УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, Н. В. Кресюн

ГАЛАКТОЗАМІНОВИЙ ГЕПАТИТ ЯК МОДЕЛЬ ВИВЧЕННЯ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КЛІТИННИХ МЕМБРАН

Одеський державний медичний університет

Сьогоднішні досягнення біології та медицини незаперечно свідчать, що одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку цілої низки захворювань є неспроможність клітинних мембран. Порушення їх морфофункціонального стану, з одного боку, є детермінуючим фактором, а з другого — наслідком тих змін, які виникають в організмі. Частіше за все як таку модель використовують хімічне ураження печінки, оскільки до більшості гепатотоксинів у процесі еволюції організм не виробив специфічних шляхів детоксикації, а головним неспецифічним шляхом є їх ферментативний розпад, у процесі якого утворюються проміжні метаболіти, які нерідко є токсичнішими, ніж нативні ксенобіотики [1]. Прикладом такого загальноприйнятого гепатотоксину є чотирихлористий вуглець (CCl_4) [2]. Механізм мембранодеструктивної його дії достатньо вивчений [3–6]. Він полягає, головним чином, у пригніченні реакцій мікросомального окислення і, в першу чергу, цитохрому Р-450 [7]. Через ці причини ураження печінки CCl_4 не може бути універсальною моделлю для вивчення мембранотропної дії нових синтезованих біологічно активних речовин (БАР).

Разом з тим відомо, що парентеральне введення галактозаміну — проміжного продукту метаболізму D-глюкозаміну — спричинює гепатоподібний патологічний процес з порушенням функції мембран гепатоцитів [8; 9]. Механізм ушкоджуючої дії галактозаміну різнобічний. Порушується обмін вуглеводів, що призводить до дефіциту піримідинових нуклеотидів (УТФ, УДФ і УМФ), внаслідок чого інгібуються біосинтетичні процеси (синтез РНК, глікопротеїнів, гліколіпопротеїнів), зменшується вміст глікогену в гепатоцитах. Підвищується активність ферментів цитолізу і холестазу. Значно активуються процеси ПОЛ, пригнічується антирадикальний захист організму — як його ферментативна, так і неферментативна складові. Особливо при ураженні печінки галактозаміном страждає ліпідний обмін, порушується активність маркерних ферментів та іонних каналів, внаслідок чого розвивається дисбаланс вмісту іонів Ca^{2+}, Na^{+} та K^{+}. Ультраструктурні порушення полягають у гідропічній, зернистій та жировій дистрофії печінки [10].

Таким чином, можна припустити, що галактозамінова модель патології печінки призводить до виражених порушень морфофункціонального стану біомембран.

Метою даної роботи було порівняння впливу CCl_4 і галактозаміну на функцію мембран еритроцитів. Основним завданням було вивчення інтегральних змін функціонування цитоплазматичних мембран за результатами їх флуоресцентного зондування та фосфоліпідного складу.

Матеріали та методи дослідження

У наших дослідженнях вивчався стан мембран еритроцитів щурів лінії Вістар масою 180–200 г. Усі тварини були розподілені на 3 групи. Перша група (10 тварин) — контрольна (інтактні), 2-га та 3-тя — основні (по 40 тварин у кожній), яким відповідно вводився CCl_4 і галактозамін. Дослідження в основних групах проводилися через 1, 3, 7 та 12 діб після введення гепатотоксинів. Гепатит відтворювали одноразовим внутрішньошлунковим введенням CCl_4

дозою 5 мл/кг маси тварин у вигляді 50%-го масляного розчину, що виключає або суттєво зменшує його подразнювальні властивості [11], а галактозамін — внутрішньочеревним введенням 400 мг/кг у вигляді 20%-го водного розчину [12]. Ці моделі дозволяють одержувати вірогідні та стабільні зміни інтегральних показників функціонального й морфологічного стану організму, які характеризують ураження печінки. Більше того, доцільність зазначених моделей підтверджується тим, що ураження печінки виникає в ранні терміни з моменту введення токсинів у організм. Для дослідження морфофункціонального стану біомембран використовували 2 флуоресцентних зонди (ФЗ): універсальний зонд — 1-аніліно-нафталін-8-сульфонат (1,8-АНС), який несе від'ємний заряд, внаслідок чого не може глибоко занурюватися у ліпідний бішар і розміщується на поверхні; гідрофобний — N-феніл-1-нафтиламін (1-ФНА), який не має сульфогрупи, й тому занурюється у мембрану глибше, ніж АНС (на відстані 8 Å від триметиламіногрупи фосфоліпіду). Вивчалися такі показники: інтенсивність флуоресценції (F_{mol}), питома кількість центрів зв'язування зондів (N), константа зв'язування (K_c) і дисоціації зонда (K_d).

Виділення мембран еритроцитів проводили автоматичним їх прокачуванням з реєстрацією та контролем на СФ "Uvikor D Ш-2089 LKB" фірми "Beckman" при довжині хвилі 280 нм з графічною реєстрацією піків переходу середовищ, заміром їх об'ємів. Контроль чистоти виділення мембран еритроцитів проводили за допомогою мікроскопа. Флуоресценцію збуджували та реєстрували за допомогою спектрофлуориметра "Opton" (Німеччина) при довжині хвилі для ФЗ АНС 360 і 480 нм; для ФНА — 350 і 420 нм, щілина 1,6 [13]. Вміст загальних фосфоліпідів (ФЛ) визначали методом J. Folch et al. [14]. Фракціонування ФЛ проводили методом одномірної висхідної тонкошарової хроматографії на пластинах "Silufol-UV-254" [15]. Вміст індивідуальних ФЛ оцінювали шляхом «спалювання» вмісту окремих фосфоліпідних плям з подальшим визначенням ліпідного фосфору, яке виражали в мікрограмах P_i на 1 г тканини. Паралельно визначали вміст загального холестерину (ХС) і виражали в мікрограмах на 1 г тканини [16]. Водночас розраховували коефіцієнт співвідношення ХС/ФЛ.

Результати дослідження та їх обговорення

Структурну основу будь-якої цитоплазматичної мембрани, у тому числі еритроцитарної, становить фосфоліпідний бімолекулярний прошарок із вбудованими молекулами білка, які знаходяться як на поверхні, так і глибоко проникають усередину мембрани. Саме вони виконують у мембрані функцію бар'єра, матриці для маркерних ферментів, рецепторів та інших, вбудованих у мембрану білків, глікопротеїнів та гліколіпідів [17; 18]. При опроміненні цитоплазматичних мембран ультрафіолетовим світлом їх молекули поглинають енергію і переходять у збуджений стан. Проте у такому стані вони довго не знаходяться і дуже швидко повертаються у свій основний попередній стан. Цей перехід пов'язаний з виділенням енергії й може супроводжуватися флуоресценцією, яку можна зареєструвати приладами. Оскільки самі ліпіди не флуоресціюють, то для дослідження функціонального стану мембран еритроцитів нами вводилася в них певна кількість вищезазначених ФЗ, які відображають зміни в різних шарах.

Проведені експерименти з введенням ФЗ АНС свідчать, що при CCl_4 і галактозаміновому гепатиті суттєво погіршується морфофункціональний стан поверхневих шарів мембран еритроцитів, про що свідчить інтегральний показник — сумарна флуоресценція (F_{mol}). Причому якщо при CCl_4-гепатиті вже на 1-шу добу F_{mol} зменшувалась у 10 разів, то при галактозаміновому — вдвічі (табл. 1). У подальшому ці зміни зростали і при CCl_4-гепатиті на 7-му добу F_{mol} зменшилася більше ніж у 20 разів, а при галактозаміновому — всього на 24,6 %. На 12-ту добу F_{mol} при галактозаміновому гепатиті не відрізнялась від контролю, а після введення CCl_4 була майже у 2,5 разу меншою, ніж у контролі. Таким чином, за інтегральним показником — сумарною флуоресценцією — встановлено, що при обох моделях гепатиту розвиваються суттєві порушення функціонального стану мембран, причому чотирихлористий вуглець спричинює значно тяжчі зрушення, ніж галактозамін. Якщо при введенні галактозаміну вже на 3-тю добу цей показник наближався до контролю, а на 12-ту добу не відрізнявся від нього, то при введенні CCl_4 в ці терміни він був значно нижчим порівняно з показниками в інтактних тварин. Наслідком цих змін у поверхневих шарах мембран є суттєве збільшення константи зв'язування зонда (K_c), кількості центрів зв'язування (N) та зменшення константи дисоціації ФЗ (K_d) як величини, зворотної K_c. Причому ці зрушення за вираженістю та часовими проявами повністю збігалися зі змінами молярної флуоресценції (F_{mol}) і також були більш вираженими при CCl_4-гепатиті (майже вдвічі), ніж при галактозаміновому.

Вивчення стану більш глибоких шарів мембран за допомогою ФЗ ФНА показало, що вони теж змінюються, проте не так різко, як поверхневі (табл. 2). F_{mol} при чотирихлористому

Таблиця 1

Функціональний стан мембран еритроцитів щурів при різних формах ураження печінки за даними флуоресцентного зондування зондом АНС

Групи тварин	K_c		K_d		N		F_{mol}	
	M^{-1}, абс.	%	М, абс.	%	М/мг білка, абс.	%	абс.	%
Контроль	$1,56 \cdot 10^{-2}$	100,0	57,3	100,0	$1,46 \cdot 10^{-4}$	100,0	$2,21 \cdot 10^{6}$	100,0
Гепатит (CCl_4)								
1-ша доба	$1,89 \cdot 10^{-2}$	121,1*	27,4	47,8***	$1,36 \cdot 10^{-4}$	93,1	$2,25 \cdot 10^{5}$	10,2***
3-тя доба	$6,08 \cdot 10^{-2}$	389,7***	14,5	25,3***	$7,26 \cdot 10^{-4}$	497,3***	$1,97 \cdot 10^{5}$	8,9***
7-ма доба	$5,55 \cdot 10^{-2}$	355,8***	16,4	28,6***	$5,45 \cdot 10^{-4}$	374,0***	$1,05 \cdot 10^{5}$	4,7***
12-та доба	$4,60 \cdot 10^{-2}$	294,9***	28,5	49,7***	$3,96 \cdot 10^{-4}$	271,2***	$9,10 \cdot 10^{5}$	41,2***
Гепатит (галактозамін)								
1-ша доба	$2,64 \cdot 10^{-2}$	169,2***	35,9	62,6***	$2,43 \cdot 10^{-4}$	166,4***	$8,45 \cdot 10^{5}$	38,3***
3-тя доба	$5,87 \cdot 10^{-2}$	376,3***	19,6	34,2***	$2,15 \cdot 10^{-4}$	147,3***	$13,26 \cdot 10^{5}$	60,0***
7-ма доба	$3,45 \cdot 10^{-2}$	221,1***	23,7	41,4***	$1,87 \cdot 10^{-4}$	128,1*	$16,66 \cdot 10^{5}$	75,4**
12-та доба	$2,10 \cdot 10^{-2}$	134,6**	51,1	89,2	$1,53 \cdot 10^{-4}$	104,8	$19,42 \cdot 10^{5}$	87,9

Примітка. У табл. 1 і 2: * — порівняно з контролем значення коефіцієнта кореляції, де * — 0,30 — слабкий зв'язок; ** — 0,30–0,69 — середній ступінь щільності зв'язку; *** — 0,70 і більше — високий ступінь кореляції.

Таблиця 2

Функціональний стан мембран еритроцитів щурів при різних формах ураження печінки за даними флуоресцентного зондування зондом ФНА

Групи тварин	K_c		K_d		N		F_{mol}	
	M^{-1}, абс.	%	М, абс.	%	М/мг білка, абс.	%	абс.	%
Контроль	$5,20 \cdot 10^{4}$	100,0	$2,45 \cdot 10^{-5}$	100,0	$6,40 \cdot 10^{-4}$	100,0	$3,75 \cdot 10^{5}$	100,0
Гепатит (CCl_4)								
1-ша доба	$8,55 \cdot 10^{4}$	164,4***	$2,06 \cdot 10^{-5}$	84,1*	$7,55 \cdot 10^{-4}$	118,0*	$2,67 \cdot 10^{5}$	71,2***
3-тя доба	$10,15 \cdot 10^{4}$	195,2***	$1,50 \cdot 10^{-5}$	61,2***	$9,40 \cdot 10^{-4}$	146,9***	$2,37 \cdot 10^{5}$	63,2***
7-ма доба	$9,40 \cdot 10^{4}$	180,8***	$1,11 \cdot 10^{-5}$	45,3***	$10,15 \cdot 10^{-4}$	158,6***	$1,70 \cdot 10^{5}$	45,3***
12-та доба	$12,10 \cdot 10^{4}$	232,7***	$0,97 \cdot 10^{-5}$	39,6***	$12,90 \cdot 10^{-4}$	201,6***	$1,52 \cdot 10^{5}$	40,5***
Гепатит (галактозамін)								
1-ша доба	$7,90 \cdot 10^{4}$	151,9***	$1,95 \cdot 10^{-5}$	79,6**	$8,50 \cdot 10^{-4}$	132,8**	$2,27 \cdot 10^{5}$	60,5***
3-тя доба	$11,65 \cdot 10^{4}$	224,0***	$1,70 \cdot 10^{-5}$	69,4***	$9,75 \cdot 10^{-4}$	152,3***	$2,64 \cdot 10^{5}$	70,4**
7-ма доба	$8,15 \cdot 10^{4}$	156,7***	$2,20 \cdot 10^{-5}$	89,8	$7,47 \cdot 10^{-4}$	116,7*	$3,19 \cdot 10^{5}$	85,1*
12-та доба	$5,70 \cdot 10^{4}$	109,6	$2,50 \cdot 10^{-5}$	102,0	$7,10 \cdot 10^{-4}$	110,9	$3,50 \cdot 10^{5}$	93,3

гепатиті у глибоких шарах бішару, починаючи з 1-ї доби, поступово зменшувалась, включаючи 12-ту добу спостереження. При галактозаміновому гепатиті, починаючи з 3-ї доби, інтенсивність флуоресценції поступово вирівнювалась і на 12-ту добу не відрізнялася від контролю. Аналогічні зміни спостерігались із іншими біофізичними показниками. Константа зв'язування (K_c) ФЗ ФНА зростала і на 12-ту добу при CCl_4-гепатиті була найбільшою (232,7 % відповідно до контролю), а при галактозаміновому ураженні печінки на 12-ту добу вона не відрізнялася від показника інтактних щурів. Збільшувалась і кількість центрів зв'язування (N) цього зонда після введення обох гепатотоксинів, проте ці зміни були суттєво меншими, ніж у поверхневих шарах. Причому на 12-ту добу при CCl_4-гепатиті N було у 2 рази більшим, ніж у контролі, а при галактозаміновому ураженні не відрізнялось від контрольного показника. Відповідно до цього зменшувалась константа дисоціації (K_d) ФЗ ФНА. Проте якщо при введенні ФЗ АНС вона збільшувалась майже у 5 разів, то при введенні ФНА — тільки у 2 рази. Все це свідчить про те, що у глибоких шарах мембран теж порушуються міжмолекулярні відношення, але вони набагато менші, ніж у поверхневих. Особливо це стосується порушень, які спричинені галактозаміном. Зареєструвавши виражені зміни фосфоліпідного матриксу мембран еритроцитів при двох моделях

Таблиця 3

Вміст холестерину, загальних фосфоліпідів та фосфоліпідних фракцій у мембранах еритроцитів щурів при різних формах ураження

Умови експерименту	Стат. показники	Загальний ХС, мкг / 1 г тканини	Загальні фосфоліпіди, мкг P_i / 1 г тканини	Фракції фосфоліпідів, мкг P_i / 1 г тканини				Співвідношення ХС/ФЛ
				ЛФХ	СФМ	ФХ	ФЕА	
1. Контроль	M±m	1191,5±21,3	797,1±16,2	60,5±5,2	149,7±9,1	415,6±10,7	171,3±9,7	1,49±0,05
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
2. Гепатит (CCl_4)								
1-ша доба	M±m	1977,9±18,6	597,8±12,3	70,7±4,8	162,0±8,9	287,0±9,4	78,1±3,5	3,31±0,09
	%	166,0*	75,0*	116,8*	108,2	69,1*	45,6*	222,1*
3-тя доба	M±m	1501,3±19,2	581,9±10,9	74,2±5,1	158,5±7,3	279,2±10,1	70,0±2,9	2,58±0,07
	%	126,0*	73,0*	122,6*	105,9	67,2*	40,9*	173,1*
7-ма доба	M±m	1739,9±17,4	454,3±9,3	51,4±3,7	126,3±6,5	212,5±9,0	64,1±4,1	3,83±0,08
	%	146,0*	57,0*	84,9*	84,4*	51,1*	37,4*	257,0*
12-та доба	M±m	1787,2±16,5	478,3±8,7	75,7±4,2	143,5±6,9	201,8±8,3	57,3±3,0	3,74±0,09
	%	150,0*	60,0*	125,1*	95,8	48,5*	33,4*	251,0*
3. Гепатит (галактозамін)								
1-ша доба	M±m	2025,5±21,0	462,3±7,9	81,5±5,5	171,9±5,4	109,8±4,3	91,1±4,0	4,38±0,11
	%	170,0*	58,0*	134,7*	114,8	26,4*	53,2*	293,9*
3-тя доба	M±m	1548,9±18,4	542,0±10,1	94,5±6,1	189,4±5,7	132,7±5,7	125,4±5,1	2,86±0,05
	%	130,0*	68,0*	156,2*	126,5*	31,9*	73,2*	191,9*
7-ма доба	M±m	1429,8±16,5	677,5±9,8	73,4±3,7	162,5±4,9	290,7±6,9	150,9±4,9	2,11±0,04
	%	120,0*	85,0*	121,3*	108,5	69,9*	88,1*	141,6*
12-та доба	M±m	1286,8±15,9	757,2±11,2	65,4±3,8	152,3±4,1	389,7±7,2	149,8±4,3	1,70±0,06
	%	108,0	95,0	108,1	101,7	93,8	87,4	114,1

Примітка. * — P < 0,05 порівняно з контролем.

токсичного ураження печінки, продовжували досліджувати кількісні показники вмісту ФЛ та їх співвідношення (табл. 3). Чотирихлористий вуглець спричинив збільшення вмісту загального ХС у мембранах у 1,5 разу, яке залишалось таким протягом 12 діб спостереження. Галактозамін також спричинив його збільшення, яке досягало на 3-тю добу 130 % порівняно з контролем і в подальшому поступово зменшувалося, нормалізуючись на 12-ту добу. Поряд з цим, під впливом CCl_4 зменшувалася кількість ФЛ у середньому на 25 %. Ці зміни були стабільними впродовж усього терміну спостереження. Галактозамін теж призводив до зменшення вмісту загальних ФЛ, проте це зменшення було більш суттєвим, ніж під впливом чотирихлористого вуглецю (42 % через добу після отруєння), але до 12-ї доби цей показник повертався до величин контролю, внаслідок чого зростав коефіцієнт співвідношення ХС/ФЛ: в 3–4 рази після введення CCl_4 і 2–3 рази — галактозаміну. При CCl_4-гепатиті коефіцієнт залишався підвищеним усі 12 діб дослідження, а при галактозаміновому — до 12-ї доби нормалізувався. Зменшення вмісту ФЛ супроводжувалося зміною співвідношення їх фракцій. Особливістю дії вищезазначених факторів було різке зменшення вмісту фосфатидилхоліну (ФХ) — майже у 2 рази при CCl_4-гепатиті та у 3–3,5 разу при галактозаміновому. Кількість фосфатидилетаноламіну (ФЕА) також зменшувалась у 2–3 рази. Фракція сфінгомієліну (СФМ) при введенні чотирихлористого вуглецю спочатку збільшувалась, а, починаючи з 7-ї доби експерименту, зменшувалась; при введенні галактозаміну вона збільшувалася, починаючи з 3-ї доби. Аналогічні зміни відбувалися і з лізофосфатидилхоліном (ЛФХ).

Висновки

1. Введення гепатотоксинів CCl_4 і галактозаміну призводить до морфофункціональних змін мембран еритроцитів, про що свідчать дані їх флуоресцентного зондування та вивчення вмісту холестерину, загальних фосфоліпідів і фосфоліпідних фракцій.

2. Основними патогенетичними ланками цих ушкоджень є зміна «проникнення» ліпідного матриксу в бік збільшення його «жорсткості», в першу чергу, в поверхневих шарах мембрани. У меншій мірі ці зміни стосуються більш глибоких шарів.

3. Збільшення вмісту холестерину та зменшення вмісту загальних фосфоліпідів свідчить про порушення проникності мембран, а зменшення кількості легкоокислюваних фракцій ФЛ (ФХ, ФЕА) та збільшення кількості важкоокислюваних (ЛФХ, СФМ) — про суттєві порушення метаболізму ліпідів.

4. Чотирихлористий вуглець призводить до більш виражених змін у мембранах еритроцитів, ніж галактозамін.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Головенко М. Я.* Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.

2. *Блюгер А. Ф., Караташова О. Я.* Моделирование патологических процессов в печени. — Рига: Зинатне, 1983. — С. 7-16.

3. *Скакун Н. П., Писько Г. Т., Мосейчук И. П.* Поражение печени четыреххлористым углеродом. — М.: НИИТЭХИМ, 1989. — 107 с.

4. *Блюгер А. Ф., Майоре А. Я.* Исследование основных патогенетических линий поражения клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов // Успехи гепатологии / Под ред. А. Ф. Блюгера. — Рига: РМИ, 1982. — Вып. X. — С. 12-34.

5. *Губский Ю. И.* Молекулярные механизмы повреждения мембран гепатоцитов при экспериментальном поражении печени: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. — К., 1984. — 33 с.

6. *Костюк В. А.* Роль ковалентного связывания и перекисного окисления липидов в повреждении печени четыреххлористым углеродом // Биохимия. — 1991. — Т. 56, № 10. — С. 1878-1885.

7. *Губский Ю. И.* Коррекция химического поражения печени. — К.: Здоров'я, 1989. — 168 с.

8. *An anesthetized* model of lethal canine galactozamine fulminant hepatic failare / T. Sielaff, M. Y. Hu, M. D. Rollins et al. // Hepatology. — 1995. — Vol. 21, N 3. — P. 796-804.

9. *Effects* of brainched-chain amino acid infusion on protein metabolism in rats with acute hepatic failare / Y. Miwa, M. Kato, H. Moriwaki et al. // Hepatology. — 1995. — Vol. 22, N 1. — P. 291-296.

10. *Морфологические* изменения в печени при остром отравлении галактозамином при различном содержании белка в пище / Н. П. Бгатова, В. А. Шкурупий, И. Шимек и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1988. — № 1. — С. 103-106.

11. *Watanabe A., Miyazaki M., Taketa K.* Differential Mechanisms of increased α_1-Fetoprotein production in Rats following carbon tetrachloride injury and partial hepatectomy // Cancer Res. — 1976. — Vol. 36, N 7 (p1). — P. 2171-2175.

12. *Венгеровский А. И., Саратиков А. С.* Метаболизм липидов и функциональное состояние печени при интоксикации D-галактозамином у крыс // Пат. физиол. и эксперим. тер. — 1988. — № 3. — С. 52-55.

13. *Кресюн Н. В.* Особливості морфофункціонального стану мембран еритроцитів у хворих з простою формою діабетичної ретинопатії // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 6 (80). — С. 84-87.

14. *Folch J., Lees M., Sloan G. H. S.* A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. — 1957. — Vol. 226, N 4. — P. 497-502.

15. *Метод* тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов / В. И. Крылов, А. Ф. Виноградов, С. И. Еремеева и др. // Лабор. дело. — 1975. — № 4. — С. 205-206.

16. *Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В.* Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. — М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», 1999. — 622 с.

17. *Владимиров Ю. А., Добрецов Г. Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. — М.: Наука, 1980. — 320 с.

18. *Добрецов Г. Е., Владимиров Ю. А.* Исследование белков и мембран с помощью флуоресцентных зондов // Успехи биол. химии. — 1975. — № 16. — С. 115-134.

УДК 612.461.234:615.33:612-092.9

А. І. Гоженко, М. П. Владимирова, С. І. Доломатов, І. А. Кузьменко

ВПЛИВ ГЕНТАМІЦИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК БІЛИХ ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

У сучасній фармакотерапії антибіотики (АБ) посідають важливе місце у комплексному лікуванні багатьох інфекційно-запальних захворювань. За даними літератури, АБ зумовлюють 25–30 % усіх побічних реакцій [7]. Відомо, що практично усі водорозчинні хімічні сполуки (ксенобіотики, до яких належать АБ, та їх метаболіти) виділяються з організму нирками. Тому АБ є основною причиною виникнення медикаментозної нефропатії. За даними Центру побічної дії ліків (1999), усі АБ можуть бути причиною гострого інтерстиційного нефриту.

Аміноглікозиди (АГ) широко використовуються у різних галузях медичної практики завдяки різнобічному спектру протимікробної дії, бактерицидному механізму, повільному розвитку резистентності до них [2; 6]. Втім, усі АГ є потенційно нефротоксичними [7–9] і частіше, ніж цефалоспорини та препарати пеніцилінової групи, спричинюють розвиток канальцевих дисфункцій та некроз клітин канальцевого