 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

**ТРУСОВА** **МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА**

УДК 612.446:615.227.3:612-092.9

**ВЛИЯНИЕ ЦИТОСТАТИКОВ НА СОСТОЯНИЕ**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА**

(экспериментальное исследование)

диссертация на соискание научной степени

кандидата медицинских наук

14.03.04 – патологическая физиология

Научный руководитель

Гоженко Анатолий Иванович

профессор, заведующий кафедрой

патофизиологии ОГМУ

Одеса – 2009

**СОДЕРЖАНИЕ**

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ …………………………………. 4

ВВЕДЕНИЕ ……………………………………………………………………. 5

РАЗДЕЛ 1. РОЛЬ ЦИТОСТАТИКОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕФРОТОКСИЧЕС-

КОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ОБЗОР

ЛИТЕРАТУРЫ)................................................................................10

1.1 Механизмы развития нефротоксической острой почечной

недостаточности…………………………………………………...10

1.2 Нефротоксические эффекты фармакологических препара-

тов………...………………………………………………………...12

1.3 Механизмы нефротоксического действия противоопухоле-

вых препаратов.................................................................................15

1.4 Гормональные и гуморальные факторы в патогенезе нефро-

токсической острой почечной недостаточности...........................22

1.5 Нефротоксичность ифосфамида...............................................24

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ……………… 37

2.1 Объекты исследований ………………………………………. 37

2.2 Методы исследования ……………………………………….. 38

РАЗДЕЛ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ……………………………... 43

3.1 Состояние функции почек белых крыс при однократном

введении ифосфамида ……………………………………………. 43

3.2 Изучение ренальных дисфункций при хроническом введении

ифосфамида ……………………………………………………….. 64

3.3 Сравнительный анализ функциональной деятельности почек

в условиях однократного и продолжительного введения ифос-

фамида …………………………………………………………….. 74

3.4 Изучение нефропротекторного действия глютаргина при

введении крысам ифосфамида ………………………………….. 84

3.5 Влияние аргинина на течение почечной недостаточности

у белых крыс, вызванной введением ифосфамида ……………. 92

РАЗДЕЛ 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ……….. 101

ВЫВОДЫ ……………………………………………………………………... 129

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……………………………………………………. 131

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

КФ **-** клубочковый фильтрат

МДА - малоновый диальдегид

NO2 - нитриты

NO3 - нитраты

ОАВ - осмотически активные вещества

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПФР - почечный функциональный резерв

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ТГОС - тубуло-гломерулярная обратная связь

COX-1 - циклооксигеназа-1

COX-2 - циклооксигеназа-2

# ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы**. Актуальность исследования нефротоксического эффекта ифосфамида обусловлена тем, что одним из неблагоприятных побочных эффектов применения цитостатика при химиотерапии онкологических заболеваний есть почечная недостаточность [59;50]. Установлено, что ренальный клиренс ифосфамида является основным каналом выведения цитостатика из организма человека и животных [101;94]. Кроме того, изучение фармакокинетики производных ифосфамида у крыс показало, что почки обеспечивают выведение из организма более 60% препарата [105]. В то же время, работа фермент-зависимых систем метаболизма ифосфамида в органах и тканях процесс достаточно сложный, поскольку выведению цитостатика в составе конечной мочи предшествует его биотрансформация специфическими ферментными комплексами [140;83]. Возможно, состояние системных механизмов биотрансформации ифосфамида, в значительной степени, обуславливает его нефротоксическое действие [82]. Результаты экспериментальных исследований, приведенные в цитируемом источнике, подтверждают высокую степень ренотоксического эффекта, главным образом, метаболитов ифосфамида, аккумулируемых в организме при продолжительном курсе химиотерапии онкозаболеваний. Наряду с этим, результаты экспериментальных исследований нефротропного влияния цитостатика демонстрируют, что однократное введение крысам ифосфамида не приводит к существенным нарушениям метаболизма паренхимы почек и печени [105]. Таким образом, практическую и теоретическую ценность представляет анализ патофизиологических механизмов нефротоксического действия препарата в условиях однократного и продолжительного введения ифосфамида. К тому же, необходимо отметить, что опубликованные в литературе результаты оценки нефротропного влияния ифосфамида осуществлялись на основе биохимического анализа проб суточной мочи человека и животных. В то время как, согласно данным литературы, наиболее корректным методологическим подходом функционального тестирования почек есть исследование деятельности почек крыс [27;117;9] и человека [19] в условиях нагрузочных проб, что позволяет более точно оценить функциональное состояние действующей паренхимы органа и внутрипочечных гуморальных систем регуляции ренальных гомеостатических механизмов. С учетом негативного нефротропного воздействия ифосфамида также актуальным является разработка фармакологических методов коррекции функции почек на фоне продолжительного назначения цитостатика [92;75]. Суммируя изложенные данные литературы необходимо отметить, что патогенез ренальных дисфункций требует более глубокого исследования. Вместе с тем, в качестве самостоятельного направления исследований можно выделить разработку и экспериментальный анализ фармакологических методов коррекции нарушений деятельности почек, индуцированных ифосфамидом.

**Связь работы с научными программами, планами, темами.**

Диссертационная работа выполнена соответственно плана научно-исследовательских работ Одесского государственного медицинского университета и является фрагментом научно-исследовательской темы: “Молекулярно-генетические и экологически зависимые механизмы развития опухолей репродуктивной системы: пути усовершенствования диагностики, лечения и профилактики” (01.2003-12.2007), № госрегистрации 01020U06588. Диссертант является соисполнителем названной темы.

**Цель и задачи исследования.** Целью работы было исследование патогенеза ренальных дисфункций, индуцированных однократным и продолжительным введением крысам ифосфамида, а также экспериментальная оценка нефропротекторных свойств аргинина и глютаргина у крыс, подвергавшихся продолжительному влиянию цитостатика.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить влияние однократного введения ифосфамида на структурно-функциональные параметры почек крыс.

2. Исследовать влияние продолжительного введения ифосфамида на структурно-функциональные параметры почек крыс.

3. Исследовать нефропротекторные свойства аргинина в группе крыс, подвергавшихся продолжительному введению ифосфамида.

4. Изучить нефропротекторные свойства глютаргина в группе крыс, подвергавшихся продолжительному введению ифосфамида.

**Объект исследования** – состояние функционального почечного резерва в условиях действия цитостатика ифосфамида.

**Предмет исследования** – механизмы ренальных дисфункций, индуцированных ифосфамидом и нефропротекторные особенности глютаргина и аргинина.

**Методы исследования** – патофизиологические: моделирование ренальных дисфункций; биохимические: определение белка в моче, концентрации креатинина, глюкозы, нитритов и нитратов плазмы крови и мочи; патоморфологические: исследование срезов тканей почек крыс; статистические: вариационный и корреляционный анализ.

**Научная новизна полученных результатов**

Впервые установлено, что однократное введение крысам ифосфамида приводит к уменьшению скорости клубочковой фильтрации, возникновению протеинурии, глюкозурии и ретенции осмотически активных веществ.

Впервые показано, что продолжительное введение крысам ифосфамида сопровождается дальнейшим усилением протеинурии, глюкозурии, повышением ренального клиренса осмотически активных веществ.

Впервые установлено, что однократное и продолжительное введение крысам ифосфамида приводит к усилению ренального клиренса метаболитов молекулы оксида азота – эндогенных нитритов и нитратов.

Впервые показано, что комбинированное назначение крысам ифосфамида и аргинина предотвращает падение величины клиренса креатинина, способствует ослаблению протеинурии, глюкозурии, понижает ренальный клиренс осмотически активных веществ, нормализует уровень содержания в плазме крови, но не в моче, малонового диальдегида, однако, не приводит к восстановлению величины почечного функционального резерва.

Впервые показано, что комбинированное назначение крысам ифосфамида и глютаргина предотвращает падение величины клиренса креатинина, способствует уменьшению протеинурии, глюкозурии, понижает ренальный клиренс осмотически активных веществ, однако, не влияет на содержание малонового диальдегида в плазме крови и моче и не способствует восстановлению величины почечного функционального резерва.

**Практическое значение полученных результатов**

Полученные в работе результаты способствуют более глубокому пониманию патофизиологических механизмов генеза ренальных дисфункций, индуцированных поступлением в организм ифосфамида. Проведенные структурно-функциональные исследования показали, что однократное введение крысам ифосфамида оказывает негативное влияние на параметры функциональной активности нефрона как на сосудисто-клубочковом, так и на канальцевом уровне. Экспериментально доказано, что в сравнении с однократным введением крысам ифосфамида, его продолжительное введение в большей мере усугубляет патологические изменения канальцевого отдела нефрона, чем клубочкового аппарата. Данные экспериментальных наблюдений позволяют утверждать, что аргинин обладает отчетливым нефропротективным эффектом, уменьшая выраженность ренальных дисфункций, индуцированных ифосфамидом. Установлено, что комбинированное введение крысам ифосфамида и глютаргина так же способствует минимизации структурно-функциональных проявлений патологических нарушений ренальной паренхимы, индуцированных цитостатиком. Сравнительный анализ нефропротективных свойств аргинина и глютаргина указывает на более высокую корригирующую эффективность аргинина, что позволяет рекомендовать препараты на основе этой аминокислоты в качестве средства, ослабляющего патологические нарушения ренальной паренхимы пациентов, получающих терапевтический курс цитостатика.

**Личный вклад соискателя.** Автором самостоятельно проведен научный поиск и обоснование направления исследований. Самостоятельно проведены экспериментальные исследования, статистическая обработка полученных результатов и их анализ, сформулированы основные выводы работы, подготовлены к публикации материалы основных положений экспериментальных исследований.

**Апробация результатов диссертации.** Основные положения диссертационной работы были доложены на: V чтениях им. В.В. Подвысоцкого (Одесса, 2006), VI чтениях им. В.В. Подвысоцкого, посвященных 150-летию со дня рождения (Одесса, 2007), заседаниях Одесского отделения Украинского научного общества патофизиологов (Одесса, 2005-2008), Пленуме правления Украинской ассоциации нефрологов (Одесса, 2007).

**Публикации:** Результаты диссертации изложены в 6 статьях в научных профильных журналах, из них – 5 рекомендованных ВАК Украины и 3 тезисах докладов на конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, разделов описания материалов и методов исследования, результатов исследований, анализа и обобщения результатов исследований, выводов, списка использованных источников. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста и иллюстрирована 48 таблицами и 5 рисунками. Список литературы содержит 145 источников.

ВЫВОДЫ

В работе проведен патофизиологический анализ нарушения функции почек под влиянием ифосфамида и обоснована целесообразность использования и качества нефропротекторных средств – аргинина и глютаргина.

1. Однократное введение крысам ифосфамида приводит к понижению скорости клубочковой фильтрации, умеренному росту протеинурии, появлению в моче следов глюкозы, ретенции жидкости и осмотически активных веществ, усилению ренального клиренса эндогенных нитратов.

2. После продолжительного введения крысам ифосфамида сохраняются более низкие уровни величины скорости клубочковой фильтрации, регистрируется усиление протеинурии, глюкозурии и ренального клиренса эндогенных нитратов, повышение концентрации малонового диальдегида в плазме крови и моче, нарушение концентрирующей способности почек.

3. Патоморфологический анализ почек крыс, получавших однократную дозу ифосфамида демонстрирует умеренное селективное повреждение эпителия проксимального отдела нефрона, в то время как продолжительное введение крысам ифосфамида сопровождается усилением повреждений проксимальных нефроцитов, а также наличием патологических изменений сосудисто-клубочкового аппарата нефрона и эпителия дистальных отделов канальца.

4. Продолжительное комбинированное введение крысам ифосфамида и аргинина предотвращает снижение скорости клубочковой фильтрации, ослабляет глюкозурию и протеинурию, снижает ренальный клиренс эндогенных нитритов и нитратов, нормализует уровень малонового диальдегида в плазме крови, но не в моче, повышает концентрирующую способность почек, уменьшает признаки структурного повреждения канальцевого эпителия.

5. Продолжительное комбинированное введение крысам ифосфамида и глютаргина предотвращает снижение скорости клубочковой фильтрации, ослабляет протеинурию, оказывает благоприятное влияние на почечный транспорт нитритов и нитратов, а также на концентрирующую способность почек, уменьшает признаки структурного повреждения канальцевого эпителия, но не приводит к понижению уровня малонового диальдегида в плазме крови и в моче.

# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул.:Алтайское кн. изд., 1972. – 199 с.

2. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, П. А. Шумилова [и др.] // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 44 – 48.

3. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс /А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, А. К. Лобанов [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 101 – 103.

4. Возіанов О. Ф. Гостра ниркова недостатність / О. Ф. Возіанов, А. І. Гоженко, О. С. Федорук; Одес. держ. мед. ун-т. – Одеса, 2003. – 376 с.

5. Гистохимическая характеристика процессов образования оксида азота в тканях почек и печени при интоксикациях разной природы / А. И. Гоженко, Б. А. Насибуллин, Д. М. Пыхтеев [и др.] // Вестник морфологии. – 2004. – № 1. – С. 102–105.

6. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек : дис. … доктора мед. наук: 14.03.04 / Гоженко Анатолий Иванович. – Черновцы, 1987. – 368 с.

7. Гоженко А. И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А. И. Гоженко, Н. И. Куксань, Е. А. Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 70–73.

8. Гоженко А. І. Роль оксиду азоту в молекулярно–клітинних механізмах функції нирок / А. І. Гоженко // Український біохімічний журнал.– 2002.– Т. 74, № 4а. – С. 96.

9. Гоженко А. І. Спосіб діагностики ниркового функціонального резерву // Реєстр галузевих нововведень. – 2002. – Вип. 14–15. – С. 23–25.

10. Гоженко А. И. Нарушения функционального состояния почек крыс при введении четыреххлористого углерода / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, Л. В. Гончарова, Е. А. Доломатова // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 67–69.

11. Гоженко А. И. Реакция почек белых крыс на введение малых доз нитрита натрия / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, Е. А. Доломатова // Нефрология. – 2004.– Т. 8, № 2. – С. 86–89.

12. Гоженко А. И. Исследование почечного клиренса неорганических окислов азота у белых крыс при однократной нагрузке нитритом натрия / А. И. Гоженко, И. Ю. Бадьин // IV-і читання В. В. Підвисоцького: бюл. мат. наук. конф. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – С. 34–35.

13. Гоженко А. И. Основные механизмы нарушения гомеостатических функций почек / А. И. Гоженко // Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка: тези доп. ІІ Міжнародн. наук. конф.– Одеса, 2005. – С. 114–117.

14. Гоженко А. И. Особенности изменений почек крыс при сулемовой затравке на фоне гипонатриевой диеты / А. И. Гоженко, В. А. Шпак, Б. А. Насибуллин // Вісник морфології. – 2005. – № 11 (1). – С. 69–71.

15. Емченко Н. Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н. Л. Емченко, О. И. Цыганенко, Т. В. Ковалевская // Клиническая и лабораторная диагностика. – 1994. – № 6. – С. 19-20.

16. Запорожан В. Н. Роль ренин–ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенензе гипертиреоидной почки / В. Н. Запорожан, С. И. Доломатов // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 92–99.

17. Значение возрастных особенностей в реакции почек крыс на однократное введение дихлорида кадмия / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, Л. В. Романив [и др.] // Буковинський медичний вісник. – 2003. – № 1–2.– С. 27–31.

18. Клиренс неметаболизированного антипирина в условиях водно–солевой нагрузки и его роль в диагностике фетоплацентарной недостаточности / В. Н. Запорожан, А. И. Гоженко, Т. Я. Москаленко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2002. – № 2. – С. 59–61.

19. Кучер А. Г. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек / А. Г. Кучер, И. Г. Каюков, А. М. Есаян, Ю. А. Ермаков // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 14–34.

20. Меркулова Ю. В. Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки / Ю. В. Меркулова, О. Н. Гомон, Л. А. Чайка // Зб. наук. праць наук.-практ. конф. – Х.., 2003. – С. 7–9.

21. Методы изучения почек при токсиколого–гигиенических исследованиях: метод. указания / авт.-сост. А. И. Гоженко, А. М. Войтенко, А. Л Кухарчук и др. – Одесса.: ВНИИ гигиены водного транспорта МЗ СССР, 1991. – 23 с.

22. Мещишен І. Ф. Глутатіонова система організму за умов норми і патології / І. Ф. Мещишен. – Чернівці: Медакадемія, 1999. – 26 с.

23. Михеева А. И. К методике определения общего белка в моче на ФЭК–Н–56 / А. И. Михеева, И. А. Богодарова // Лабораторное дело. – 1969. – № 7. – С. 441–442.

24. Наточин Ю. В. Некоторые принципы эволюции функций на клеточном, органном и организменном уровнях (на примере почки и водно-солевого гомеостаза) / Ю. В. Наточин // Журнал общей биологии. – 1988. – Т. 49, № 3.– С. 291–303.

25. Особенности реакции почек на водно–солевую нагрузку при физиологической беременности и хроническом пиелонефрите /А. И. Гоженко, Л. В. Якименко, С. И. Доломатов [и др.] // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 79–81.

26. Пат № 50050А, Україна, МПК 7 А61В 5/20. Спосіб діагностики ниркового функціонального резерву / Гоженко А. І. (Україна), Доломатов С. І., Пятенко В. А., Москаленко Т. Я. – № 2001042200; Заяв. 03.04.01; Опуб. 12.06.01. – Бюл. № . – 2 с.

27. Пахмурный Б. А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно–солевой обмен: дис. ... доктора мед. наук: 14.03.04 / Пахмурный Борис Андреевич. – Новосибирск, 1969. – 397 с.

28. Пішак В. П. Тубуло–інтерстиціальний синдром / В. П. Пішак, А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.

29. Ратнер М. Я. Механизм альбуминурии и её клиническое значение / М. Я. Ратнер, Н. Д. Федорова // Клиническая медицина. – 1986. – Т. 64, № 6.– С. 22–28.

30. Ратнер М. Я. Расстройство проницаемости клубочкового фильтра для средне- и высокомолекулярных сывороточных белков при разных морфологических типах и стадиях хронического гломерулонефрита / М. Я. Ратнер, Н. Д. Федорова // Терапевтический архив. – 1988. – Т. 60, № 11.– С. 112–116.

31. Ренальные механизмы поддержания осмотического гомеостаза при солевой нагрузке / В. Н. Запорожан, А. И. Гоженко, С. И. Доломатов [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2004. – Т. 38, № 5. – С. 58–59.

32. Реутов В. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Л. П. Каюшин // Вопросы медицинской химии. – 1994. – Т. 40, № 6. – С. 31–35.

33. Рябов С. И. Диагностика болезней почек / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин, Б. Б. Бондаренко. – Ленинград.: Медицина, 1979. – 256 с.

34. Функция почек крыс в условиях водной и солевой нагрузки при воздействии дихлора кадмия / А. И. Гоженко, В. Ю. Карчаускас, С. И. Доломатов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 8. – С. 45–48.

35. Функция почек при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузок / А. И. Гоженко, В. Ю Карчаускас, С. И. Доломатов [и др.] // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 75–78.

36. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Н. С. Косицын. – М.: Наука, 1998. – 156 с.

37. Шюк О. Функциональное исследование почек / О. Шюк. – Прага.: Авиценум, 1981. – 463 с.

38. A clinical description of rifampicin–induced acute renal failure in 170 consecutive cases / A. Covic, O. Golea, L. Segall [et al.] // J. Indian. Med. Assoc. – 2004. –Vol. 102, № 1. – P. 22–25.

**39.** A combination of NaCl and urea enhances survival of IMCD cells to hyperosmolality / B. C. Santos, A. Chevaile, M.–J. Hebert [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 1998. – Vol. 274, № 6. – Р. F1167–F1173.

40. Actis–Goretta L. The regular supplementation with an antioxidant mixture decreases oxidative stress in healthy humans. Gender effect / L. Actis–Goretta, F. Carrasquedo, C. G. Fraga // Clin. Chim. Acta. – 2004. – Vol. 349, № 1– 2. – Р. 97–103.

41. Adebisi S. A. Effect of drug–induced hyperuricaemia on renal function in Nigerians with pulmonary tuberculosis / S. A. Adebisi, P. O. Oluboyo, A. B. Okesina // Afr. J. Med. Med. Sci. – 2000 . – Vol. 29, № 3–4. – Р. 297–300.

42. Aleksa K. Renal–tubule metabolism of ifosfamide to the nephrotoxic chloroacetaldehyde: pharmacokinetic modeling for estimation of intracellular levels / K. Aleksa, S. Ito, G. Koren // J. Lab Clin Med. 2004. – Vol. 143, № 3. – Р. 159–162.

43. Al–Sheyyab M. The assessment of subclinical ifosfamide–induced renal tubular toxicity using urinary excretion of retinol–binding protein / M. Al–Sheyyab, D. Worthington, R. Beetham, M. Stevens // Pediatr. Hematol. Oncol. – 1993. – Vol. 10, № 2. – P. 119–128.

44. Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rats exposed to cadmium and ethanol / M. Jurczuk, M. M. Brzoska, J. Moniuszko–Jakoniuk [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2004. – Vol. 42, № 3. – Р. 429–438.

45. A prospective evaluation of ifosfamide–related nephrotoxicity in children and young adults / P. T. Ho, K. Zimmerman, L. H. Wexler [et al.] // Cancer. – 1995.–Vol. 76, № 12. – Р. 2557–2564.

46. A role for superoxide in gentamicin–mediated nephropathy in rats / S. Cuzzocrea, E. Mazzon, L. Dugo [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 450, № 1. – Р. 67–76.

47. Badary O. A. Taurine attenuates fanconi syndrome induced by ifosfamide without compromising its antitumor activity / O. A. Badary **//** Oncol. Res. – 1998.– Vol. 10, № 7. – Р. 355–360.

48. Badary O. A. L–Histidinol attenuates Fanconi syndrome induced by ifosfamide in rats / O. A. Badary // Exp. Nephrol. – 1999. – Vol. 7, № 4. – P. 323–327.

49. Badary O. A. Thymoquinone attenuates ifosfamide–induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice / O. A. Badary **//** J. Ethnopharmacol.– 1999. – Vol. 67, № 2. – P. 135–142.

50. Berrak S. G. High–dose ifosfamide in relapsed pediatric osteosarcoma: Therapeutic effects and renal toxicity / S. G. Berrak, M. Pearson, S. Berbero, N. Jaffe // Pediatric Blood & Cancer. – 2004. – **Vol. 44, № 3.** – **P. 215 – 219.**

51. Bruggemann S. K. Ifosfamide cytotoxicity on human tumor and renal cells: role of chloroacetaldehyde in comparison to 4–hydroxyifosfamide / S. K. Bruggemann, J. Kisro, T. Wagner // Cancer Res. – 1997. – Vol. 57, № 13. – Р. 2676 – 2680.

52. Can C. Protective effect of oral L–arginine administration on gentamycin–induced renal failure in rats / C. Can, S. Sen, N. Boztok, I. Tuglular // Eur. J. Pharmacol. –2000. – Vol. 390. – P. 327–334.

53. Cand F. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and lipid peroxidation in the major organs of the aging rats / F. Cand, J. Verdetti // Free Radic. Biol. Med. – 1989. – Vol. 7, № 1. – Р. 59–63.

**54. Cannon V. T.** Molecular Homology and the Luminal Transport of Hg2+ in the Renal Proximal Tubule / V. T. Cannon, D. W. Barfuss, R. K. Zalups // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – № 11. – P. 394–402.

**55. Cannon V. T.** Amino Acid Transporters Involved in Luminal Transport of Mercuric Conjugates of Cysteine in Rabbit Proximal Tubule / V. T. Cannon, R. K. Zalups, D. W. Barfuss // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2001. – Vol. 298, № 2. – P. 780–789.

56. Chander V. Effect of molsidomine and L–arginine in cyclosporine nephrotoxicity: role of nitric oxide / V. Chander, K. Chopra **//** Toxicology. – 2005. – Vol. 207, № 3. – Р. 463–474.

**57. Chin S. Y.** Renoprotective effects of nitric oxide in angiotensin II–induced hypertension in the rat / S. Y. **Chin, Ch.**–**T. Wang, D. S. Majid, L. G. Navar** // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 1998. – Vol. 274, № 5. – P.F876–F882.

58. Clinical value of fructose 1,6 bisphosphatase in monitoring renal proximal tubular injury / W. Pfaller, U. Thorwartl, M. Nevinny–Stickel [et al.] // Kidney Int.– 1994. – Vol. 47, Suppl. – Р. S68–S75.

59. Concentrating capacity in ifosfamide–induced severe renal dysfunction / R. Rossi, A. Godde, A. Kleinebrand [et al.] // Ren. Fail. – 1995. – Vol. 17, N5. – P. 551–557.

60. Comparative preclinical toxicology and pharmacology of isophosphoramide mustard, the active metabolite of ifosfamide / N. Germann, S. Urien, A. H. Rodgers [et al.] // Cancer Chemother Pharmacol. – 2004. – Vol. 54, № 9. – Р. 740–748.

61. Correlation of plasma and tissue oxidative stresses in intra–abdominal sepsis / G. M. Koksal, C. Sayilgan, S. Aydin [et al.] // J. Surg Res. – 2004. – Vol. 122, № 2. – Р. 180–183.

**62.** Cyclophosphamide Metabolism in Children with Non–Hodgkin’s Lymphoma / S. M. Yule, L. Price, A. D. McMahon [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 455 – 460.

# 63. Death–associated protein kinase localization to human renal tubule cells, and increased expression of chronic obstructive uropathy in rats / K. Yukawa, N. Shirasawa, A. Ohshima [et al.] // J. Nephpol. – 2004. – № 17. – P.26–33.

64. Determination of the urinary excretion of ifosfamide and its phosphorated metabolites by phosphorus–31 nuclear magnetic resonance spectroscopy / V. Gilard, M. C. Malet–Martino, M. de–Forni [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1993. – Vol. 31, № 5. – Р. 387–394.

65. Dietary L–arginine supplementation improves the glomerular filtration rate and renal blood flow after 24 hr of unilateral obstruction / K. Ito, J. Chen, E. D. Vaughan [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 171. – P. 926–930.

**66. Dubourg L.** Human Kidney Tubules Detoxify Chloroacetaldehyde, a Presumed Nephrotoxic Metabolite of Ifosfamide / L. Dubourg, C. Michoudet, P. Cochat, G. Baverel // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – № 12. – P. 1615–1623.

67. Effect of ifosfamide metabolites on sodium–dependent phosphate transport in a model of proximal tubular cells (LLC–PK1) in culture / M. Mohrmann, A. Pauli, H. Walkenhorst [et al.] // Ren. Physiol. Biochem. – 1993. – Vol. 16, № 6. – Р. 285–298.

68. Effect of L–histidinol on cisplatin nephrotoxicity in the rat / O. A. Badary, M. N. Nagi, H. A. Al–Sawaf [et al.] **//** Nephron. 1997. – Vol. 77, № 4. – Р. 435–439.

69. Effect of long term bed rest in men on enzymatic antioxidative defence and lipid peroxidation in erythrocytes / W. Pawlak, J. Kedziora, K. Zolynski [et al.] // J. Gravit. Physiol. – 1998. – Vol. 5, № 1. – P. 163–164.

70. Evidence of renal metabolism of ifosfamide to nephrotoxic metabolites / C. Woodland, S. Ito, C. P. Granvil [et al.] // Life Sci. – 2000. – Vol. 68, № 1. – Р. 109–117.

**71.** Functional Involvement of Rat Organic Anion Transporter 3 (rOat3; Slc22a8) in the Renal Uptake of Organic Anions / M. Hasegawa, H. Kusuhara, D. Sugiyama [et al.] // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2002. – Vol. 300, № 3. – Р. 746–753.

72. Garcia A.A. Ifosfamide–induced Fanconi syndrome / A. A. Garcia // Ann. Pharmacother. – 1995. – Vol. 29, № 6. – Р. 590–591.

**73.** Glomerulotubular balance, dietary protein, and the renal response to glycine in diabetic rats / L. A. Slomowitz, A. Deng, J. S. Hammes [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2002. – Vol. 282, № 4. – P. R1096–R1103.

74. Glufosfamide administered by 1–hour infusion as a second–line treatment for advanced non–small cell lung cancer; a phase II trial of the EORTC–New Drug Development Group / G. Giaccone, E. F. Smit, M. de Jonge [et al.] // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40, № 5. – P. 667–672.

75. Goren M. P. Urine mesna excretion after intravenous and oral dosing in ifosfamide–treated children / M. P. Goren, S. Epelman, D. A. Bush // Cancer Chemother Pharmacol. – 2004. – Vol. 54, № 3. – Р. 237–240.

76. Herrera M. Recent Advances in the Regulation of Nitric Oxide in the Kidney / M. Herrera, J. L. Garvin // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 1062–1071.

77. High–dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide pharmacokinetics: correlation of plasma drug levels with renal toxicity / J. E. Wright, A. Elias, O. Tretyakov [et al.] // Cancer. Chemother. Pharmacol. – 1995. – Vol. 36, № 4. – Р. 345–351.

78. Hosaka E. M. Effect of cyclooxygenase inhibitors on gentamicin–induced nephrotoxicity in rats / E. M. Hosaka, O. F. Santos, A. C. Seguro, M. F. Vattimo // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2004. – Vol. 37, № 7. – Р. 979–985.

**79.** Human Renal Organic Anion Transporter 1–Dependent Uptake and Toxicity of Mercuric–Thiol Conjugates in Madin–Darby Canine Kidney Cells / A. G. Aslamkhan, Y. Han, X. Yang [et al.] **//** Mol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 63, № 3. – P. 590–596.

80. Ifosfamide–induced renal tubular defect / M. J. Torres–Valdivieso, J. Lopez–Perez, C. Melero [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. – 1994. – Vol. 22, № 2. – Р. 144–146.

81. Ifosfamide–induced subclinical nephrotoxicity and its potentiation by cisplatinum / R. Rossi, S. Danzebrink, D. Hillebrand [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. – 1994. – Vol. 22, № 1. – Р. 27–32.

82. Ifosfamide nephrotoxicity: limited influence of metabolism and mode of administration during repeated therapy in paediatrics / A. V. Boddy, M. English, A. D. Pearson [et al.] // Eur. J. Cancer. – 1996. – 32A, № 7. – P. 1179 – 1184.

83. Ifosfamide–induced nephrotoxicity: mechanism and prevention / I. Nissim, O. Horyn, Y. Daikhin [et al.] **//**  Cancer Res. – 2006. – Vol. 66, № 15. – Р. 7824–7831.

84. Inman S. R. Simvastatin and L–arginine preserve renal function after ischemia/reperfusion injury / S. R. Inman, N. A. Davis, M. E. Mazzone **//** Am. J. Med. Sci. 2005. – Vol. 329, № 1. – Р. 13–17.

**85.** Interaction of Angiotensin II and Nitric Oxide in Isolated Perfused Afferent Arterioles of Mice / A. Patzak, R. Mrowka, E. Storch [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – № 12. – P. 1122–1127.

86. Jones D. P. Renal toxicity of cancer chemotherapeutic agents in children: ifosfamide and cisplatin / D. P. Jones, R. W. Chesney // Curr. Opin. Pediatr. – 1995. – Vol. 7, № 2. – Р. 208–213.

**87. Jonker J. W.** Pharmacological and Physiological Functions of the Polyspecific Organic Cation Transporters: OCT1, 2, and 3 (SLC22A1-3) / J. W. Jonker, A. H. Schinkel // **The Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics.** – 2004. – Vol. 308. – P. 2–9.

**88. Kakoki M.** The influence of nitric oxide synthase 1 on blood flow and interstitial nitric oxide in the kidney / M. Kakoki, A.–P. Zou, D. L. Mattson **//** Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2001. – Vol. 281, № 1. – P. R91–R97.

89. Khaper N. Effects of afterload–reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats / N. Khaper, P. K. Singal // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29, № 4. – Р. 856–861.

90. L–arginine reduces tubular cell injury in acute post–ischaemic renal failure / M. Jerkic, J. Varagic, D. Jovovic [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. –Vol. 14, № 6. – Р. 1398–1407.

91. Mansour M. A. L–arginine ameliorates kidney function and urinary bladder sensitivity in experimentally–induced renal dysfunction in rats / M. A. Mansour, O. A. Al–Shabanah, H. A. El–Khashef **//** J. Biochem. Mol. Biol. – 2003. – Vol. 36, № 4. – Р. 373–378.

92. Melatonin attenuates ifosfamide–induced Fanconi syndrome in rats / G. Sener, O. Sehirli, B. C. Yegen [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2004. – Vol. 37, № 1. – P. 17–25.

93. Metabolism of ifosfamide during a 3 day infusion / J. M. Hartley, L. Hansen, S. J. Harland [et al.] // Br. J. Cancer. – 1994. – Vol. 69, № 5. – Р. 931–936.

**94.** Metabolism of Ifosfamide to Chloroacetaldehyde Contributes to Antitumor Activity In Vivo / K. Borner, J. Kisro, S. K. Bruggemann [et al.] // Drug Metab. Dispos. – 2000. – Vol. 28, № 5. – Р. 573 – 576.

**95. Mizuno N.** Impact of Drug Transporter Studies on Drug Discovery and Development / N. Mizuno, T. Niwa, Y. Yotsumoto, Y. Sugiyama **//** Pharmacol Rev*.* – 2003. – Vol. 55. – Р. 425–461.

96. Murray M. Competitive inhibition of human liver microsomal cytochrome P450 3A–dependent steroid 6 beta–hydroxylation activity by cyclophosphamide and ifosfamide in vitro / M. Murray, A. M. Butler, I. Stupans // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1994. – Vol. 270, № 2. – Р. 645–649.

97. Muthukumar T. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients / T. Muthukumar, M. Jayakumar, E. M. Fernando, M. A. Muthusethupathi // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40, № 4. – Р. 690–696.

**98.** Nephroprotection by Theophylline in Patients with Cisplatin Chemotherapy: A Randomized, Single–Blinded, Placebo–Controlled Trial / P. Benoehr, P. Krueth, C. Bokemeyer [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 452–458.

**99. Nigam S. K.** Acute renal failure. III. The role of growth factors in the process of renal regeneration and repair / S. K. Nigam, W. Lieberthal **//** Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2000. – Vol. 279, № 1. – P. F3–F11.

100. Nissim I. Glycine attenuates Fanconi syndrome induced by maleate or ifosfamide in rats / I. Nissim, J. M. Weinberg // Kidney Int. – 1996. – Vol. 49, № 3. – Р. 684–695.

101. Nuclear magnetic resonance and high–performance liquid chromatography-nuclear magnetic resonance studies on the toxicity and metabolism of ifosfamide / P. J. Foxall, E. M. Lenz, J. C. Lindon [et al.] // Ther. Drug. Monit. – 1996. – Vol. 18, № 4. – P. 498–505.

**102.** Osmotic Response Element–binding Protein (OREBP) Is an Essential Regulator of the Urine Concentrating Mechanism / A. K. Lam, B. C. Ko, S. Tam [et al.] **//** J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, № 46. – Р. 48048–48054.

103. Persson A. E. Mechanisms for macula densa cell release of rennin / A. E. Persson, A. Ollerstam, R. Liu, R. Brown // Acta Physiologica Scandinavica. – 2004. – Vol. 181, № 4. – Р. 471–474.

104. Pharmacokinetics and metabolism of ifosfamide administered as a continuous infusion in children / A. V. Boddy, S. M. Yule, R. Wyllie [et al.] // Cancer Res. – 1993. – Vol. 53, № 16. – Р. 3758 – 3764.

105. Pharmacokinetics and whole-body distribution of the new chemotherapeutic agent beta–D–glucosylisophosphoramide mustard and its effects on the incorporation of [methyl–3H] –thymidine in various tissues of the rat / J. Stuben, R. Port, B. Bertram [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1996. – Vol. 38, № 4. – P. 355–365.

**106.** Production of Heparin Binding Epidermal Growth Factor–like Growth Factor in the Early Phase of Regeneration After Acute Renal Injury Isolation and Localization of Bioactive Molecules / M. Sakai, M. Zhang, T. Homma [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99, № 9. – Р. 2128–2138.

107. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children / V. K. Prasad, I. J. Lewis, S. R. Aparicio [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. – 1996. – Vol. 27, № 3. – Р. 149–155.

108. Protective effect of human ulinastatin against gentamicin–induced acute renal failure in rats / M. Nakakuki, F. Yamasaki, T. Shinkawa [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1996. – Vol. 74, № 1. – Р. 104–111.

109. Protective effect of L–arginine against nephrotoxicity induced by cyclosporine in normal rats / M. A. Mansour, M. H. Daba, A. Gado [et al.] // Pharmacol Res. – 2002. – Vol. 45, № 6. – Р. 441–446.

110. Protective effects of recombinant human growth hormone on cirrhotic rats / S. Chen, H. T. Wang, B. Yang [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, № 19. – Р. 2894–2897.

111. Reimschuessel R. Development of new nephrons in adult kidneys following gentamicin–induced nephrotoxicity / R. Reimschuessel, D. Williams // Ren. Fail. – 1995. – Vol. 17, № 2. – Р. 101–116.

112. Renal function in children and adolescents following 72 g/m2 of ifosfamide / C. Arndt, B. Morgenstern, D. Wilson [et al.] // Cancer Chemother. Pharmacol. –1994. – Vol. 34, № 5. – Р. 431–433.

113. Renal toxicity of ifosfamide in pilot regimens of the intergroup rhabdomyosarcoma study for patients with gross residual tumor / B. Raney, L. G. Ensign, J. Foreman [et al.] // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 1994. – Vol. 16, № 4.– Р. 286–295.

114. Rifampicin–associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features / A. S. De Vriese, D. L. Robbrecht, R. C. Vanholder [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 1998. – Vol. 31, № 1. – Р. 108–115.

115. Rifampicin–induced acute renal failure: a series of 60 patients / A. Covic, D. J. Goldsmith, L. Segall [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998. – Vol. 13, № 4.– Р. 924–929.

116. Rodriguez–Barbero A. Gentamicin activates rat mesangial cells. A role for platelet activating factor / A. Rodriguez–Barbero, A. M. Rodriguez–Lopez, R. Gonzalez–Sarmiento, J. M. Lopez–Novoa // Kidney Int. – 1995. – Vol. 47, № 5. – Р. 1346–1353.

117. Roels H. A. Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity / H. A. Roels, P. Hoet, D. Lison // Ren. Fail. – 1999. – Vol. 21**, №** 3–4. – P. 251–262.

118. Role of NO in endothelin–regulated drug transport in the renal proximal tubule / S. Notenboom, D. S. Miller, P. Smits [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2002. – Vol. 282, № 3. – Р. F458–464.

119. Rossi R. Partial and complete de Toni–Debre–Fanconi syndrome after ifosfamide chemotherapy of childhood malignancy / R. Rossi, J. H. Ehrich // Eur. J. Clin. Pharmacol. –1993. – Vol. 44, Suppl. – Р. S43–S45.

120. Saad S. Y. Inhibition of nitric oxide synthase aggravates cisplatin–induced nephrotoxicity: effect of 2–amino–4–methylpyridine / S. Y. Saad, T. A. Najjar, M. H. Dana, A. C. Al–Rikabi // Chemotherapy. – 2002. – Vol. 48. – P. 309–315.

121. Saleh S. Protective Effects of L–Arginine against Cisplatin–Induced Renal Oxidative Stress and Toxicity: Role of Nitric Oxide / S. Saleh, E. El–Demerdash // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. – 2005. – Vol. 97, № 2. – P. 91–97.

122. Schwarz A. Nephrotoxicity of antiinfective drugs / A. Schwarz, A. Perez–Canto // Int. J. Clin. Pharmacol Ther. – 1998. – Vol. 36, № 3. – Р. 164–167.

123. Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: a longitudinal analysis of the PREVENT study / M. F. Walter, R. F. Jacob, B. Jeffers [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, № 10. – Р. 1996–2002.

124. Severe, irreversible renal failure after ifosfamide treatment. A clinicopathologic report of two patients / J. S. Berns, A. Haghighat, A. Staddon [et al.] // Cancer. – 1995. – Vol. 76, № 3. – P. 497–500.

**125.** Short– and Long–Term Influences of Heavy Metals on Anionic Drug Efflux from Renal Proximal Tubule / S. A. Terlouw, C. Graeff, P. H. Smeets [et al.] // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2002. – Vol. 301, № 2. – Р. 578–585.

126. Silibinin protects against cisplatin–induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti–tumour activity / C. Bokemeyer, L. M. Fels, T. Dunn [et al.] // Br. J. Cancer. – 1996. – Vol. 74, № 12. – Р. 2036 – 2041.

127. Springate J. Renal Clearance of Ifosfamide / J. Springate, M. J. Zamlauski–Tucker, H. Lu, K. K. Chan **//** Drug Metab. Dispos. – 1997. – Vol. 25, № 9. – Р. 1081–1082.

**128. Strange K.** Cellular volume homeostasis / K. Strange // Advan. Physiol. Edu.– 2004. – Vol. 28. – Р. 155–159.

129. Sweet D. H. Expression Cloning and Characterization of ROATI. The basolateral organic anion transporter in rat kidney / D. H. Sweet, N. A. Wolff, J. B. Pritchard // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272, № 48. – P. 30088–30095.

130. Technetium–99m dimercaptosuccinic acid and ifosfamide tubular dysfunction in children with cancer / J. K. Anninga, R. A. Valdes–Olmos, J. de–Kraker [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. – 1994. – Vol. 21, № 7. – Р. 658–662.

**131. Terlouw S. A.** Nephrotoxicants Induce Endothelin Release and Signaling in Renal Proximal Tubules: Effect on Drug Efflux / S. A. **Terlouw, R. Masereeuw, F. G. Russel, D. S. Miller** /**/** Mol Pharmacol. – 2001. – Vol. 59, № 6. – Р. 1433–1440.

132. Toxicity of ifosfamide and its metabolite chloroacetaldehyde in cultured renal tubule cells / J. Springate, K. Chan, H. Lu [et al.] // In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.– 1999. – Vol. 35, № 6. – Р. 314–317.

133. Toxicity of ifosfamide, cyclophosphamide and their metabolites in renal tubular cells in culture / M. Mohrmann, S. Ansorge, U. Schmich [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 1994. – Vol. 8, № 2. – Р. 157–163.

134. Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide–induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients / R. Rossi, A. Godde, A. Kleinebrand [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12, № 1. – Р. 159–165.

**135. Urinary concentrating defect in mice with selective deletion of phloretin**–**sensitive urea transporters in the renal collecting duct / R. A. Fenton, C.** – **L. Chou, G. S. Stewart [et al.] //**  PNAS. – 2004. – Vol. 101, № 19. – Р. 7469–7474.

**136. Van Aubel R. A.** Molecular pharmacology of renal organic anion transporters / R. A. Van Aubel, R. Masereeuw, F. G. Russel **//** Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2000. – Vol. 279, № 2. – Р. F216–F232.

137. Van Vleet T. R. Toxic nephropathy: environmental chemicals / T. R. Van Vleet, R. G. Schnellmann // Semin. Nephrol. – 2003. – Vol. 23, № 5. – P. 500–508.

###### 138. Verstrepen W. A. Time course of growth factor expression in mercuric chloride acute renal failure / W. A. Verstrepen, E. J. Nouwen, M. Q. Zhu // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995. – Vol. 10, № 8. – Р. 1361–1371.

139. Wagner T. Ifosfamide clinical pharmacokinetics / T. Wagner // Clin. Pharmacokinet. – 1994. – Vol. 26, № 6. – Р. 439–456.

140. Wainer I. W. The N–dechloroethylation of ifosfamide: using stereochemistry to obtain an accurate picture of a clinically relevant metabolic pathway / I. W. Wainer, J. Ducharme, C. P. Granvil // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1996. – Vol. 37, № 4.– P. 332–336.

**141. Yu L. J.** In Vivo Modulation of Alternative Pathways of P–450–Catalyzed Cyclophosphamide Metabolism: Impact on Pharmacokinetics and Antitumor Activity / L. J. Yu, P. Drewes, K. Gustafsson **//** J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – Vol. 288, № 3. – Р. 928–937.

142. Zaki E. L. Comparative toxicity of ifosfamide metabolites and protective effect of mesna and amifostine in cultured renal tubule cells / E. L. Zaki, J. E. Springate, M. Taub // Toxicol. In Vitro. – 2003. – Vol. 17, № 4. – Р. 397–402.

143. Zamlauski–Tucker M. J. Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes Fanconi syndrome in the perfused rat kidney / M. J. Zamlauski, M. E. Morris, J. E. Springate // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1994. – Vol. 129, № 1. – Р. 170–175.

144. Ziai S. A. Study of serum and tissues angiotensin converting enzyme (ACE) activity in rat with gentamicin induced renal toxicity / S. A. Ziai, P. Salehian, M. Mahmoudian // Ren. Fail. – 2003. – Vol. 25, № 6. – Р. 923–933.

145. Zimmerhackl L. B. Evaluation of nephrotoxicity with renal antigens in children: role of Tamm–Horsfall protein / L. B. Zimmerhackl // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1993. – Vol. 44, Suppl. – Р. S39–S42.

1. Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>