



DOI: 10.33273/2663-9726-2023-59-2-7-14
УДК: 616.61-092.9:615.9

**Н.Д. Філіпець¹, Л.І. Власик^{1,4}, О.В. Геруш¹, О.О. Філіпець¹, О.Г. Кметь¹,
Л. Габунія², А.І. Гоженко³**

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Тбіліський державний медичний університет, м. Тбілісі, Грузія

³Український НДІ медицини транспорту, м. Одеса, Україна

⁴Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПАТОЛОГІЯ НИРОК: МОДЕЛІ ТОКСИЧНИХ НЕФРОПАТІЙ

Резюме. При проведенні експериментальних досліджень проблемним є питання адекватної моделі нефрологічної патології, оскільки діапазон вибору способів відтворення є надзвичайно широким. У роботі висвітлено основні сучасні методи моделювання та принципи вибору моделі нефропатії для дослідження змін функцій і процесів нирок та ефективності фармакологічної корекції за умов впливу екзотоксикантів. Зосереджено увагу на моделях із переважним пошкодженням відділів нефрона зі встановленими патогенетичними особливостями перебігу гострої та хронічної токсичної нефропатії.

Мета. Висвітлення методів моделювання токсичних нефропатій, використовуючи результати роботи вітчизняних науково-дослідних лабораторій і сучасні дані літератури щодо експериментальної нефрології.

Матеріали та методи. У роботі використані аналітичні методи: збір наукової інформації за проблемою, аналіз даних та наукове узагальнення результатів.

Результати та висновки. Експериментальні моделі захворювань нирок різноманітні, що дозволяє ретельно вивчити патогенез нефрологічної патології та розробити дієві терапевтичні стратегії. Водночас в експериментальних дослідженнях у ряді випадків необхідно моделювати захворювання нирок із диференційованим пошкодженням клубочкового чи канальцевого відділу нефрона. Розробка ефективних медикаментозних втручань для зниження спричиненої екзотоксикантами нефротоксичності значною мірою залежить від обраної експериментальної моделі відповідно до розуміння патофізіології токсичних нефропатій.

Ключові слова: експериментальна нефрологія, диференційоване пошкодження нефрона, токсичні нефропатії.

**N. Filipets¹, L. Vlasuk^{1,4}, O. Gerush¹, O. Filipets¹, O. Kmet¹, L. Gabunia²,
A. Gozhenko³**

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

³Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa, Ukraine

⁴L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

EXPERIMENTAL KIDNEY PATHOLOGY: MODELS OF TOXIC NEPHROPATHIES

Abstract. When conducting experimental studies, the question of an adequate model of renal pathology is problematic, therefore, the range of choice of methods of reproduction is extremely wide. The paper highlights the main modern methods of modeling and the principles of choosing a model of nephropathy for the study of changes in kidney functions and processes. It also investigates the effectiveness of pharmacological correction under the conditions of exposure to exotoxins. Attention is focused on models with predominant damage to nephron sections with established pathogenetic features of the course of acute and chronic toxic nephropathy.

Aim of research is elucidation of methods of modeling toxic nephropathies, using the results of our research laboratories and modern data from the literature on experimental nephrology.

Materials and Methods. Analytical methods are used in the work: collection of scientific information on the problem, data analysis and scientific generalization of results.

Results and Conclusions. Experimental models of kidney diseases are diverse, which allows to carefully study the pathogenesis of renal pathology and to develop effective therapeutic strategies. At the same time, in experimental studies, in a number of cases, it is necessary to simulate kidney disease with differentiated damage to the glomerular or tubular part of the nephron. The development of effective medical interventions to reduce exotoxin-induced nephrotoxicity largely depends on the chosen experimental model, respectively, on the understanding of the pathophysiology of toxic nephropathies.

Keywords: experimental nephrology, differentiated damage of the nephron, toxic nephropathies.

Експериментальна патологія – це наукове вивчення хворобливих процесів за допомогою різноманітних методів досліджень (біологічних, біохімічних, фізіологічних, патофізіологічних, фармакологічних, морфологічних, молекулярних тощо) клітин, органів, систем або організму в цілому, здебільшого з використанням лабораторних тварин. Універсальні механізми та загальні закономірності розвитку хвороби, її перебіг і наслідки найчастіше встановлюються в експерименті. Отже, розвиток медичної науки та практики як в історичному, так і сучасному аспекті, тісно пов'язаний з експериментальними дослідженнями.

Важливим для експериментальної медицини є пошук адекватної моделі з усіма необхідними властивостями. Особливо це стосується моделей тварин. Він повинен ґрунтуватися на таких загальновищаних показниках: придатність у якості аналога; простота відтворення та адаптованість до експериментальної маніпуляції; можливість передачі інформації та узагальнення результатів; вартість та доступність.

Експериментальні моделі захворювань нирок різноманітні, вони дозволяють ретельно вивчити патогенез нефрологічної патології та розробити дієві терапевтичні стратегії. Але в науково-дослідній роботі є обставини, які ускладнюють вибір моделі, порівняння одержаних результатів. Труднощі можуть бути обумовлені тим, що експериментатори використовують власні чи апробовані в процесах досліджень окремої наукової школи способи моделювання, а не стандартизовану модель. Крім того, завжди проблемними є питання щодо медичної користі моделі, доцільності використання тварин в експерименті, екологічні наслідки. Отже, завжди актуальні етичні постулати та дотримання принципів біоетики при проведенні досліджень на тваринах.

Мета. Висвітлення методів створення токсичних нефропатій, використовуючи досвід роботи вітчизняних науково-дослідних лабораторій та сучасні дані літератури. Такий підхід допоможе досліднику вибрати адекватну модель нефропатії, зосередити увагу на конкретних показниках функціонального стану нирок, визначити нові напрямки патогенетичної нефропротекції.

Для моделювання нефропатій використовують ряд токсикантів (екотоксикантів) – солі ртуті, кадмію, платини, талію. Дотепер вважається, що хвороби нирок, спричинені такими металами, зокрема ртуттю, недостатньо добре документуються, часто неправильно діагностуються та погано лікуються [1]. Слід зауважити, що індукують пошкодження препарати різних фармакологічних класів (у лікувальних дозах) із нефротоксичною активністю – нестероїдні протизапальні засоби; антибіотики аміноглікозиди, рифаміцини, антрацикліни; антинеопластичні засоби: препарати платини, іфосфамід тощо [2]. Актуальними є та активно використовуються моделі гіпоксичного пошкодження нирок із використанням

Experimental pathology is a scientific study of disease processes using various research methods (biological, biochemical, physiological, pathophysiological, pharmacological, morphological, molecular, etc.) of cells, organs, systems or the organism as a whole, mostly using laboratory animals. Universal mechanisms and general patterns of the development of the disease, its course and consequences are mostly established in the experiment. Therefore, the advances of medical science and practice, both in the historical aspect and in modern terms, is closely related to experimental research.

It is important for experimental medicine to choose an adequate model — a model with all the properties necessary for the purposes of this research. The choice of any model for research, especially animal models, should be based on such generally accepted principles as suitability as an analogue; ease of reproduction and adaptability to experimental manipulations; possibility of information transfer and generalization of results; cost and availability.

Experimental models of kidney diseases are diverse, which allows to carefully study the pathogenesis of nephrological pathology and to develop effective therapeutic strategies. It should be noted that there are a number of circumstances in research work that make it difficult to choose a model and compare the obtained results. Difficulties may be caused by the fact that experimenters use their own modeling methods or those tested in the research processes of a separate scientific school, rather than a standardized model. In addition, questions regarding the medical benefits of the model, the expediency of using animals in the experiment, and environmental consequences are always problematic. Therefore, serious ethical considerations and compliance with the principles of bioethics are always relevant when conducting research on animals.

Aim of the work is to highlight the methods of creating toxic nephropathy, using the experience of our research laboratories and modern data from the literature, which will help the researcher to choose an adequate model of nephropathy, focus on specific indicators of the functional state of the kidneys, and determine new directions of pathogenetic nephroprotection.

A number of toxicants (ecotoxicants) are used to simulate nephropathy – salts of mercury, cadmium, platinum, and thallium. Until now, kidney diseases caused by such metals, particularly mercury, are believed to be poorly documented, often misdiagnosed, and poorly treated [1]. It should be noted that drugs of various pharmacological classes (in therapeutic doses) with nephrotoxic activity, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, induce damage; aminoglycosides, rifamycins, anthracyclines; antineoplastic agents: platinum drugs, ifosfamide, etc [2]. Models of hypoxic kidney damage with the use of

екзогенних прогіпоксичних чинників – нітратів, нітри-тів, динітрофенол, які найточніше відображають причинно-наслідкові механізми пов'язаних із кисневою недостатністю ренальних дисфункцій [3].

Розглянуті нижче моделі широко застосовуються в експериментальній нефрології. Вони швидко відтворюються, але мають достатньо тривалий час розвитку з характерними для певних стадій поступового розвитку ознаками нефротоксичності; мають низький рівень летальності експериментальних тварин. Останнім часом привертають увагу моделі хронічного пошкодження нирок, індуктори, які чинять довготривалий вплив на структурно-функціональний стан нирок після одноразового або багаторазового введення.

Матеріали та методи. У роботі використані аналітичні методи: збір наукової інформації за проблемою, аналіз даних та наукове узагальнення результатів.

Результати та обговорення. В експериментальних дослідженнях у ряді випадків необхідно моделювати захворювання нирок із диференційованим пошкодженням клубочкового чи канальцевого відділу нефрона. Експериментальна токсична сулемова нефропатія є класичним прототипом моделі тубулопатії з переважним ушкодженням проксимальних канальців та подальшим розвитком тубуло-інтерстиційного синдрому. Токсичну сулемову нефропатію моделюють одноразовим підшкірним введенням лабораторним нелінійним білим щурам 0,1 % розчину дихлориду ртуті в діапазоні доз 1-5 мг на 1 кг маси тіла. Водно-сольові навантаження здійснюють через 1-1,5 години після моделювання. Варто зазначити, що вітчизняні науковці встановили механізми сулемового ушкодження нирок, провели патофізіологічний аналіз стадій розвитку гострого та хронічного процесу [4]. Одержані наукові відомості мають важливе значення для визначення універсальних ланок механізмів формування нефропатій та вибору засобів патогенетичної фармакотерапії залежно від стадій розвитку пошкодження нирок [5, 6].

Нефротоксикант сулема з 100 % точністю пошкоджує проксимальний відділ нефрона [7]. Проте вказаний спосіб має цілий ряд вад. Ушкодження проксимальних канальців призводить до зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію та збільшення його доставки до macula densa дистального відділу нефрона, що відповідно індукує активність внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи з виділенням у кінцевому моменті ангіотензину II, який призводить до спазму приносячої артеріоли нирок та розвитку ішемії кіркової речовини нирки зі зниженням клубочкової фільтрації. Розвиток ішемії кіркової речовини нирок також проковує вторинне пошкодження проксимального відділу нефрона та часткового пошкодження дистальних канальців, величина якого становить 30 %. Таким чином, на даній моделі нефропатії ми маємо низь-

exogenous prohypoxic factors – nitrates, nitrites, dinitrophenol, which most accurately reflect the cause-and-effect mechanisms of renal dysfunctions associated with oxygen insufficiency remain relevant and are actively used [3].

Materials and Methods. Analytical methods are used in the work: collection of scientific information on the problem, data analysis and scientific generalization of results.

Results and Discussion. The models discussed below are widely used in experimental nephrology. These models can be reproduced quickly, but have a sufficiently long development time with signs of nephrotoxicity characteristic of certain stages of gradual development; have a low level of lethality in experimental animals. Recently, they have attracted attention as models of chronic kidney damage, the inducers of which have a long-term effect on the structural and functional state of the kidneys after single or repeated administration. In experimental studies, in a number of cases, it is necessary to model kidney disease with differentiated damage to the glomerular or tubular part of the nephron. Experimental toxic sublimate nephropathy is a classic prototype of the model of tubulopathy with predominant damage to proximal tubules and subsequent development of tubulo-interstitial syndrome. Toxic sublimate nephropathy is modeled by a single subcutaneous injection of a 0.1% mercury dichloride solution in doses ranging from 1 to 5 mg per 1 kg of body weight to laboratory non-linear white rats. Water-salt loads are carried out 1-1.5 hours after modeling. It is worth noting that the thorough work of our scientists established the mechanisms of kidney damage by sublimate, and a pathophysiological analysis of the stages of development of the acute and chronic process was carried out [4]. The obtained scientific information is important for determining the universal links of the mechanisms of the formation of nephropathies and the selection of pathogenetic pharmacotherapy depending on the stages of development of kidney damage [5, 6].

Nephrotoxicant sublimate with 100% accuracy damages the proximal part of the nephron [7]. However, this method has a number of disadvantages. Damage to the proximal tubules leads to a decrease in the proximal reabsorption of sodium ions and an increase in its delivery to the macula densa of the distal part of the nephron, which in turn induces the activity of the intrarenal renin-angiotensin system with the release of angiotensin II at the final moment. It leads to spasm of the supplying renal arteriole and the development of ischemia of renal cortex with a decrease in glomerular filtration. The development of ischemia of the renal cortex also leads to secondary damage to the proximal part of the nephron, and partial damage to the distal tubules, the value of which is 30%. Thus, in this model of nephropathy, we have a low degree of damage to

кий ступінь ушкодження дистального відділу нефрона, яке не є ізольованим, а поєднується з пошкодженням проксимальних канальців та реалізацією тубуло-гломерулярного зв'язку з розвитком ішемії кіркової речовини нирок. Саме це й ускладнює аналіз патології дистальних канальців.

Професор А.І. Гоженко розробив якісно нову модель нефропатії з первинним ізольованим ушкодженням дистального відділу нефрона. Згідно з методикою лабораторним білим щурам у шлунок через металевий зонд вводять оксалат калію дозою 50 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів. Після чого щурів поміщають в обмінні клітки для збору сечі за 2 години. Оцінка показників функціонального стану нирок (швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію тощо) показала переважну, локалізовану нефротоксичну дію оксалату калію в дистальному відділі нефрона зі 100 % точністю пошкодження без включення до патологічного процесу проксимальних канальців, реалізації системи тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку та без розвитку ішемії кіркової речовини нирок. Оксалатна нефропатія – це актуальна медична проблема, пов'язана зокрема із застосуванням високих доз вітаміну С [8].

Пошкодження канальцевого і клубочкового відділів нефрона властиві впливам іонів кадмію. Токсичну кадмієву нефропатію створювали внутрішньоочеревинним введенням хлориду кадмію дозою 0,1 мг та 1 мг на 1 кг маси тіла лабораторних нелінійних білих щурів масою 100-130 г. [9]. Через 2 доби після введення солі кадмію дозою 0,1 мг/кг маси тіла, на тлі виражених ознак пошкодження канальцевого відділу нефрона (наявність протеїнурії та підвищення ниркових втрат осмотично активних речовин) мало місце зниження величини ШКФ та зменшення екскреції ендogenous нітратів. Аналіз реакцій нирок щурів на водне та сольове навантаження через 7 діб після введення дихлориду кадмію в дозі 1 мг/кг засвідчив негативну динаміку перебігу кадмії-індукованої ниркової недостатності, яка характеризувалась зниженням вихідних рівнів ШКФ і протеїнурією. Отже, нефротоксичний ефект іонів кадмію здебільшого зумовлений пошкодженням судинно-клубочкового апарату нирок, що проявляється зменшенням кліренсом креатиніну і відсутністю підвищення ШКФ у відповідь на сольове навантаження, тобто блокуванням механізмів ниркового функціонального резерву одночасно з порушенням функції канальців.

Для вивчення комбінованого впливу екзотоксикантів залежно від фенотипу ацетилювання лабораторних білих щурів наші науковці використовували хлорид кадмію, який вводили внутрішньоочеревинно дозою 0,1 мг/кг, що дорівнює 1/50 DL50, а також нітрат натрію – внутрішньошлунково дозою 500 мг/кг, що дорівнює 1/15 DL50. Оцінено ренальну функцію в динаміці розвитку гострого пошкодження

the distal part of the nephron, which is not isolated, but is combined with damage to the proximal tubules and the realization of the tubuloglomerular connection with the development of ischemia of the renal cortex. All of the above complicates the analysis of the pathology of the distal tubules.

Professor A. Hozhenko developed a qualitatively new model of nephropathy with primary isolated damage to the distal part of the nephron. According to the methodology, potassium oxalate at a dose of 50 mg/kg of body weight is injected into the stomach of laboratory white rats through a metal probe for 4 weeks. After that, rats are placed in exchange cages to collect urine for 2 hours. The evaluation of indicators of the functional state of the kidneys (GFR, proximal and distal reabsorption of sodium ions, etc.) showed a predominant, localized nephrotoxic effect of potassium oxalate in the distal part of the nephron with 100% accuracy of damage without including the proximal tubules in the pathological process, implementation of the tubuloglomerular feedback system and without the development of ischemia of the renal cortex. Oxalate nephropathy remains an urgent medical problem associated, in particular, with the use of high doses of vitamin C [8].

Damage to both tubular and glomerular parts of the nephron is inherent to the effects of cadmium ions. Toxic cadmium nephropathy was created by intraperitoneal administration of cadmium chloride at a dose of 0.1 mg and 1 mg per 1 kg of body weight of laboratory non-linear white rats weighing 100-130 g [9]. In two days after the introduction of cadmium salt at a dose of 0.1 mg/kg of body weight, against the background of pronounced signs of damage to the tubular part of the nephron (the presence of proteinuria and increased renal losses of osmotically active substances), there was a decrease in GFR and a decrease in the excretion of endogenous nitrates. Analysis of the reactions of the kidneys of rats to water and salt stress 7 days after the introduction of cadmium dichloride at a dose of 1 mg/kg showed negative dynamics of the course of cadmium-induced renal failure, which was characterized by a decrease in the initial levels of GFR and proteinuria. Therefore, the nephrotoxic effect of cadmium ions is mostly caused by damage to the vascular-glomerular apparatus of the kidneys, which is manifested by reduced creatinine clearance and the absence of an increase in GFR in response to a salt load, i.e. by blocking the mechanisms of the renal functional reserve simultaneously with a violation of the function of the tubules.

To study the combined effect of ecotoxicants depending on the acetylation phenotype of laboratory white rats, our scientists used cadmium chloride, which was administered intraperitoneally at a dose of 0.1 mg/kg, equal to 1/50 DL50, as well as sodium nitrate intragastrically at a dose of 500 mg/kg, equal to 1/15

нирок на 7-14 день дослідження. На відміну від щурів швидких ацетиляторів, у яких реакції функцій нирок мали адаптивний характер, у повільних ацетиляторів порушувались водо-, іоно-, осморегульвальна функції нирок, а також – клубочково-канальцевий баланс, унаслідок пошкодження канальцевого відділу нефрона [10, 11]. Отже, вказану модель можна використовувати для вивчення ефективності препаратів корекції при нефропатіях, спричинених комбінованим впливом екзотоксикантів.

Нирки відіграють важливу роль у регуляції циклу оксиду азоту при виведенні із організму нітритів і нітратів ендогенного та екзогенного походження. Після введення нітриту натрію дозою 0,2 мг на 100 г маси тіла групам щурів-самців масою 100-200 г у складі навантажувальної проби (уведення внутрішньошлунковим зондом води і 3 % розчину хлориду натрію з розрахунку 5 % від маси тіла) підвищувалась концентрація нітратів (але не нітритів) у плазмі крові, що супроводжується змінами функціонального стану нирок: зниженням кліренсу креатиніну і збільшенням екскреції білка. Отже, детоксикація організму при надходженні екзогенних нітритів здійснюється завдяки прискореного їхнього окиснення до нітратів із наступним підвищенням темпів виділення нітрат-аніону нирками [12].

Ниркова екскреція нітратів і нітритів міцно пов'язана зі станом ниркового кровотоку та канальцевим транспортом іонів натрію. Таким чином рівень ендогенних нітритів і нітратів у плазмі крові коливається в достатньо вузьких межах, зміни їхніх величин можна використовувати як діагностичний показник при багатьох патологічних процесах, зокрема при пошкодженні нирок, беручи до уваги високу чутливість гомеостатичних ренальних реакцій навіть при введенні нітритів у малих дозах (0,2 мг/100 г у складі 5 % водного навантаження чи випаювання лабораторних білих щурів розчином нітриту натрію (50 мг/л)) [13, 14].

Водночас токсична дія нітратів на організм полягає в гіпоксичному пошкодженні (кисневому голодуванні), що розвивається внаслідок порушення транспорту кисню кров'ю та утворення стійкої сполуки – метгемоглобіну, отже, виникає гемічна гіпоксія.

Для створення моделі комбінованої гіпоксичної нефропатії у лабораторних нелінійних білих щурів використовують нітрит натрію – підшкірне введення дозою 50 мг/кг, та 2,4-динітрофенол – через 30 хвилин внутрішньоочеревинне введення дозою 3 мг/кг маси тіла. Поєднання обох прогіпоксичних чинників призводить до розвитку гіпоксичної гістогемічної нефропатії з пошкодженням проксимального та дистального відділів нефрона [15]. Обидва токсиканти використовуються для моделювання гемічної та гістотоксичної гіпоксичних нефропатій [16, 17].

Токсичність небезпечного забруднювача зовнішнього середовища металу платини також характеризують зміни функцій нирок. Переважно пошкод-

DL50. Assessment of renal functions in the dynamics of development of acute kidney injury was carried out on day 7-14 of the study. In contrast to fast acetylators rats, in which the reactions of kidney functions were adaptive, in slow acetylators rats the water, ion, and osmoregulatory functions of the kidneys were disturbed, as well as the glomerular-tubular balance, as a result of damage to the tubular part of the nephron [10, 11]. Therefore, the specified model can be used to study the effectiveness of correction drugs in nephropathies caused by the combined effect of ectotoxicants.

Kidneys play an important role in the regulation of the nitric oxide cycle in the removal of endogenous and exogenous nitrites and nitrates from the body. After the administration of sodium nitrite at a dose of 0.2 mg per 100 g of body weight to groups of male rats weighing 100-200 g as part of a loading test (injection of water and a 3% solution of sodium chloride based on 5% of body weight through an intragastric tube), the concentration of nitrates increased (but not nitrites) in the blood plasma. It is accompanied by changes in the functional state of the kidneys: a decrease in creatinine clearance and an increase in protein excretion. Therefore, detoxification of the body upon the intake of exogenous nitrites is carried out due to their accelerated oxidation to nitrates with a subsequent increase in the rate of excretion of nitrate anion by the kidneys [12].

Renal excretion of nitrates and nitrites is strongly related to the state of renal blood flow and tubular transport of sodium ions. Thus, the level of endogenous nitrites and nitrates in blood plasma fluctuates within fairly narrow limits, and changes in their values can be used as a diagnostic indicator in many pathological processes, in particular, in kidney damage, taking into account the high sensitivity of homeostatic renal reactions even when nitrites are administered in small doses (0.2 mg/100 g in the composition of 5% of the water load or perfusion of laboratory white rats with sodium nitrite solution (50 mg/l)) [13, 14].

At the same time, the toxic effect of nitrates on the body consists in hypoxic damage (oxygen starvation), which develops as a result of a violation of oxygen transport in the blood and the formation of a stable compound – methemoglobin, therefore, hemic hypoxia occurs.

To create a model of combined hypoxic nephropathy in laboratory non-linear white rats, sodium nitrite is used – subcutaneous injection at a dose of 50 mg/kg, and 2,4-dinitrophenol – intraperitoneal injection at a dose of 3 mg/kg of body weight after 30 minutes. The combination of both prohypoxic factors leads to the development of hypoxic histohemic nephropathy with damage to the proximal and distal parts of the nephron [15]. Both toxicants are used to model hemic and histotoxic hypoxic nephropathies [16, 17].

ження ниркових канальців на тлі розвитку токсичної нефропатії за типовими механізмами викликає синтетичний протипухлинний засіб цисплатин, який за своєю хімічною структурою є комплексною сполукою платини [18]. Було встановлено, що нефротоксичність цисплатину є дозозалежною і кумулятивною [19]. Вона може викликатися однократним або багатократним застосуванням цисплатину. У тварин залежно від дозування, частоти ін'єкцій і кумулятивної дози цисплатину може розвинутися гостре та хронічне пошкодження нирок різного ступеня тяжкості. Гризунам (лабораторним щурам і мишам) цисплатин зазвичай вводять внутрішньоочеревинно, рідше внутрішньовенно або підшкірно дозою 2-10 мг на 1 кг маси тіла [20].

Висновки. Отже, вибір індукованої токсикантами експериментальної нефропатії ґрунтується не тільки на відповідності моделі щодо діяльності людини чи звичайної нефрологічної практики. Критерії вибору/відхилення загальноприйнятих моделей включають наявність/відсутність патологічних процесів, зокрема безпосереднього токсичного пошкодження судинної системи нирок, проксимальних звивистих канальців дистальних канальців. Результати експериментальних досліджень, проведених на моделях із відомими патофізіологічними характеристиками можуть бути корисними для розширення існуючої сукупності фундаментальних знань і для практичної нефрології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

The toxicity of the dangerous environmental pollutant platinum is also characterized by changes in kidney function. Predominant damage to renal tubules against the background of the development of toxic nephropathy according to typical mechanisms is caused by the synthetic antitumor agent cisplatin, which by its chemical structure is a complex platinum compound [18]. It was established that the nephrotoxicity of cisplatin is dose-dependent and cumulative [19]. Nephrotoxicity can be caused by single or repeated use of cisplatin. Depending on the dosage, frequency of injections and cumulative dose of cisplatin, animals may develop acute and chronic kidney damage of varying degrees of severity. Rodents (laboratory rats and mice) are usually administered cisplatin intraperitoneally, less often intravenously or subcutaneously at a dose of 2-10 mg per 1 kg of body weight [20].

Conclusions. Therefore, the choice of toxicant-induced experimental nephropathy is based not only on the appropriateness of the model to human activity or the usual nephrological practice. Criteria for selection/rejection of generally accepted models include the presence/absence of pathological processes, in particular, direct toxic damage to the vascular system of the kidneys, proximal convoluted tubules, and distal tubules. The results of experimental studies conducted on models with known pathophysiological characteristics can be useful for expanding the existing body of fundamental knowledge and for practical nephrology.

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

- Gao Z, Wu N, Du X, Li H, Mei X, Song Y. Toxic Nephropathy Secondary to Chronic Mercury Poisoning: Clinical Characteristics and Outcomes. *Kidney Int Rep.* 2022 Mar 18;7(6):1189-1197. doi: 10.1016/j.ekir.2022.03.009
- Іванов ДД. Токсичні нефропатії. Медицина невідкладних станів. 2014;(2):164-165.
- Friederich-Persson M, Thörn E, Hansell P, Nangaku M, Levin M, Palm F. Kidney hypoxia, attributable to increased oxygen consumption, induces nephropathy independently of hyperglycemia and oxidative stress. *Hypertension.* 2013 Nov;62(5):914-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01425. Epub 2013 Sep 9.
- Пішак ВП, Гоженко АІ, Роговий ЮЄ. Тубуло-інтерстиційний синдром. Чернівці – Одеса: Медакадемія; 2002. 221 с.
- Гоженко АІ. Патогенез токсических нефропатий. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2006;(2): 9-15.
- Boychuk TM, Gozhenko AI, Filipets ND, Khodorovskyy VM. The pathogenetic mechanisms of acute kidney injury and chronic kidney disease (a literature review). *Zaporozhskyi medychyni journal.* 2018;20(2):259-264.
- Gao Z, Wu N, Du X, Li H, Mei X, Song Y. Toxic Nephropathy Secondary to Chronic Mercury Poisoning: Clinical Characteristics and Outcomes. *Kidney Int Rep.* 2022 Mar 18;7(6):1189-1197. doi: 10.1016/j.ekir.2022.03.009.
- Ivanov DD. Toxic nephropathy. *Medytsyna neotlozhnykh sostoiyani.* 2014;(2):164-165.
- Friederich-Persson M, Thörn E, Hansell P, Nangaku M, Levin M, Palm F. Kidney hypoxia, attributable to increased oxygen consumption, induces nephropathy independently of hyperglycemia and oxidative stress. *Hypertension.* 2013 Nov;62(5):914-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01425. Epub 2013 Sep 9.
- Pishak VP, Gozhenko AI, Rogovy YuE. Tubulo-interstitial syndrome. *Chernivtsi – Odesa: Medical Academy;* 2002. 221 с.
- Gozhenko AI. Pathogenesis of toxic nephropathies. *Actual problems of transport medicine.* 2006;(2):9-15.
- Boychuk TM, Gozhenko AI, Filipets ND. Khodorovskyy VM. The pathogenetic mechanisms of acute kidney injury and chronic kidney disease. *Zaporozhye Medical Journal.* 2018;20(2):259-264.

7. Гоженко АИ. Нефротоксическое действие сулемы на крыс в зависимости от потребления натрия. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы и почек. Чебоксары: Чувашский государственный университет; 1982: 126-8.
8. Fontana F, Cazzato S, Giovanella S, Ballestri M, Leonelli M, Mori G et al. Oxalate Nephropathy Caused by Excessive Vitamin C Administration in 2 Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020 Oct;5(10):1815-1822. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.008. Epub 2020 Jul 16.
9. Карчаускас ВЮ. Патофізіологія нирок і осмотичного гомеостазу за умов кадмієвої нефропатії [автореферат дисертації]. Одеса: Одеський державний медичний університет; 2009. 18 с.
10. Boychuk TM, Kmet TI, Filipets ND, Vlasyk LI, Hrachova TI. Functional renal state of mature rats with a quick type of acetylation under conditions of cadmium chloride and sodium nitrate. *Фізіологічний журнал.* 2018;64(6):3-8.
11. Filipets ND, Kmet TI, Hrachova TI. Peculiarities of water-electrolytic metabolism of rats with «slow» type of acetylation after a combined effect of cadmium chloride and sodium nitrate. *Фізіологічний журнал.* 2018;64(4):51-6.
12. Гоженко АИ, Доломатов СИ, Бадьин ИЮ, Насибуллин БА. Почечные механизмы регуляции цикла оксида азота у белых крыс при нагрузке нитритом натрия. *Нефрология.* 2005;9(3):95-8.
13. Гоженко АИ, Доломатов СИ, Доломатова ЕА. Реакция почек крыс на введение малых доз нитрита натрия. *Нефрология.* 2004;8(2):86-9.
14. Гоженко АИ, Федорук АС, Котюжинская СГ, Гоженко ОА, Кузьменко ИА. Изменение функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2003;(1):28-30.
15. Гоженко АИ, Філінець НД. Функціональний стан нирок після активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів при експериментальній гострій гіпоксії. *Фізіологічний журнал.* 2014;60(4):22-9.
16. Adewale OO, Bakare MI, Adetunji JB. Mechanism underlying nephroprotective property of curcumin against sodium nitrite-induced nephrotoxicity in male Wistar rat. *J Food Biochem.* 2021;45(3):e13341. doi: 10.1111/jfbc.13341.
17. Роговий ЮЄ, Дорошко ВА. Ранні механізми патогенезу псевдогепаторенального синдрому як основи погіршення перебігу ниркової та печінкової недостатності за умов уведення 2,4-динітрофенолу. *Міжнародний науковий журнал.* 2015;(4):23-7.
18. Гоженко АИ, Москаленко ОМ, Сірман ВМ, Жижневська ОО, Стороженко СА. Функціональний стан нирок у пацієнтів з онкологічними захворюваннями після введення цисплатину. *Фізіологічний журнал.* 2012;58(3):73-6.
19. Ozkok A, Edelstein CL. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int.*
7. Gozhenko AI. The nephrotoxic effect of sublimate on rats depending on sodium intake. *Physiology and pathology of the cardiovascular system and kidneys.* Cheboksary: Chuvash State University; 1982. с. 126-128.
8. Fontana F, Cazzato S, Giovanella S, Ballestri M, Leonelli M, Mori G, et al. Oxalate Nephropathy Caused by Excessive Vitamin C Administration in 2 Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020 Oct;5(10):1815-1822. doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.008. Epub 2020 Jul 16.
9. Karchauskas VYu. Pathophysiology of kidneys and osmotic homeostasis under conditions of cadmium nephropathy [dissertation abstract]. Odesa: Odessa State Medical University; 2009. 18 с.
10. Boychuk TM, Kmet TI, Filipets ND, Vlasyk LI, Hrachova TI. Functional renal state of mature rats with a quick type of acetylation under conditions of cadmium chloride and sodium nitrate. *Fiziolohichniy zhurnal.* 2018;64(6):3-8.
11. Filipets ND, Kmet TI, Hrachova TI. Peculiarities of water-electrolytic metabolism of rats with «slow» type of acetylation after a combined effect of cadmium chloride and sodium nitrate. *Fiziolohichniy zhurnal.* 2018;64(4):51-56.
12. Gozhenko AI, Dolomatov SI, Babyin IYu, Nasibullin BA. Renal mechanisms of regulation of the nitrogen oxide cycle in white rats loaded with sodium nitrite. *Nephrology.* 2005;9(3):95-98.
13. Gozhenko AI, Dolomatov SI, Dolomatova EA. Reactions of white rats kidneys to small doses of sodium nitrite. *Nephrology.* 2004;8(2):86-89.
14. Gozhenko AI, Fedoruk AS, Kotiuzhinskaya SG, Gozhenko AI, Kuzmenko IA. Changes in kidney function in acute intoxication with sodium nitrite in the experiment. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2003;(1):28-30.
15. Gozhenko AI, Filipets ND. The functional state of kidneys after adenosine triphosphatesensitive potassium channels activation in experimental acute hypoxia. *Fiziolohichniy zhurnal.* 2014;60(4):22-29.
16. Adewale OO, Bakare MI, Adetunji JB. Mechanism underlying nephroprotective property of curcumin against sodium nitrite-induced nephrotoxicity in male Wistar rat. *J Food Biochem.* 2021;45(3):e13341. doi: 10.1111/jfbc.13341.
17. Rohovyy Y, Doroshko V. Early pathogenesis mechanisms of pseudohepatorenal syndrome as the basis to deteriorate the course of kidney and liver failure under conditions of 2,4-dinitrofenol administration. *International Scientific Journal.* 2015;(4):23-27.
18. Gozhenko AI, Moskalenko AM, Sirman VM, Zhizhnevskaya AA, Storozhenko SA. Kidney function in oncologic patients after cisplatin chemotherapy. *Fiziolohichniy zhurnal.* 2012;58(3):73-76.
19. Ozkok A, Edelstein CL. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int.*

- 2014;2014:967826. doi: 10.1155/2014/967826. Epub 2014 Aug 6.
20. Perše M, Večerić-Haler Ž. Cisplatin-Induced Rodent Model of Kidney Injury: Characteristics and Challenges. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 12;2018:1462802. doi: 10.1155/2018/1462802.
- 2014;2014:967826. doi: 10.1155/2014/967826. Epub 2014 Aug 6.
20. Perše M, Večerić-Haler Ž. Cisplatin-Induced Rodent Model of Kidney Injury: Characteristics and Challenges. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 12;2018:1462802. doi: 10.1155/2018/1462802.

Відомості про авторів статті

Філіпець Наталія Дмитрівна – доктор медичних наук, професор кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, професор, Театральна пл., 2, 58002, м. Чернівці, Україна, email: natalya.dmi@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8582-6685>.

Власик Леонід Іванович – доктор медичних наук, завідувач кафедри гігієни та екології Буковинського державного медичного університету, професор, провідний науковий співробітник відділу «Інститут екогігієни і токсикології пестицидів та агрохімікатів» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», Театральна пл., 2, 58002, м. Чернівці, Україна, email: Vlasyk.Leonid@bsmu.edu.ua. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4681-095X>.

Геруш Олег Васильович – кандидат медичних наук, завідувач кафедри фармації Буковинського державного медичного університету, доцент, Театральна пл., 2, 58002, м. Чернівці, Україна. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>.

Філіпець Олена Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М. Савенка Буковинського державного медичного університету, доцент, Театральна пл., 2, 58002, м. Чернівці, Україна. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9566-4277>.

Кметь Ольга Гнатівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету, доцент, Театральна пл., 2, 58002, м. Чернівці, Україна. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0336-110>.

Габунія Луїза – кандидат медичних наук, доцент кафедри медичної фармакології Тбіліського державного медичного університету, доцент, директор Центру науково-дослідницьких навичок, проспект Важи-Пшавелы, 33, м. Тбілісі, Грузія. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0856-2684>.

Гоженко Анатолій Іванович – доктор медичних наук, директор ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», професор, вул. Канатна, 92, 65000, м. Одеса, Україна. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2023 р.

Information about the authors

Nataliia Filipets – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Pharmacology of Bukovinian State Medical University, Professor, Theater Square, 2, 58002, Chernivtsi, Ukraine, email: natalya.dmi@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8582-6685>.

Leonid Vlasyk – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hygiene and Ecology of Bukovinian State Medical University, Professor, the leading researcher of Department "Institute of ecohygiene and toxicology of pesticides and agrochemicals" of the L.I Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Theater Square, 2, 58002, Chernivtsi, Ukraine, email: Vlasyk.Leonid@bsmu.edu.ua. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4681-095X>.

Oleg Gerush – Ph.D., Head of the Department of Pharmacy of Bukovinian State Medical University, Associate Professor, Theater Square, 2, 58002, Chernivtsi, Ukraine. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>.

Olena Filipets – Ph.D., Associate Professor at the Department of Neurology, Psychiatry and Medical Psychology named after S.M. Savenka of Bukovinian State Medical University, Associate Professor, Theater Square, 2, 58002, Chernivtsi, Ukraine. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-9566-4277>.

Olga Kmet – Ph.D., Associate professor at the Department of Pharmacology of Bukovinian State Medical University, Associate Professor, Theater Square, 2, 58002, Chernivtsi, Ukraine. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0336-110>.

Luiza Gabunia – Ph.D., Associate Professor of Medical Pharmacology Department of the Tbilisi State Medical University, Associate Professor, Director of Scientific Research-Skills Center, Vazha Pshavela Ave, 33, Tbilisi, Georgia. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0856-2684>.

Anatolii Gozhenko – Doctor of Medical Sciences, Director of the SE «Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine» Professor, Kanatna street, 92, 65039, Odesa, Ukraine. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>.

Received June, 20, 2023.