

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ АЦЕТАМІНОФЕН-ІНДУКОВАНОГО УШКОДЖЕННЯ НА ТЛІ АЛІМЕНТАРНОЇ ДЕПРИВАЦІЇ ПРОТЕЇНУ

О. М. ВОЛОЩУК, Г. П. КОПИЛЬЧУК

*Yuriy Fed'kovych Chernivtsi National University,
Department of Biochemistry and Biotechnology
e-mail: o.voloschuk@chnu.edu.ua*

У роботі досліджували особливості функціонального стану нирок у тварин з ацетамінофен-індукованою інтоксикацією, які утримувалися за умов різної забезпеченості харчовим протеїном. Модель дослідження передбачала поділ тварин на групи: I група – щури, які перебували на повноцінному напівсинтетичному раціоні (К); II група – щури, які утримувалися на низькопротеїновому раціоні (НПР); III – щури з ацетамінофен-індукованим ураженням, які перебували на повноцінному раціоні (ТУ); IV – щури з ацетамінофен-індукованим ураженням, які попередньо перебували на напівсинтетичному низькопротеїновому раціоні (НПР+ТУ). Визначення вмісту креатиніну та протеїну, а також активність γ -глутамілтрансферази у сечі проводили фотоколориметричним методом з використанням стандартних наборів реактивів Філісіт-Діагностика. Визначення вмісту іонів Na^+ у сечі проводили спектрофотометрично з використанням стандартного набору реактивів фірми Нитан (Німеччина). Встановлено, що для тварин, які утримувалися за умов аліментарної депривації протеїну, характерне порушення фільтраційної здатності нирок при незначному ушкодженні їх реабсорбційної здатності, про що свідчить незначне підвищення активності ГГТ і вмісту Na^+ у сечі при вираженій протеїнурії на тлі зниження ШКФ та збереженні вмісту креатиніну в сироватці. Для тварин з ацетамінофен-індукованим ураженням характерне підвищення активності ГГТ, Na^+ і протеїну у сечі за умови відсутності змін показника ШКФ та вмісту креатиніну у плазмі, що вказує на первинне пошкодження клітин ниркових канальців при збереженні фільтраційної здатності нирок. Максимально виражені зміни фільтраційної здатності нирок зафіксовані у тварин, які отримували токсичні дози ацетамінофену на тлі аліментарної нестачі протеїну: достовірне підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові на тлі 4-кратного зниження швидкості клубочкової фільтрації. Виявлена протеїнурія, гіперферментемія γ -глутамілтрансферази та підвищення вмісту іонів Na^+ у сечі вказує на ушкодження канальцевих клітин та порушення реабсорбційної здатності нирок. Зроблено висновок, що нестача білка у раціоні є фактором, що призводить до поглиблення дисфункції нирок у тварин з ацетамінофен-індукованою інтоксикацією, оскільки за таких умов спостерігається порушення як фільтраційної, так і реабсорбційної здатності нирок. Отримані результати можуть бути використані для біохімічного обґрунтування підходів до корекції і усунення наслідків дисфункції нирок за дії ацетамінофену у осіб з білковою недостатністю.

Ключові слова: ацетамінофен, нефротоксичність, швидкість клубочкової фільтрації, креатинін, протеїнурія, Na^+

Вступ. Відомо, що нирки задіяні у виконання низки важливих функцій, включаючи підтримку гомеостазу, регуляцію складу позаклітинного середовища, детоксикацію та виведення токсичних метаболітів і лікарських засобів (Kim, Moon, 2012), тому їх розглядають як організмишені для впливу екзогенних токсикантів. Питання особливостей виникнення і корекції наслідків медикаментозно-індукованої нефротоксичності на сьогодні стоїть особливо гостро. Токсичний вплив лікарських засобів розглядається як причина приблизно 20% епізодів гострої ниркової недостатності (Naughton, 2008). В основі нефротоксичності

більшості лікарських препаратів лежить один або кілька патогенних механізмів: порушення внутрішньоклітинної гемодинаміки, ушкодження тубулярних клітин, запалення, нефропатія, рабдоміоліз або мікроангіопатії (Schetz et al., 2005; Shahrabaf, Assadi, 2015). Оскільки на сьогодні відсутні стандартні підходи до ідентифікації медикаментозно-індукованої нефротоксичності, виникає проблема оцінки важкості та прояву віддалених наслідків токсичних впливів ліків на нирки (Awdishu, Mehta, 2017).

Прояв нефротоксичності лікарських препаратів може визначатися метаболічним

статусом організму, віку, нутрієнтною забезпеченістю, наявністю супутніх захворювань тощо (Perazella, 2018).

Серед відомих лікарських препаратів на особливу увагу заслуговує ацетамінофен, який у терапевтичних дозах не проявляє ушкоджуючого впливу на нирки. Водночас у літературі є відомості, що у 2-10 % пацієнтів із передозуванням ацетамінофену виникає гостре ушкодження нирок (Chen et al., 2015; Vrbová et al., 2016). Тому знання факторів ризику ацетамінофен-індукованої нефротоксичності є необхідним для розробки стратегії попередження і корекції таких станів у клінічній практиці.

Метою роботи стало дослідження функціонального стану нирок у тварин з ацетамінофен-індукованою інтоксикацією, які утримувалися за умов різної забезпеченості харчовим протеїном.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на білих безпородних самцях щурів масою 110-130 г, віком 2-2,5 місяці. Всі маніпуляції із тваринами проводили відповідно до вимог Європейської конвенції (Страсбург, 1986) щодо утримання, годівлі та догляду за тваринами.

Щурів утримували по одному в пластмасових клітках із піщаною підстилкою, доступ до води *ad libitum*. Модель дослідження передбачала поділ тварин на групи: I група – щури, які перебували на повноцінному напівсинтетичному раціоні (К); II група – щури, які утримувалися на низькопротеїновій дієті (НПР); III – щури з ацетамінофен-індукованим ураженням, які перебували на повноцінному раціоні (ТУ); IV – щури з ацетамінофен-індукованим ураженням, які попередньо перебували на напівсинтетичному низькопротеїновому раціоні (НПР+ТУ). Тварини I та III групи отримували раціон, що містив 14% протеїну (у вигляді казеїну), 10% жирів, 76% вуглеводів, збалансований за всіма нутрієнтами. Тварини II і IV групи отримували ізоенергетичний раціон, що містив 4,7% протеїну, 10% жирів та 85,3% вуглеводів, розрахований згідно з рекомендаціями American Institute of Nutrition (Reeves et al., 1993). Після чотиритижневого утримання тварин на експериментальній дієті моделювання ацетамінофен-індукованого ураження печінки здійснювали шляхом введення *per os* ацетамінофену в дозі 1 г/кг маси тварин у 2%-й крохмальній суспензії протягом 2 діб через 24 год за допомогою спеціального зонда (Voloshchuk, Kopylchuk, 2016). Цервікальну дислокацію тварин проводили під легким ефірним наркозом на 31-шу добу експерименту.

Матеріалом дослідження була сеча і плазма. У сечі визначали концентрацію креатиніну, протеїну, натрію, активності γ -глутамілтрансферази, у плазмі крові – концентрацію креатиніну з подальшим розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Реберга-Тареева.

Визначення вмісту креатиніну та протеїну, а також активність γ -глутамілтрансферази у сечі проводили фотокolorиметричним методом з використанням стандартних наборів реактивів Філісіт-Діагностика.

Визначення вмісту іонів Na^+ у сечі проводили спектрофотометрично з використанням стандартного набору реактивів фірми Human (Німеччина).

Одержані дані статистично обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel». Результати представляли як середнє значення 9 незалежних визначень $\pm$ похибка середнього. Статистичну значимість різниці середніх показників оцінювали, використовуючи стандартний t-критерій Стьюдента.

Результати та їх обговорення. За попередньо проведеною нами гістологічною оцінкою морфологічних особливостей нирок всіх дослідних груп щурів, патологічні зміни морфології нирок встановлено лише у групі тварин, які отримували токсичні дози ацетамінофену на тлі аліментарної нестачі протеїну. Зокрема, на зрізах тканин наявні ознаки гострого інтерстиціального нефриту та папілярного некрозу (Kopylchuk et al., 2015).

Комплексний підхід щодо аналізу морфо-функціонального стану нирок за змодельованих нами експериментальних умов потребує дослідження маркерних біохімічних показників. Основними маркерами фільтраційної здатності нирок є вміст креатиніну в сироватці крові та показник швидкості клубочкової фільтрації.

Отримані результати показали, що за умов введення токсичних доз ацетамінофену фільтраційна здатність нирок не порушується, про що свідчить відсутність змін як вмісту креатиніну у сироватці крові (рис. 1), так і швидкості клубочкової фільтрації (рис. 2). Зауважимо, що у тварин, які утримувалися на низькопротеїновому раціоні, вміст креатиніну в сироватці крові достовірно не змінюється (рис. 1), проте швидкість клубочкової фільтрації знижена вдвічі (рис. 2).

Відсутність змін вмісту креатиніну в сироватці крові на тлі зниження показників швидкості клубочкової фільтрації, ймовірно, пов'язана зі зменшенням м'язової маси за умов нестачі харчового протеїну та, як наслідок, зменшенням

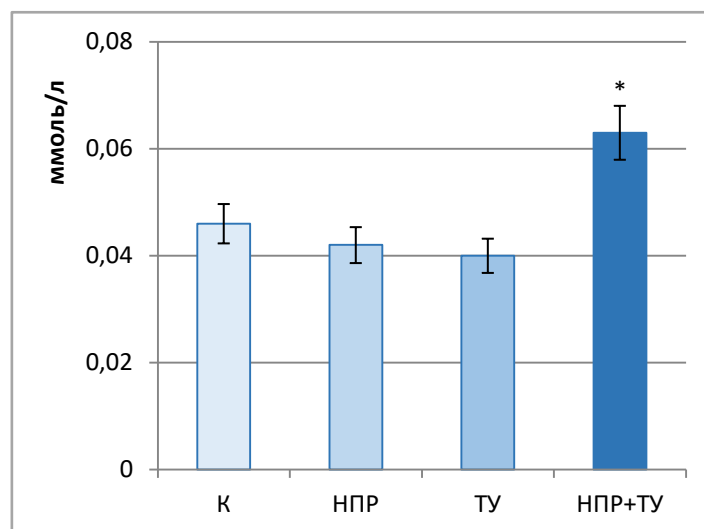


Рис. 1. Концентрація креатиніну в плазмі крові за умов токсичного ураження ацетамінофеном та аліментарної депривації протеїну

Fig. 1. Plasma creatinine concentration under the condition of toxic damage by acetaminophen and alimentary protein deprivation

Примітки (тут і надалі): К – контрольна група тварин (інтактні); НПР – тварини, яких утримували на низькопротеїновому раціоні; ТУ – тварини, яким моделювали гостре токсичне ураження ацетамінофеном; НПР+ТУ – тварини з токсичним ураженням, яких утримували на низькопротеїновому раціоні.

*- статистично достовірна різниця порівняно з контролем, $P \leq 0,05$

Note (here and forwards): C – control group of animals (intact); LPR – animals kept on a low-protein ration; TD – animals with modeled acute toxicity by acetaminophen; LPR + TD – animals with toxic damage kept on a low protein ration. *significantly different from the control, $P \leq 0,05$

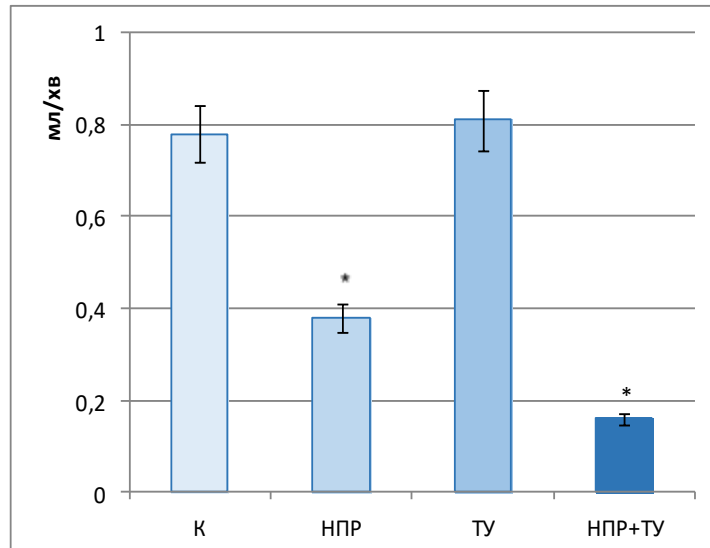


Рис. 2. Швидкість клубочкової фільтрації за умов токсичного ураження ацетамінофеном та аліментарної депривації протеїну

Fig. 2. Glomerular filtration rate under the condition of toxic damage by acetaminophen and alimentary protein deprivation

зменшенням кількості утвореного креатиніну в скелетних м'язах.

Проте максимально виражені зміни фільтраційної здатності нирок зафіксовані у тварин, які отримували токсичні дози ацетамінофену на тлі аліментарної нестачі протеїну: достовірне підвищення вмісту

креатиніну в сироватці крові (рис. 1) на тлі 4-кратного зниження швидкості клубочкової фільтрації (рис. 2).

Отже, результати комплексного дослідження морфо-функціонального стану нирок на основі біохімічного та гістологічного аналізів надають підстави зробити висновки про ушкодження

клубочкового апарату та зменшення кількості функціонуючих нефронів у нирках тварин вказаної експериментальної групи.

Встановлені зміни швидкості клубочкової фільтрації можуть бути пов'язані з накопиченням метаболіту ацетамінофену – N-ацетил-*p*-бензохіноніміну (NAPQI) внаслідок порушення біотрансформаційної здатності печінки за даних умов (Yoon et al., 2016). При передозуванні ацетамінофеном N-ацетил-*p*-бензохінонімін здатний утворювати ковалентні зв'язки з макромолекулами клітинних білків, у тому числі нирок, ініціюючи некроз тканин і дисфункцію органів (Hiragi et al., 2018). Окрім того, зниження ШКФ може бути зумовлене обструкцією каналців продуктами некрозу клітин.

При цьому відсутність змін швидкості клубочкової фільтрації у тварин з токсичним ураженням ацетамінофеном, які утримувалися на повноцінному раціоні, вказує, що саме нестача протеїну у раціоні є лімітуючим фактором для збереження функціональної активності клубочкового апарату нирок.

Біохімічним маркером як фільтраційної, так і реабсорбційної здатності нирок, є протеїнурія – ранній і чутливий маркер ушкодження нирок (Gowda et al., 2010).

Аналіз отриманих даних засвідчує розвиток протеїнурії в усіх експериментальних групах тварин із максимальним значенням досліджуваного показника у щурів з ацетамінофен-індукованою інтоксикацією на тлі

низькопротеїнового раціону (рис. 3). Оскільки протеїнурія може бути зумовлена як пошкодженням ниркових каналців зі зниженням їх реабсорбційної здатності, так і порушенням гломерулярного фільтра (Toblli et al., 2012), то за різних досліджуваних нами експериментальних умов протеїнурія може бути зумовлена різними механізмами.

Враховуючи, що у тварин, які утримувалися за умов аліментарної депривації протеїну, знижена швидкість клубочкової фільтрації, то поява протеїну в сечі тварин даної групи може бути зумовлена збільшенням проникності гломерулярного фільтра, тобто вказує на протеїнурію клубочкового походження. Отримані результати узгоджуються з даними літератури (Jarad, Miner, 2009), де показано, що за умов протеїнової недостатності може спостерігатися стоншення і часткове руйнування фільтраційної мембрани клубочків, що буде супроводжуватися підвищенням її проникності для великих молекул, зокрема білків.

Водночас, враховуючи відсутність порушення фільтраційної здатності нирок у щурів з ацетамінофеновою інтоксикацією, виявлена протеїнурія може мати каналцеве походження. Поява протеїну у сечі тварин з ацетамінофен-індукованою інтоксикацією може бути пов'язана з прямим чи опосередкованим впливом N-ацетил-*p*-бензохіноніміну, токсичного метаболіту ацетамінофену, на клітини проксимального відділу нефрону нирок (Ściskalska et al., 2015).

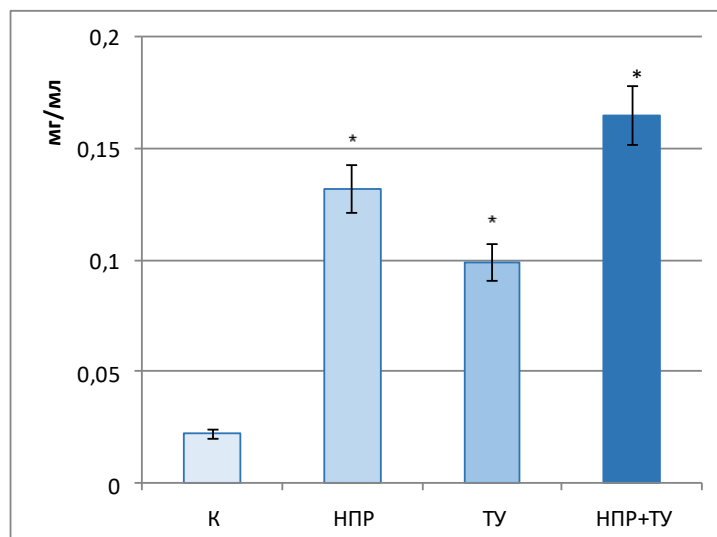


Рис. 3. Концентрація протеїну в сечі щурів за умов токсичного ураження ацетамінофеном та аліментарної депривації протеїну

Fig. 3. Urine protein concentration under the condition of toxic damage by acetaminophen and alimentary protein deprivation

При цьому, максимально виражені зміни вмісту протеїну у сечі, які характерні для білок-дефіцитних тварин, уражених ацетамінофеном,

ймовірно, зумовлені як порушенням цілісності епітелію ниркових каналців, так і збільшенням проникності ниркового фільтра за досліджуваних

умов. Таке наростання протеїнурії є ознакою погіршення фільтраційної та реабсорбційної здатності нирок та їх функцій загалом. Джерелом протеїнів у сечі за таких умов можуть бути як білки сироватки крові, так і білки клітин ниркових каналців.

Доказом масової загибелі клітин ниркових каналців у протеїн-дефіцитних тварин з ацетамінофен-індукованою інтоксикацією є підвищення активності γ -глутамілтрансферази (ГТТ) у сечі (рис. 4).

Відомо, що цей ензим має ниркове походження: він виділяється в сечу із зруйнованих клітин проксимальних відділів каналців, які містять його у високій концентрації (Mancinelli et al., 2012). У нирках фермент відіграє головну роль в реабсорбції амінокислот з

первинної сечі (Crivellenti et al., 2014). Підвищення активності досліджуваного ензиму є маркером ранніх стадій пошкодження нирок, і спостерігається значно раніше, ніж змінюється ШКФ.

Отже, значне підвищення активності ферменту в сечі протеїн-дефіцитних тварин з модельованим токсичним ураженням вказує на пошкодження проксимальних каналців нирки внаслідок загибелі каналцевих клітин. Загибель каналцевих клітин буде призводити до порушення реабсорбції іонів натрію, що підтверджується встановленим нами підвищенням вмісту іонів Na^+ у сечі, яке максимально виражене у протеїн-дефіцитних тварин з токсичним пошкодженням (рис. 5).

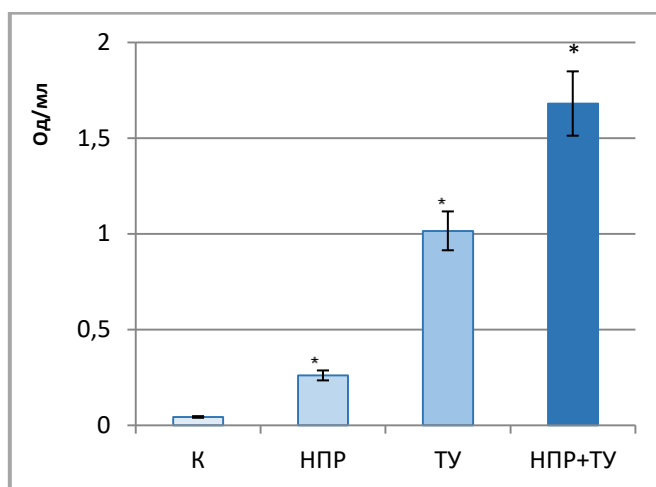


Рис. 4. γ -глутамілтрансферазна активність у сечі за умов токсичного ураження ацетамінофеном та аліментарної депривації протеїну

Fig. 4. The γ -glutamyltransferase activity in urine under the condition of toxic damage by acetaminophen and alimentary protein deprivation

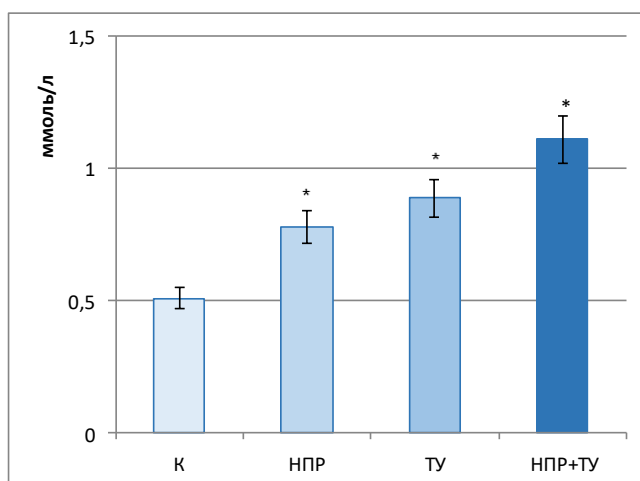


Рис. 5. Концентрація іонів натрію в сечі щурів за умов токсичного ураження ацетамінофеном та аліментарної депривації протеїну

Fig. 5. The concentration of sodium ions in the rats urine under the condition of toxic damage by acetaminophen and alimentary protein deprivation

Підвищення вмісту іонів Na^+ у сечі корелює зі ступенем пошкодження проксимальних

каналців нирок, оскільки активний транспорт іонів натрію відбувається на базолатеральній

мембрані епітелію ниркових каналців за участі натрій-калієвих насосів.

Висновки. Для тварин, які утримувалися за умов аліментарної депривації протеїну, характерне порушення фільтраційної здатності нирок при незначному ушкодженні їх реабсорбційної здатності, про що свідчить незначне підвищення активності ГГТ і вмісту Na^+ у сечі при вираженій протеїнурії на тлі зниження ШКФ та збереженні вмісту креатиніну у сироватці.

Для тварин з ацетамінофен-індукованим ураженням характерне підвищення ГГТ, Na^+ і протеїну у сечі за умови відсутності змін показника ШКФ та вмісту креатиніну у плазмі, що вказує на первинне ушкодження клітин ниркових каналців при збереженні фільтраційної здатності нирок.

Нестача протеїну у раціоні є фактором, що призводить до поглиблення дисфункції нирок у тварин з ацетамінофен-індукованою інтоксикацією, оскільки за таких умов спостерігається порушення як фільтраційної, так і реабсорбційної здатності нирок.

Отримані результати можуть бути використані для біохімічного обґрунтування підходів до корекції і усунення наслідків дисфункції нирок за дії ацетамінофену у осіб з білковою недостатністю.

References:

1. Awdishu L., Mehta R.L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrology*. 2017; 18:124. doi:10.1186/s12882-017-0536-3.
2. Chen Y.G., Lin C.L., Dai M.S., Chang P.Y., Chen J.H., Huang T.C., Wu Y.Y., Kao C.H. Risk of acute kidney injury and long-term outcome in patients with acetaminophen intoxication: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Medicine*. 2015; 94(46): e2040. doi:10.1097/MD.0000000000002040.
3. Crivellenti L.Z., Mesa J.S., Meirelles A.E., Crivellenti S.B., Mireya E.G., Canola J.C., Hatayde M.R., Santana A.E., Dantas M., Silva G.E. False positivity of gamma-glutamyl transpeptidase measurement in urine. *Ren Fail*. 2014; 36(4): 581-584. doi:10.3109/0886022X.2014.880325/
4. Gowda S., Desai P.B., Kulkarni S.S., Hull V.V., Math A.K., Vernekar S.N. Markers of renal function tests. *N Am J Med Sci*. 2010; 2(4): 170-173.
5. Hiragi S., Yamada H., Tsukamoto T., Yoshida K., Kondo N., Matsubara T., Yanagita M., Tamura H., Kuroda T. Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study. *Clin Epidemiol*. 2018; 10: 265-276. doi:10.2147/CLEP.S158110.
6. Jarad G., Miner J.H. Update on the glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009; 18(3): 226-32.
7. Kim S.Y., Moon A. Drug-Induced Nephrotoxicity and Its Biomarkers. *Biomol Ther*. 2012; 20(3): 268-272. doi:10.4062/biomolther.2012.20.3.268
8. Kopylchuk G.P., Voloshchuk O.N., Buchkovskaia I.M., Davydenko I.S. Morphological characteristic of rats' kidneys under the conditions of acetaminophen-induced nephrotoxicity against the background alimentary deprivation of protein. *Morphologia*. 2015; 9(3): 28-30.
9. Mancinelli E., Shaw D.J., Meredith A.L. γ -Glutamyl-transferase (GGT) activity in the urine of clinically healthy domestic rabbits. *Vet Rec* 2012; 171(19): 475. doi:10.1136/vr.101081.
10. Naughton C.A. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008; 78(6): 743-750.
11. Perazella M.A. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: 1897-1908. doi:https://doi.org/10.2215/CJN.00150118.
12. Reeves P.G., Nielsen F.H., Fahey G.C. AIN93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. *J Nutr* 1993; (5):1939-1951.
13. Schetz M., Dasta J., Goldstein S., Golper T. Drug-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(6): 555-565.
14. Ścisalska M., Śliwińska-Mossoń M., Podawacz M., Sajewicz W., Milnerowicz H. Mechanisms of interaction of the N-acetyl-p-aminophenol metabolites in terms of nephrotoxicity. *Drug Chem Toxicol*. 2015; 38(2): 121-125. doi:10.3109/01480545.2014.928722.
15. Shahrbaf F.G., Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev*. 2015; 4(3): 57-60. doi:10.12861/jrip.2015.12
16. Toblli J.E., Bevione P., Di Gennaro F., Madalena L., Cao G., Angerosa M. Understanding the Mechanisms of Proteinuria: Therapeutic Implications. *Int J Nephrology*. 2012; 2012:546039. doi:10.1155/2012/546039.
17. Voloshchuk O.N., Kopylchuk G.P. Activity of liver mitochondrial NAD-dependent dehydrogenases of the Krebs cycle in rats with acetaminophen-induced hepatitis developed under conditions of alimentary protein deficiency. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2016; 62(2): 169-172. doi:10.18097/PBMC20166202169
18. Vrbová M., Roušarová E., Brůčková L., Česla P., Roušar T. Characterization of Acetaminophen Toxicity in Human Kidney HK-2. *Cells Physiol. Res*. 2016; 65: 627-635.
19. Yoon E., Babar A., Choudhary M., Kutner M., Pysopoulou N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016; 4(2): 131-142. doi:10.14218/JCTH.2015.00052

FUNCTIONAL STATE OF RAT KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF ACETAMINOPHEN-INDUCED INJURY ON THE BACKGROUND OF ALIMENTARY DEPRIVATION OF PROTEIN

O. M. Voloshchuk, G. P. Kopylchuk

The article explores the functional state of kidneys in animals with acetaminophen-induced intoxication, which were maintained under the conditions of different protein supply. The research model involved the division of animals into next equal groups: group I – rats, which were maintained on a complete semi-synthetic diet (C); group II – rats, which were kept on a low-protein diet (LPD); III – rats with acetaminophen-induced injury, maintained on a complete semi-synthetic diet (TI); IV – rats with acetaminophen-induced injury, which were previously kept on the low-protein diet (LPD + TI). Determination of creatinine and protein levels and activity of γ -glutamyltransferase in urine was performed using a photocolorimetric method and standard sets of reagents (Filisit-Diagnostics). Urine Na^+ level was determined spectrophotometrically using the standard set of reagents (Human, Germany). It was established, that kidney function of animals, which were maintained in conditions of the alimentary deprivation of protein, was characterized by the disturbances of the filtration capacity on the background of a slight decrease in reabsorption capacity. It is evidenced by a minor increase in GGT activity and urine Na^+ level, along with significant proteinuria against the background of GFR reduction and preservation of plasma creatinine level. In animals with acetaminophen-induced injury, an increase in GGT activity, urine Na^+ level and proteinuria in the absence of GFR and plasma creatinine changes, indicates the primary damage to renal tubular cells, while maintaining the filtration capacity of the kidney. The most significant changes in the filtration capacity of kidney were recorded in animals receiving toxic doses of acetaminophen on the background of alimentary deficiency of protein: a significant increase in plasma creatinine on the background of a 4-fold decrease in glomerular filtration. Proteinuria, increased γ -glutamyltransferase activity, and an increase in urine Na^+ level indicates the damage to tubular cells and impaired renal reabsorption capacity. The conclusion was made, that lack of protein in the diet is a factor leading to a worsening of kidney dysfunction in animals with acetaminophen-induced intoxication since under those conditions disturbances of both filtration and reabsorption capacity of the kidney are observed. The obtained results can be used for a biochemical substantiation of the approaches to correction and elimination of the renal dysfunction caused by acetaminophen in people with protein deficiency.

Keywords: acetaminophen, nephrotoxicity, glomerular filtration rate, creatinine, proteinuria, Na^+

Отримано редколегією 15.14.2018