem. Toxicol.* 2018; 118: 889-907. DOI: 10.1016/j.fct.2018.06.054
72. Ryan L., Heed A., Foster J., Valappil M., Schmid M.L., Duncan C.J.A. Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous aciclovir in adults: incidence and risk factors in clinical practice. *Int. J. Infect. Dis.* 2018; DOI: S1201-9712(18)34460-34466
73. Lu H., Han Y.J., Xu J.D., Xing W.M., Chen J. Proteomic characterization of acyclovir-induced nephrotoxicity in a mouse model. *PLoS One.* 2014; 9(7): e103185. DOI: 10.1371/journal.pone.0103185
74. Rodriguez-Iturbe B., Johnson R.J., Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int.* 2005; 68(S99): 82-86.
75. Wu Y., Yang L., Su T., Wang C., Liu G., Li X. Pathological Significance of a Panel of Urinary Biomarkers in Patients with Drug-Induced Tubulointerstitial Nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(11): 1954-1959.

**Сведения об авторе:**

*Сивак Константин Владимирович* — кандидат биологических наук, заведующий отделом доклинических исследований и лабораторией безопасности лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации