

Mechanisms of blood cells and kidney lesion in exogenous toxic nephropathies

Valentina Li,¹ Lyudmila Demidchik²

*№3 Internal Diseases Department, Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan
Biological Chemistry Department, Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan*



This work is licensed under a
Creative Commons Attribution 4.0
International License

Received: 2018-11-22

Accepted: 2019-03-02

UDC: 616-099:616.61:616-002-008.953-091

J Clin Med Kaz 2019;1(51):21-26

Corresponding Author: Valentina Li, No3 Internal Diseases Department, Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan.
Tel.: +7 700 27 29 425
E-mail: vvv2705@mail.ru

Abstract

In this work, we analyzed and summarized the available ideas about the mechanisms of kidney damage and the development of nephropathies in acute poisoning by basic exogenous nephrotoxins. Mechanisms of the toxic effects of alcohol, acetic acid and drugs on the kidneys and blood cells, as major targets, also the distribution of these nephrotoxins in the general structure of poisoning and the social significance of the problem are discussed in the article. The paper focuses on the search for existing contradictions and issues that require further study. Despite the prevalence of toxic nephropathy problem, number of studies devoted to this problem, the amount of early and late complications is increasing, and mortality still continues to be high. This fact determines the relevance of the issues about timely diagnosis of nephropathy, the study of mechanisms of its development and progression and prognostic criteria.

Key words: toxic nephropathy, acetic acid poisoning, acute alcohol intoxication, drug nephropathy, blood cells

ЭКЗОГЕНДІ УЫТТЫ НЕФРОПАТИЯЛАР КЕЗІНДЕ ЖАСУШАЛАРЫН ЖӘНЕ БҮЙРЕКТІҢ ЗАҚЫМДАЛУ МЕХАНИЗМДЕРІ

Ли В.В.¹, Демидчик Л.А.²

¹№3 Ішкі аурулар кафедрасы, Қарағанды мемлекеттік медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

²Биологиялық химия кафедрасы, Қарағанды мемлекеттік медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

ТҰЖЫРЫМДАМА

Бұл жұмыста негізгі экзогенді бүйрек уыттырымен уланған кездегі бүйректің зақымдалу механизмі және нефропатияның дамуы туралы көзқарастарға талдау және қорыту жүргізіледі. Мақалада алкогольдің, сірке қышқылының және дәрілік құралдардың негізгі нысана болып табылатын бүйрекке және қан жасушаларына тігізетін уытты әрекетінің механизмдері қарастырылады, сондай-ақ уланудың негізгі құрылымында бүйрек уыттары деректерінің кезігу жиілігі мен мәселенің әлеуметтік маңыздылығы талданады. Жұмыста негізгі көңіл әрі қарай зерттеуді талап ететін қайшылықтар мен мәселелерге аударылады. Уытты нефропатия проблемаларының, зерттеулердің кең таралуына қарамастан, ерте және алыстан асқынулар саны өсіп келеді, ал өлімнің жоғары деңгейі сақталып отыр. Бұл жағдайлар невропатияны уақытылы диагностикалау мәселелерін, болжамалы өлшемдерін және оның даму механизмдерін зерттеу өзектілігін айқындайды.

Түйінді сөздер: уытты нефропатия, сірке қышқылымен улану, алкогольден жіті уыттану, дәрілік нефропатия, қан жасушалары

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК КРОВИ И ПОЧЕК ПРИ ЭКЗОГЕННЫХ ТОКСИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЯХ

Ли В.В.¹, Демидчик Л.А.²

¹Кафедра внутренних болезней №3, Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан

²Кафедра биологической химии, Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

В данной работе проводится анализ и обобщение имеющихся представлений о механизмах повреждения почек и развитии нефропатий при острых отравлениях основными экзогенными нефротоксинами. В статье рассматриваются механизмы токсического действия алкоголя, уксусной кислоты и лекарственных препаратов на почки и клетки крови, выступающих в роли основных мишеней, также анализируется частота встречаемости данных нефротоксинов в общей структуре отравлений и социальная значимость проблемы. В работе основное внимание уделяется поиску существующих противоречий и вопросов, требующих дальнейшего изучения. Несмотря на распространенность проблемы токсических нефропатий, исследований, посвященных этой проблеме, число ранних и отдаленных осложнений растет, а летальность продолжает сохраняться на высоком уровне. Данный факт определяет актуальность изучения вопросов своевременной диагностики нефропатии, прогностических критериев и механизмов ее развития и прогрессирования.

Ключевые слова: токсическая нефропатия, отравления уксусной кислотой, острая алкогольная интоксикация, лекарственная нефропатия, клетки крови

Характеристика токсической нефропатии

Токсическая нефропатия — поражение клубочкового аппарата и ткани почек, спровоцированное поступлением в организм веществ нефротоксической направленности, чаще всего попадающим через желудочно-кишечный тракт. По статистическим данным, на ее долю приходится около 30% заболеваний почек. Согласно действующим протоколам диагностики и лечения к основным осложнениям отравлений относится острая почечная недостаточность (ОПН) или острое повреждение почек (ОПП), вошедшее в медицинский лексикон сравнительно недавно. Данное осложнение часто приводит к смерти из-за некроза почек и полного отказа в выполнении их функции. Наличие сопутствующих состояний, таких как возраст, гипертония и застойная сердечная недостаточность, оказывают значительное влияние на способность пациента восстанавливаться после токсических эффектов [1]. Неблагоприятные исходы ОПП не исчерпываются высокой смертностью. Данные проспективных исследований, а также метаанализа за последние годы, свидетельствуют о том, что пациенты после перенесенного ОПП имеют более высокий риск развития хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности (ТПН) [2]. Сам факт перенесения ОПП определяет не только плохой прогноз, но и связан с существенными дополнительными расходами на госпитальное лечение. В структуре ОПП выделяют нефротоксический острый канальцевый некроз (ОКН), возникающий в результате прямого токсического действия химических соединений и лекарственных препаратов. Значительно чаще отмечается повреждение клеток восходящей части петли Генле, особенно чувствительных к гипоксии и воздействию нефротоксинов, и их повреждение является центральным звеном патофизиологии острого тубулярного некроза (ОТН). Примерная частота встречаемости токсического ОТН в отделениях реанимации и интенсивной терапии, по данным литературы, составляет 35,4% от всех видов ОПП [3].

Характеристика основных экзогенных нефротоксинов

К основным нефротоксинам экзогенного происхождения (по распространенности) относятся: лекарственные средства, алкоголь и уксусная кислота. В структуре острых отравлений лекарственные препараты составляют 44,73%, спирты - 34,67%, прижигающие жидкости - 6,21% [4;5]. Из отчета о смертности отделения токсикологии г. Алматы, в период с 2000 – по 2014 гг., 80% от общего количества умерших от острого экзогенного отравления приходится на алкогольную интоксикацию, на втором месте – от прижигающих веществ – около 10% (в большей степени отравления уксусной кислотой), и на третьем месте отравления медикаментами и наркотическими веществами - 3% и 5% [6]. Экзотоксические поражения почек могут быть специфическими, отражающими непосредственное повреждающее влияние нефротропных химических веществ на почечный эпителий, и неспецифическими, в виде общей ответной реакции почек на «химическую травму». Эндогенные соединения, такие как миоглобин и гемоглобин, также могут вызывать токсическую нефропатию, например, при отравлении гемолитическими ядами, такими как уксусная кислота. Считается, что после воздействия на почки нефротоксинов наблюдается отек клеток паренхимы, нарушение работы почечных клубочков,

что вызывает сбой в клеточном дыхании и кислородное голодание ткани почек, ее ишемию, которая без лечения приводит к некрозу канальцев и клубочков [7].

Этанол в качестве экзогенного нефротоксина и актуальность изучения его токсического действия

Отравлениям этиловым спиртом и суррогатами алкоголя принадлежит ведущее место в структуре острых экзогенных отравлений химической природы. Общая летальность при отравлении спиртосодержащей продукцией в Республике Казахстан в среднем составляет 80% [8], по России – 67% [9]. Высокий уровень смертности обусловлен как масштабом алкоголизации населения, так и недоброкачеством алкогольных напитков и технических спиртосодержащих жидкостей.

Отравление алкоголем постоянно регистрируется во многих странах мира, что является одной из основных причин госпитализации с острым химическим отравлением. Острая алкогольная интоксикация (ОАИ) является клиническим состоянием, которое обычно следует за приемом большого количества алкоголя. Наиболее распространенным осложнением ОАИ является развитие ОПН. Тяжесть острого отравления спиртосодержащими продуктами определяется мембранотропным действием этилового спирта, его специфическим воздействием на центральную нервную систему, эффектами токсичных продуктов, образующихся в процессе метаболизма этанола, а также влиянием «неэтанольного» компонента [10; 11].

Считается, что алкоголь и его метаболиты оказывают прямое и косвенное воздействие на свойства и функции клеток крови, а также у лиц с алкогольным опьянением высокий риск гипоксемии [12;13]. Окислительный стресс рассматривается в качестве одного из возможных механизмов развития осложнений патологических состояний. Этанол сам по себе заметно индуцирует экспрессию митохондриальной системы окисления этанола (CYP2E1), производя активные формы кислорода (АФК) в качестве побочного продукта [15]. Метаболизм этанола обеспечивает гипер-приток метаболического субстрата через переизбыток ацетата. Ослабление избытка ацетата, образующегося в результате метаболизма этанола, в основном осуществляется за счет синтеза липидов и клеточного экспорта в кровотоки, что вызывает значительное увеличение ацетилирования митохондриального белка. Гиперацетилирование белка вызывает подавляющий эффект на многие метаболические пути и, вероятно, играет ключевую роль в регуляции митохондриальных процессов, таких как антиоксидантная защита и энергетический обмен. Интригующим и новым путем компенсации этого ацетатного бремени является ферментативное ацетилирование остатков лизина белка через ацетил-КоА [16]. Однако сведения о роли перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы носят немногочисленный характер и, в основном, получены при проведении экспериментальных исследований, либо рассматриваются только при отравлениях тяжелой степени [17]. Следует отметить, что практически не изучен такой важный аспект окислительного стресса как окислительная модификация белков при экзогенных токсических нефропатиях, вызванных как отравлениями алкоголем, так и отравлениями лекарственными средствами или уксусной кислотой.

Прямые последствия чрезмерного потребления алкоголя включают токсическое воздействие на образование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Косвенные эффекты связаны с многочисленными нарушениями функций клеток крови [13;18;19;20]. Описано влияние алкоголя и его метаболитов на мембраны эритроцитов и способность красных клеток крови регулировать объем и деформируемость [18;19;20;23;24], а также влияние этанола на метаболизм и кислородтранспортную функцию эритроцитов у крыс [25]. Однако маркеры окислительного стресса клеток крови, в частности нейтрофилов, при алкогольной нефропатии мало изучены. Существующие медицинские исследования главным образом сфокусированы на механизмах хронического злоупотребления алкоголем или *in vitro* исследованиях, изучающих влияние этанола [24; 26]. Вопрос о роли нейтрофилов в патогенезе нефропатии у людей с отравлениями алкоголем остается открытым. Сравнительно недавно получены новые данные о негативном влиянии ОАИ на клеточные и гуморальные составляющие иммунной системы (как у лиц с алкоголизмом, так и у лиц без синдрома зависимости) [27]. Негативное влияние проявлялось в виде транзиторного иммунодефицита, активации цитолитических и аутоагрессивных реакций, ослабление резистентности организма в борьбе с различными инфекциями. Было установлено, что степень нарушений клеточного и гуморального иммунитета возрастала по мере увеличения количества потребляемого алкоголя и длительности его потребления [29]. Еще ранее Mgrunal Patel и др. в своей работе продемонстрировали угнетение хемотаксической и фагоцитарной активности нейтрофилов у лиц потребляющих алкоголь, и это влияние было дозозависимым [28].

Анализ данных литературы указывает на наличие достаточного количества исследований посвященных изучению механизмов развития почечной недостаточности на фоне острого или хронического отравления алкоголем, описаны случаи развития синдрома ОТН при остром отравлении [29], а также множество тубулярных нарушений у пациентов с хроническим алкоголизмом. Однако связь между употреблением алкоголя и поражением почек до сих пор считается спорной и молекулярные механизмы повреждения почек при отравлении алкоголем плохо изучены. В частности, ряд исследований, в том числе проспективных [30], демонстрируют наличие защитного действия алкоголя на почку. В числе защитных механизмов – благотворное влияние на факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, такие как уровни холестерина ЛПВП, снижение риска развития диабета 2 типа и артериосклероза, связанного с диабетом 2 типа [31;32]. Тем не менее, употребление алкоголя, считается неоспоримым фактором риска альбуминурии [33].

Нефротоксичность уксусной кислоты

Отравления уксусной кислотой составляют, в среднем, до 14,6% от общего числа больных с острыми экзогенными отравлениями (статистика по странам СНГ). Очевидно, что главная причина распространенности – повсеместная доступность и свободная продажа. Отравления уксусной кислотой являются наиболее тяжелыми по клиническому течению и неблагоприятными по исходам в структуре острых экзогенных отравлений химической природы [34]. Тяжесть отравления определяется экзотоксическим шоком, развивающимся в результате химического ожога ЖКТ, внутрисосудистого гемолиза, гиповолемии,

метаболического ацидоза, ДВС-синдрома [35]. Схема патогенеза нефропатии в случае отравления уксусной кислотой сводится к ее гемолитическому эффекту и поражению почек за счет гемоглобина, транспорт которого в условиях внутрисосудистого гемолиза, нарушения микроциркуляции и тромбообразования в мелких сосудах почек вызывает повреждение базальной мембраны вплоть до разрыва дистальных канальцев [36]. Описывается также негативное влияние уксусной кислоты на процессы окислительной модификации белков в эритроцитах [37]. В то же время другие авторы предполагают, что поражение почек может быть обусловлено токсическим эффектом миоглобина, и прямым действием самой уксусной кислоты на почку, описывая случай отсутствия признаков гемолиза у пациента [38]. Ряд исследований, в том числе ретроспективных, демонстрируют, что среди пациентов отравившихся высококонцентрированной уксусной кислотой, только у части из них отмечался гемолиз, внутрисосудистая коагуляция и почечная недостаточность [39;40]. Данные противоречия, на наш взгляд, могут быть связаны с дозой потребленного нефротоксина. При этом остается неясным, как отравление уксусной кислотой отражается на функциональном состоянии других клеток крови, в частности нейтрофилах.

Нефротоксичность лекарственных препаратов

Одной из причин значительного увеличения лекарственных поражений почек (ЛПП) в последние несколько лет является массовое расширение арсенала лекарственных препаратов. В странах Европы осложнения лекарственной терапии у стационарных больных выявляется в 30% случаев, из которых 25% составляют летальный исход [41].

Распространенность лекарственного поражения почек среди населения Земли изучена недостаточно. В 90-е годы в Европе проводились масштабные исследования частоты и исходов ОПН, индуцированных лекарственными средствами. Современные публикации посвящены в основном изучению случаев использования новых лекарственных препаратов, а также анализу госпитальной ОПН медикаментозного генеза. По этим данным в структуре ОПН 6-8% обусловлены приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВП), при этом у 1/3 больных функция почек практически не восстанавливается. Так среди причин терминальной почечной недостаточности за последние два десятилетия существенно возросла роль анальгетического поражения [42]. Среди антибиотиков наиболее нефротоксичными свойствами обладают аминогликозиды – 10-36% [43]. Установлено, что ОПН может развиваться на фоне лечения циклоспорином А, длительное использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента провоцирует снижение клубочковой фильтрации вплоть до почечной недостаточности. В отличие от широкоизвестного повреждающего действия аминогликозидов, рентгеноконтрастных препаратов, амфотерицина В, то развитие аллопуринолом, тиазидами, рантидином, ацикловиром ОПН встречается реже [43]. Кроме того, клиническая картина ОПН может дополняться и другими осложнениями: гемоглинурийным нефрозом, гепаторенальным и гемолитически-уремическим синдромами [44].

Чёткий патогенетический механизм поражений почек при анальгетических нефропатиях все еще не ясен. По

всей вероятности, он отличен при применении различных медикаментов. Касаемо салицилатов, амидопирина и кофеина принято считать, что они обладают непосредственным повреждающим эффектом, влияя, в частности, на клетки проксимальных извитых мочевых канальцев [43]. Наиболее ранним морфологическим проявлением анальгетической нефропатии является некроз отдельных сосочков: они сморщиваются и резко отграничиваются от окружающих тканей.

Одной из возможных причин возникновения раннего папиллярного некроза при злоупотреблении анальгетическими средствами является скопление в этих структурах более значительных количеств токсических метаболитов. Другое предположение рассматривает не токсический, а ишемический генезис папиллярных поражений. Возникновение анальгетической нефропатии установить крайне сложно. В большинстве случаев это «вторичное поражение» и ее начальные симптомы практически невозможно ясно зафиксировать на клиническом фоне патологических состояний, приведших к злоупотреблению анальгетическими средствами. Одной из более распространенных причин этого злоупотребления является головная боль различного генеза [45]. В большинстве случаев наравне с болеутоляющими средствами наблюдается злоупотребление спиртными напитками, наркотиками. По данным пункционной биопсии почки при анальгетической нефропатии, в ранней стадии заболевания, изменения локализуются во внутреннем слое мозгового вещества и неотличимы от изменений при других формах интерстициального нефрита. При дальнейшем злоупотреблении болеутоляющими средствами, поражения почек имеют прогрессирующее течение и, спустя 3-4 года после обнаружения, болезнь заканчивается тотальной

почечной недостаточностью.

Несмотря на наличие множества сообщений о повышенной продукции активных форм кислорода и/или реактивные формы азота (РВА), существует всего несколько работ [46], которые непосредственно определяют факторы и механизмы, ответственные за повышение АФК и РВА при лекарственных нефропатиях. Считается, что данные механизмы стимулируют повреждение почечных клеток и клеток крови, запуская механизмы, отрицательно влияющие на эндогенные антиоксидантные системы, которые, в свою очередь, защищают почку от повреждения, тем самым замыкая порочный круг [47]. Было показано, что при лекарственной нефропатии, а также воспалении и ишемии в почках, экспрессия NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) в проксимальных клетках канальцев увеличивается. В настоящее время NGAL является чувствительным биомаркером ранней диагностики ОПН и его уровень в сыворотке четко коррелирует с тяжестью повреждения почек. По этой причине NGAL рассматривается как один из наиболее перспективных биомаркеров в клинической нефрологии [48]. Несмотря на распространенность проблемы лекарственных нефропатий, отсутствуют исследования, уточняющие участие клеток крови в развитии нефропатии в данном случае.

Важно помнить, что токсическая нефропатия является обратимым повреждением почек, при раннем обнаружении, поэтому особенно актуальными являются вопросы своевременной диагностики нефропатии и оценки ее степени, изучения прогностических критериев и механизмов ее прогрессирования.

Disclosures: There is no conflict of interest for all authors.

Литература

1. Wali RK, Henrich WL. Recent developments in toxic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002; 11(2):155-63. <https://doi.org/10.1097/00041552-200203000-00005>
2. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012; 81(5):442-448. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>
3. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumjancev AS. Ostroe povrezhdenie pochek: osnovnye principy diagnostiki, profilaktiki i terapii» (Acute kidney damage: the basic principles of diagnosis, prevention and treatment) [in Russian]. *Moscow*. 2016; 63-84.
4. Luzhnikov EA, Suhodolova GN. Klinicheskaja toksikologija. (Clinical toxicology) [in Russian]. *Medicinskoe informacionnoe agerstvo*. 2008; 576.
5. Kraeva Ju.V, Brusin KM, Kondrashov DL, Sencov VG, Hovda KE. Issledovanie struktury ostryh otravlenij na dogospital'nom i gospital'nom jetapah (Investigation of the structure of acute poisoning in the pre-hospital and hospital stages) [in Russian]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 14:750-761.
6. Tojbaeva GM., Dzharkimbekova GK., Ahmetova FU., Kamalova GT. Otchety otdelenija toksikologii s 1999 po 2012 gg. (Reports of the toxicology department from 1999 to 2012) [in Russian]. *Almaty*. 2012; 234.
7. Goldstein SL. Nephrotoxicities. *F1000Res*. 2017; 6:55. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10192.1>
8. Eskalieva AT., Kisina MSh., Kuderina LT. Narkologicheskaja pomoshh' naseleniju Respubliki Kazahstan. Statisticheskij sbornik za 2013-2014 gg. (Narcological assistance to the population of the Republic of Kazakhstan. Statistical compilation for 2013-2014) [in Russian]. *Pavlodar*. 2015; 25.
9. Mehant'ev II. Analiz dinamiki bytovyh otravlenij, v tom chisle alkogolem, so smertel'nym ishodom po pokazateljam social'no-gigienicheskogo monitoring. Statisticheskij sbornik za 2013-2014 gg. (Analysis of the dynamics of household poisoning, including alcohol, with a fatal outcome in terms of socio-hygienic monitoring) [in Russian]. *Voronezh*. 2015; 44.
10. Mashanov AV. Morfo-metabolicheskie aspekty ostrogo otravlenija jetanolom i ego patogeneticheski obosnovannaja korrakcija helatnym soedineniem cinka 2,8,9-trigidrocinkatranom: abstract. dis. kan. biol. nauk. (Morphological and metabolic aspects of acute ethanol poisoning and its pathogenetically substantiated correction with zinc chelate 2,8,9-trihydrozincatran: author. dis. can. biol. sciences.) [in Russian]. *Angarsk*. 2012; 24.

11. Tyulina O., Huentelman MJ., Prokopieva V. Does ethanol metabolism affect erythrocyte hemolysis? *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2000; 1535(1):69-77. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(00\)00086-7](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(00)00086-7)
12. Vonghia L., Leggio L., Ferrulli A., Bertini M. Acute alcohol intoxication. *European Journal of Internal Medicine*. 2008; 19(8):561-567. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.033>
13. Belov. AA. Toksicheskoe dejstvie alkogolja na krov'. Jeritrocity i alkogol' (The toxic effect of alcohol on the blood. Erythrocytes and Alcohol) [in Russian]. *Vestnik AGIUV*. 2013; 4:75-78.
14. Belova MV. Okislitel'nyj stress pri naibolee rasprostranennyh ostryh otravlenijah: avtoref. diss. dok. biol. nauk. (Oxidative stress in the most common acute poisoning: abstract dis. doc. biol. sciences) [in Russian]. *Moskov*. 2015; 59.
15. Zoltan VV., Csaba M., Janos P., Pal P. Alcohol Abuse and Kidney Injuries: Epidemiological Evidence and Potential Mechanisms. *Alcohol Res*. 2017; 38(2):283-288.
16. Harris PS., Roy SR., Coughlan C., Orlicky DJ., Liang Y., Sheran CT., et al. Chronic ethanol consumption induces mitochondrial protein acetylation and oxidative stress in the kidney. *Redox Biol*. 2015; 6:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.021>
17. Ballard H. The hematological complications of alcoholism. *Alcohol Health Res World*. 1997; 21(1): 42-52.
18. Heermans E. Booze and blood: the effects of acute and chronic alcohol abuse on the hematopoietic system. *Clin Lab Sci*. 1998; 11(4):229-232.
19. Bejnikova IV., Snytina VA., Muravljova LE. Sravnitel'naja harakteristika pokazatelej okislitel'nogo metabolizma pri ostroj intoksikacii alkogolem i surrogatami alkogol'nyh napitkov (Comparative characteristics of indicators of oxidative metabolism in acute intoxication with alcohol and alcohol substitutes) [in Russian]. *Bulletin of the SSC of the RAMS*. 2016; 1, 3 (109): 9-11.
20. Gurtovenko A., Anwar J. Interaction of ethanol with biological membranes: the formation of non-bilayer structures within the membrane interior and their significance. *J. Phys. Chem. B*. 2009; 113:1983-1992. <https://doi.org/10.1021/jp808041z>
21. Lee S., Park H., Best-Popescu C. The effects of ethanol on the morphological and biochemical properties of individual human red blood cells. *PLoS One*. 2015; 10(12):e0145327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145327>
22. Fehr M., Galliard-Grigioni K., Reinhart W. Influence of acute alcohol exposure on hemorheological parameters and platelet function in vivo and in vitro. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2008; 39(1):351-358.
23. Tyulina O., Prokopieva V., Dodd R. In vitro effects of ethanol, acetaldehyde and fatty acid ethyl esters on human erythrocytes. *Alcohol and Alcoholism*. 2002; 37(2):179-186. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.2.179>
24. Sonmez M., Ince H., Yalcin O., Ajdžanović V., Spasojević I. The effect of alcohols on red blood cell mechanical properties and membrane fluidity depends on their molecular size. *PLoS One*. 2013; 8(9): e76579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076579>
25. Lelevich AV., Lelevich SV. Narushenija metabolizma pri vvedenii jetanola v organism (Metabolic disorders in the introduction of ethanol into the body: a monograph) [in Russian]. *Grodno*. 2017; 132.
26. Lelevich AV., Trojan Je.I. Vlijanie jetanola v razlichnyh koncentracijah in vitro na fagocitarnuju aktivnost' nejtrofilov bol'nyh alkogolizmom (The effect of ethanol in various concentrations in vitro on the phagocytic activity of neutrophils in alcoholics) [in Russian]. *Zhurnal GGMU*. 2003; 3:17-19.
27. Ul'janova LI. Narushenie funkcii immunnnoj sistemy pri ostroj alkogol'noj intoksikacii i alkogolizme. avtoref. dis. dok. biol. nauk. (Impaired function of the immune system during acute alcohol intoxication and alcoholism, abstract dis. doc. biol. sciences) [in Russian]. *Moskva*. 2013; 236.
28. Patel M., Keshavarzian A., Kottapalli V. Human neutrophil functions are inhibited in vitro by clinically relevant ethanol concentrations. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20(2):275-83. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01640.x>
29. Cecchin E., De Marchi S. Alcohol misuse and renal damage. *Addict Biol*. 1996; 1(1):7-17. <https://doi.org/10.1080/135562196100124656>
30. Sarah LW., Polkinghorne KR., Cass A. Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 24(8):2464-2472. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp114>
31. Ajani UA., Hennekens CH., Spelsberg A. Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among US male physicians. *Arch Intern Med*. 2000; 160:1025-1030. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.7.1025>
32. Wakabayashi I., Kobaba-Wakabayashi R., Masuda H. Relation of drinking alcohol to atherosclerotic risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 ;25: 1223-1228. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.7.1223>
33. Nagajceva S.S. Rasprostranennost', faktory riska i vozmozhnosti rannego vyyavleniya hronicheskoy bolezni poček. Avtoref. k.m.n. Nagajceva C.C. (Prevalence, risk factors and early detection of chronic kidney disease) [in Russian]. *Moskva*. 2015. 156.
34. Cokolova NA. Patogenez porazhenij serdečno-sosudistoj sistemy pri ostrom otravlenii uksusnoj kislotoj: avtoref. dis. dok. med. nauk. (Pathogenesis of lesions of the cardiovascular system in acute poisoning with acetic acid, abstract dis. doc. med. sciences) [in Russian]. *Chita*. 2012. 48.
35. Luzhnikov EA., Suhodolova GN. Ostrye otravlenija u vzroslyh i detej (Acute poisoning in adults and children) [in Russian]. *Jeksmo*, 2009. 560.
36. Akalaev. RN., Stopnickij AA. Principy diagnostiki i taktiki intensivnoj terapii ostryh otravlenij uksusnoj kislotoj. Metodicheskie rekomendacii (Principles of diagnosis and tactics of intensive therapy of acute acetic acid poisoning. Guidelines) [in Russian]. *Tashkent*. 2014; 34.
37. Demidchik LA., Beynikova IV., Muravleva LE., Molotov-Luchanskiy VB., Oxidized proteins in the blood of patients with acute acetic acid intoxication. *International journal of applied and fundamental research*. 2018;5:82-86.
38. Sangüesa Molina JR., Macía Heras ML. Acute oliguric kidney failure secondary to acetic acid poisoning. *An Med Interna*. 1999; 16(9):461-462.
39. Schardijn GH., Kastelein JJ., Stadius van Eps LW. Kidney tubule dysfunction caused by acetic acid. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1989; 133(11):556-559.

40. Chibishev A., Sikole A., Pereska Z. Severe renal function impairment in adult patients acutely poisoned with concentrated acetic acid. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2013; 64(1):153-158. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-64-2012-2275>
41. Brenner BM., Levine SA. Approaches to remission and regression of chronic renal diseases. *J.Nephrol.* 1999; 3:81-83.
42. Ermolenko VM. Ostraja pochechnaja nedostatochnost'. *Nefrologija: Rukovodstvo dlja vrachej (Acute renal failure. Nephrology: A Guide for Doctors)* [in Russian]. *Moscow*, 2000. 598.
43. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. *Curr Drug Metab.* 2018; 19(7):559-567. <https://doi.org/10.2174/1389200218666171108154419>
44. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements.* 2012; 2(1):164. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
45. Yaxley J. Common analgesic agents and their role in analgesic nephropathy: a commentary of the evidence. *Int J Risk Saf Med.* 2016; 28(4):189-196. <https://doi.org/10.3233/JRS-170735>
46. Kaloyandes GJ. Antibiotic and renal immunosuppression. In: *Related renal Failure. Biomarkers in Drug Development: A Handbook of practice.* New York. 2001; 433-461.
47. Ratlif BB., Abdulmahdi W. Oxidant Mechanisms in renal Injury and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2016; 25(3):119-146. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6665>
48. Candido S., Maestro R. Role of neutrofil gelatinase-associated lipocain (NGAL) in human cancer. *Oncotarget.* 2014; 5(6):1576-1594. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1738>

How to cite this article: Valentina Li, Lyudmila Demidchik. Mechanisms of blood cells and kidney lesion in exogenous toxic nephropathies [in Russian]. *J Clin Med Kaz.* 2019; 1(51):21-26