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

епітелію [6]. Гентаміцин (Г) є найбільш часто призначуваним препаратом із групи АГ. Встановлено, що використанням АГ зумовлено 50 % усіх випадків медикаментозно-індукованої ниркової недостатності [7; 8]. Згідно з даними деяких авторів, нефротоксичні реакції при застосуванні Г відмічаються у 5–10 % усіх госпіталізованих хворих [7; 8]. При гентаміциновій нефропатії спостерігається низка змін ниркової функції від протеїнурії, мікрогематурії, незначної лейкоцитурії, підвищення рівня сечовини, середніх молекул і креатиніну плазми крові, збільшення екскреції натрію та калію [1; 2; 6; 9; 10], зниження кліренсу креатиніну та реабсорбції води [1; 9; 10], аж до розвитку поліуричної гострої ниркової недостатності за рахунок тубулярного некрозу [2], включає однократне введення Г. Таким чином, Г в основному спричинює морфофункціональні порушення канальців нирок, здебільшого проксимальних, при відносному збереженні функції клубочкового апарату.

Однак сьогодні функціональні зміни нирок, зокрема час прояву перших ознак нефротоксичності при однократному введенні Г, та механізми їх розвитку залишаються недостатньо вивченими.

Мета роботи — виявлення дисфункції нирок і вивчення механізмів їх розвитку при одноразовому введенні Г щурам за умов водного навантаження.

Матеріали та методи дослідження

Вплив Г вивчено у 28 білих нелінійних щурів-самців масою 160–180 г за умов індукованого водного діурезу після однократного внутрішньочеревинного введення у розрахунку 10 мг/100 г маси тіла, що відповідає терапевтичній дозі препарату [9; 10], у 3 серіях експерименту:

1) через 2 год;
2) через 12 год;
3) через 24 год після введення препарату.

Контрольним тваринам вводили воду для ін'єкцій.

Функцію нирок вивчали після введення щурам у шлунок водопровідної води кількістю 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год. Після одержання сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Визначали кількість отриманої сечі та вміст білка у ній. У сечі та плазмі крові визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою на спектрофотометрі СФ46, осмоляльність — на осмометрі 3Д3 (США). Клубочкову фільтрацію (КФ) розраховували за кліренсом ендогенного креатиніну; також визначали екскрецію білка відносно екскреції креатиніну та на 1 мл КФ, екскрецію осмотично активних речовин (ОАР) відносно екскреції креатиніну та на 1 мл КФ, загальну кількість та інтенсивність реабсорбції, фільтраційну фракцію, відносну реабсорбцію ОАР і кліренс осмотично вільної води [5].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Exel 7.0. У табл. 1 і 2 ступінь вірогідності вказано тільки для статистично значущої різниці отриманих показників ($P \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження свідчать про порушення функціонального стану нирок вже через 2 год після введення Г (табл. 1). Так, величина діурезу вірогідно знижується як в абсолютних величинах, так і при розрахунку на одиницю маси тіла; більше того, при розрахунку відносного діурезу у відсотках до введеної кількості рідини встановлено його зменшення майже на третину. Також виявлено зростання концентрації білка у сечі при одночасному збільшенні його екскреції. Зміни діурезу супроводжуються підвищенням концентрації креатиніну в сечі, але приводять до аналогічної динаміки виведення креатиніну щодо об'єму сечовиділення. Виявлені нами відмінності зумовлені змінами, які відбуваються на рівні клубочків і полягають у зниженні кліренсу креатиніну при розрахунку як загального, так і відносного його рівня щодо маси тіла, а це свідчить, можливо, про зменшення кількості функціонуючих нефронів. Цікаво, що при розрахунку екскреції білка відносно одиниці екскретованого креатиніну або у розрахунку на 1 мл КФ протеїнурія збільшується ще значніше, що вказує на те, що кожен з функціонуючих нефронів втрачає суттєво більше білка, ніж у нормі.

Подальші спостереження через 12 і 24 год виявили суттєву позитивну динаміку з боку функції нирок. Так, через 12 год після введення Г діурез значно зріс, хоча ще не досягнув величин, характерних для контролю, як у абсолютних, так і відносних величинах, але через 24 год знову дещо знизився. Концентрація та екскреція білка сечі залишались більш високими порівняно з контролем, але знизилися відносно показників через 2 год. Концентрація креатиніну сечі була вірогідно вищою, особливо через 24 год. До контрольного рівня зросла екскреція креатиніну, що свідчить про відновлення КФ, але слід зазначити, що швидкість КФ через 24 год була ще вірогідно нижчою, ніж у контролі.

Цікавим є те, що через 12 год нами було виявлено повну нормалізацію КФ з деяким підвищенням кліренсу креатиніну; тобто протягом доби після введення Г зберігаються ознаки ушкодження нирок, які полягають лише у змінах ді-

Таблиця 1

Показники функціонального стану нирок у щурів після введення гентаміцину у дозі 10 мг/100 г маси тіла за умов водного індукованого діурезу, M±m

Показники	Контроль, n=10	1-ша серія, n=9	2-га серія, n=9	3-тя серія, n=10
Діурез, мл/2 год	6,11±0,15	2,97±0,56 P<0,001	4,30±0,40 P<0,001	4,52±0,77
Діурез, мл/1 год/100 г	1,80±0,02	1,19±0,20 P<0,01	1,26±0,11 P<0,001	1,12±0,18 P<0,01
Діурез, %	71,29±0,78	47,72±8,04 P<0,01	50,55±4,41 P<0,001	44,80±7,23 P<0,01
Концентрація білка, мг/мл	22,12±0,52	103,8±17,4 P<0,001	80,00±9,61 P<0,001	69,57±14,42 P<0,01
Екскреція білка, мг/год	0,04±0,01	0,17±0,04 P<0,001	0,11±0,01 P<0,001	0,09±0,02 P<0,001
Екскреція білка/екскреція креатиніну	0,020±0,005	0,090±0,002 P<0,01	0,050±0,007 P_1<0,01	0,030±0,003
Екскреція білка/ КФ, мкмоль/1 мл КФ	(1,34±0,55) 10^{-3}	(7,11±1,58)10^{-3} P<0,01	(3,00±0,30)10^{-3} P_1<0,02	(3,66±0,63) 10^{-3}
Ucr, мкмоль/л	1149,76±46,10	1784,22±255,50	1796,56±188,98 P<0,001	2559,70±52,30 P<0,001
Pcr, мкмоль/л	67,67±0,09	74,00±3,00	59,22±3,20	87,80±4,60
Екскреція креатиніну, мкмоль/год	2,04±0,06	1,76±0,12	2,20±0,28	2,12±0,14
Кліренс креатиніну, мкл/год	28,05±0,45	23,35±2,05	37,26±5,10	24,49±1,71
Кліренс креатиніну, мкл/хв/100 г	58,45±14,07	389,23±34,11 P<0,001	643,55±79,05	408,21±28,54 P<0,001

Примітка. У табл. 1 і 2: P<0,05 відносно контролю; n — кількість спостережень; КФ — клубочкова фільтрація; Ucr — креатинін сечі; Pcr — креатинін плазми.

урезу та відносній протеїнурії. Слід зазначити, що одночасно спостерігається цікава динаміка змін з боку КФ. Так, її зменшення у перші 2 год після введення Г сприяє незначному, але вірогідному збільшенню креатиніну плазми та сечі; а відновлення КФ через 12 год приводить до нормалізації показників креатиніну плазми крові та підвищенню їх у сечі. Тимчасом через 24 год вірогідно збільшується вміст креатиніну у сечі та плазмі крові при зниженні КФ.

Виявлені порушення функції нирок як щодо обміну креатиніну, так і канальцевих процесів призводять до істотних змін осморегулювальної функції нирок, яка є найбільш чутливою до дії токсичних речовин [3]. Порушення здатності нирок виводити воду при індукованому діурезі сприяє тому, що осмоляльність плазми крові знижується через 2 год, але зростає через наступні 12 і 24 год. Одночасно протягом доби порушується здатність нирок до розведення сечі, про що свідчить підвищення рівня її осмоляльності, але внаслідок зменшення діурезу виведення ОАР з організму впродовж 24 год знижується. Зниження виведення ОАР через 2 год перебігає на фоні зменшення їх фільтрації, тимчасом як інтенсивність реабсорбції майже не змінюється у перші 2, 24 год та підвищується через 12 год після введення Г. Загалом кожний діючий нефрон виводить менше ОАР впродовж доби, виходячи з даних розрахунку екскреції ОАР щодо виділення креатиніну та КФ (табл. 2).

Можна констатувати, що функція нирок суттєво порушується як за рахунок зниження швидкості КФ, так і за рахунок процесів канальцевої реабсорбції, про що свідчить зменшення реабсорбції води, ОАР і, частково, протеїнурія. Дані порушення зменшуються протягом доби, але деякі ознаки дисфункції нирок зберігаються і через 24 год. Найбільш цікавим є те, що суттєво порушується саме осморегулювальна функція нирок — найбільш чутливий показник нефротоксичності, про що свідчить як зменшення інтенсивності водного діурезу, так і, особливо, порушення здатності нирок до осмотичного розведення сечі.

Таким чином, отримані дані дають підставу стверджувати, що нефротоксична дія Г може виявлятися вже у найближчі години у відповідь на перше його введення, що зумовлює

Таблиця 2

Показники осморегулювальної функції нирок у щурів після введення гентаміцину у дозі 10 мг/100 г маси тіла за умов водного індукованого діурезу, M±m

Показники	Контроль, n=10	1-ша серія, n=9	2-га серія, n=9	3-тя серія, n=10
$U_{осм}$, мкосмоль/кг H_2O	102,20±1,64	142,43±15,32 P<0,02	115,33±2,67 P_1<0,001	173,30±2,89 P_2<0,001
$P_{осм}$, мкосмоль/кг H_2O	293,87±0,39	287,83±1,54 P<0,01	297,89±0,26 P_1<0,001	302,80±0,78 P_2<0,001
Екскреція ОАР, мосмоль/год	0,180±0,003	0,12±0,03	0,14±0,01 P_1<0,01	0,15±0,01
Інтенсивність реабсорбції ОАР, %	97,98±0,09	97,51±0,48	98,63±0,14 P_1<0,01	97,98±0,08
Екскреція ОАР, %	2,06±0,09	2,49±0,48	1,37±0,14 P_1<0,001	2,02±0,08
Кліренс ОАР, мл/год	0,60±0,02	0,93±0,26	0,61±0,09	0,50±0,04
Реабсорбція H_2O, %	94,00±0,20	94,34±1,48	96,30±0,47 P_1<0,001	95,62±0,66
Кліренс осмотично вільної води, %	1,17±0,01	0,71±0,18 P<0,02	0,78±0,08 P_1<0,001	0,78±0,16
Екскреція ОАР/екскреція креатиніну	0,090±0,003	0,070±0,002 P<0,001	0,070±0,007	0,070±003 P_2<0,001
Екскреція ОАР/КФ, мкмоль/1 мл КФ	$(6,62±1,32)10^{-3}$	$(5,02±1,37)\ 10^{-3}$	$(4,00±0,30)10^{-3}$	$(6,08±0,23)\ 10^{-3}$

Примітка. $U_{осм}$ — осмоляльність сечі; $P_{осм}$ — осмоляльність плазми.

як необхідність контролю функціонального стану нирок у людей, яким призначено даний препарат, так і своєчасне використання нефропротекторів. Актуальність цих заходів підвищується у хворих, в яких є порушення функції нирок, і нефропротекторна терапія має бути обов'язковою ланкою при лікуванні даної групи пацієнтів.

Висновки

1. Гентаміцин у дозі 10 мг/кг маси тіла у білих щурів виявляє нефротоксичну дію протягом 24 год після його введення.

2. Нефротоксична дія гентаміцину грунтується на зменшенні швидкості КФ і порушенні функції канальцевого відділу нефрону.

3. Введення щурам гентаміцину суттєво порушує осморегулювальну функцію нирок, зменшує здатність до осмотичного розведення сечі, яка спостерігається протягом першої доби на фоні нормалізації КФ та зменшення протеїнурії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бертрам Г. Катцунг.* Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т. — Т. 2: Пер. с англ. — М.; СПб.: Бином; Нев. диалект, 1998. — 670 с., ил.

2. *Побічна* дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин / О. П. Вікторів, В. У. Коваленко, І. О. Логінов, В. П. Яйченя // Совр. проблемы токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 72-76.

3. *Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С.* Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — 367 с.

4. *Інформаційні* повідомлення Центру побічної дії ліків фармакологічного комітету МОЗ України: Про гостру ниркову недостатність, яку спричиняють лікарські засоби // Ліки. — 1999. — № 2. — С. 113-114.

5. *Наточин Ю. В.* Основы физиологии почки. — М.: Медицина, 1982. — 212 с.

6. *Тубулоинтерстициальные* нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков / А. В. Потапова, Ф. У. Дзгоева, И. М. Кутырина и др. // Урология и нефрология. — 1995. — № 3. — С. 11-14.

7. *Рафальский В. В.* Лекарственные реакции антимикробных препаратов, применяемых для лечения инфекций мочевыводящих путей (обзор) // Урология. — 2000. — № 6. — С. 51-55.

8. *Begg E. J., Barclay M. L.* Aminoglycosides: 50 years on // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1995. — Vol. 39. — P. 597-603.

9. *Effect* of cyclooxygenase inhibitors on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats / E. M. Hosaka, O. F. P. Santos, A. C. Seguro, M. F. F. Vattimo // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2004. — Vol. 37 (7). — P. 979-985.

10. *Gentamicin* treatment induces simultaneosus mesangial proliferation and apoptosis in rats / Martinez-Salgado Carlos, Nelida Eleno, Ana I. Morales et al. // Kydney International. — 2004. — Vol. 65. — P. 2161-2171.