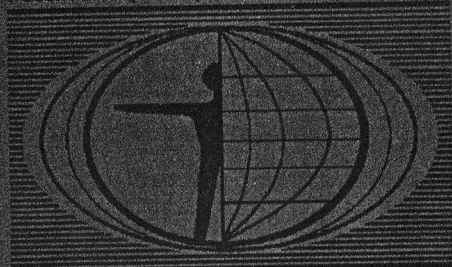


Российский регистр потенциально опасных



химических и биологических веществ

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

2

март – апрель

2008

ISSN 0869-7922

23. Ray D.E. *Organophosphorus esters: An evaluation of chronic neurotoxic effects.* — Leicester, 1998. — 62 p.

24. Gamaley I.A., Klyubin I.V. // *Int. Rev. Cytol.*, 1999. — V. 188. — P. 203-255.

25. Ellman G.L. et al. // *Biochem. Pharmacol.*, 1961. — V. 7. — P. 88-95.

26. Johnson M.K. // *Biochem. J.*, 1969. — V. 111. — P. 487-495.

27. Досон Р. и др. / *Справочник биохимика.* — М.: Мир, 1991. — 544 с.

28. Деркачев Э.Ф. и др. // *Способ исследования активации и агрегации тромбоцитов.* Патент RU 2108579 C16 G01 N 33/49, 1998. — Б.И. № 10 (II). — С. 298.

29. Mindukshev I. et al. // *IOS Press Spectroscopy*, 2005. — 19. — P. 247-257.

30. Goncharov N. et al. // In: «*Ecological Risks Associated with the Destruction of Chemical Weapons*».

Eds.V. Kolodkin and W. Ruck — Netherlands: Springer, 2006. — P. 297-303.

31. Goncharov N.V. et al. // In: «*Ekonomika, logistika a ekologie v ozbrojenych silach III*». Sbornik z mezinarodni vedecke konference. — Brno, 29-30.04.2003. — P. 63-70.

32. Ермолаева Е.Е. и др. // *Материалы 1-го съезда врачей медико-профилактического профиля вооружённых сил Российской Федерации.* — СПб., 2002. — С. 470-471.

33. Сакаев М.Р. Дис.... канд. биол. наук. — СПб.: СПбХФА, 2000. — 114 с.

34. Скопичев В.Г. и др. // *Морфология*, 2000. — Т. 117. — № 4. — С. 66-69.

35. Иванов К.П. *Биологическое окисление и его обеспечение кислородом.* — СПб.: Наука, 1993. — 272 с.

Материал поступил в редакцию 16.05.07.

Ye.Ye.Yermolayeva¹, N.V.Goncharov¹, A.S.Radilov¹, L.M.Glashkina¹, A.V.Kuznetsov¹, I.V.Mindukshev², P.V.Avdonin³, I.A.Dobrylko¹, V.R.Rembovskiy¹

INHIBITION OF ESTERASE AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF MACROPHAGES, TROMBOCYTES, ENDOTHELIUM AT LOW EXPOSURE TO DIISOPROPYLFLUORO PHOSPHATE AND PHOSPHAKOL

¹Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, St.Petersburg

²I.M.Sechenov Research Institute of Evolutional Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

³N.K.Koltsov Research Institute of f Development Biology, Moscow

An attempt was made to determine contribution of circulatory hypoxia, a cellular chain of hemostasis and neurotoxiesterase to the response of organisms exposed to organophosphoric compounds at a low level. Diisopropylfluorophosphate inducing delayed neuropathy in humans and phosphakol (paraoxon) not having such an effect were studied in experiment. The following aspects were investigated: activity of esterase of cholinergic and non-cholinergic character in plasma, brain and thrombocytic fraction of blood; ability of peritoneal macrophages to generate oxygen active forms; aggregative activity of trombocytes; effect on the function of vessels endothelium. Data received show the development of non-specific resistance of the organism at chronic exposure to organophosphoric compounds. Along with it, qualitative and quantitative differences in the way of their action are evident at different stages of the process.

УДК 615.31:547.223

В.В.Зобов, А.В.Ланцова, А.В.Зобов, В.Д.Акамсин, И.В.Галяметдинова,
А.С.Михайлов, С.М.Горбунов, В.С.Резник

ТОКСИЧНОСТЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ШИРОТА 1-[ω-(ЗАМЕЩЕННЫЙ БЕНЗИЛДИАЛКИЛАММОНИО)АЛКИЛ]-3,6-ДИМЕТИЛУРАЦИЛБРОМИДОВ

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН

Ряд замещенных 1-(ω-диэтилбензиламмонииоалкил)-3,6-диметилурацилбромидов с антихолинэстеразным типом действия «умеренно-/малотоксичны» в опытах на мышах и «малотоксичны/практически нетоксичны» в опытах на дафниях. В тестах «бег на третбане» и «вращающийся стержень» (мышы, в/б) вещества, у которых урациловый фрагмент удален от алкиламмониевого фрагмента на расстояние 5–8 метиленовых групп, более безопасны, чем прозерин и BW284c51.

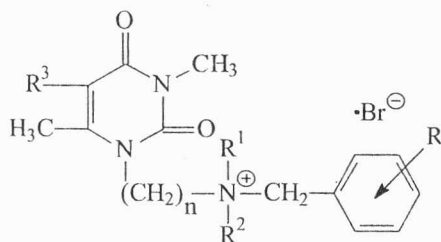
Ключевые слова: ингибиторы ацетилхолинэстеразы, токсичность, терапевтическая широта.

Введение. Производное 6-метилурацила, содержащее ортонитробензилдиэтилпентиламмо-

ниевый фрагмент при N₃-атоме пиримидинового цикла, проявляет очень высокую избиратель-

ность действия и необратимость связывания по отношению к ацетилхолинэстеразе, тогда как его N₁-изомер является типичным обратимым ингибитором обеих холинэстераз [1, 2]. При этом оба изомера в тестах с функциональной нагрузкой на млекопитающих демонстрируют более высокие, чем у известных ингибиторов холинэстераз, значения «широты миорелаксантного (мышечнорасслабляющего) действия» или, иначе, «терапевтической широты» DL₅₀/DE₅₀ (около 20,0), а также более низкие значения токсичности (CL₅₀ более 50,0 мкМ) в отношении дафний [3] – наиболее чувствительного биообъекта экологической токсикологии [4, 5].

В продолжение исследований нами был изучен ряд новых N₁-изомеров – замещенных 1-(ω-диэтилбензиламмонииалкил)-3,6-диметилаурацилбромидов (соединения I-XVI) – на предмет выявления среди них веществ с высокими показателями как «фармакологической» (DL₅₀/DE₅₀), так и «экологической» (CL₅₀, дафнии) безопасности.



соединения I-XVI

n = 4 (I, II), 5 (III-X), 6 (XI-XIII), 7 (XIV), 8 (XV, XVI).

R = o-NO₂ (I, II, VIII-XI, XIII-XV), m-NO₂ (III), o-CN (IV, XII, XVI), m-CN (V), m-CH₃ (VI), 3,4(-OCH₂O-) (VII^a).

R¹ = R² = CH₃ (II), C₂H₅ (I, III, IV-IX, XI, XII, XIV-XVI).

R¹ = C₂H₅, R² = CH₂CH=CH₂ (X); R¹ = C₂H₅, R² = n-C₁₆H₃₃ (XIII).

R³ = H (I-VII^a), X-XVI), Cl (VIII), Br (IX).

^a) – анион Cl⁻

Химические названия изученных соединений:

- 1-[4-(диэтил-*o*-нитробензиламмонии)бутил]-3,6-диметилаурацилбромид (I),
- 1-[4-(диметил-*o*-нитробензиламмонии)бутил]-3,6-диметилаурацилбромид (II),
- 1-[5-(диэтил-*m*-нитробензиламмонии)пентил]-3,6-диметилаурацилбромид (III),
- 1-[5-(диэтил-*o*-цианбензиламмонии)пентил]-3,6-диметилаурацилбромид (IV),
- 1-[5-(диэтил-*m*-цианбензиламмонии)пентил]-3,6-диметилаурацилбромид (V),
- 1-[5-(диэтил-*m*-метилбензиламмонии)пентил]-3,6-диметилаурацилбромид (VI),
- 1-[5-(диэтил-3,4-метилендиоксibenзиламмонии)пентил]-3,6-диметилаурацилхлорид (VII),

- 1-[5-(диэтил-*o*-нитробензиламмонии)пентил]-3,6-диметил-5-хлорурацилбромид (VIII),
- 1-[5-(диэтил-*o*-нитробензиламмонии)пентил]-5-бром-3,6-диметилаурацилбромид (IX),
- 1-[5-(аллил-*o*-нитробензилаэтиламмонии)пентил]-3,6-диметилаурацилбромид (X),
- 1-[6-(диэтил-*o*-нитробензиламмонии)гексил]-3,6-диметилаурацилбромид (XI),
- 1-[6-(диэтил-*o*-цианбензиламмонии)гексил]-3,6-диметилаурацилбромид (XII),
- 1-[6-(*o*-нитробензилцетилаэтиламмонии)гексил]-3,6-диметилаурацилбромид (XIII),
- 1-[7-(диэтил-*o*-нитробензиламмонии)гептил]-3,6-диметилаурацилбромид (XIV),
- 1-[8-(диэтил-*o*-нитробензиламмонии)октил]-3,6-диметилаурацилбромид (XV),
- 1-[8-(диэтил-*o*-цианбензиламмонии)октил]-3,6-диметилаурацилбромид (XVI).

Материалы и методы исследования. Острую токсичность соединений при их внутрибрюшинном (в/б) введении определяли на нелинейных белых мышах обоего пола массой 19±2 г, а также на лабораторной культуре дафний *Daphnia magna Straus* в возрасте 18±6 ч. Для установления среднесмертельной дозы DL₅₀ (в мкмоль/кг) каждое соединение вводили 4 группам мышей (по 10 мышей на каждую дозу; n = 40); время наблюдения – 72 ч. Для установления среднесмертельной концентрации CL₅₀ (в мкмоль/л) 3 группы дафний помещали в растворы тестируемых соединений (по 30 дафний на каждую концентрацию; n = 90); время наблюдения – 48 ч. Предварительно тестировалась чувствительность культуры дафний к K₂Cr₂O₇; величина CL₅₀^{24ч} K₂Cr₂O₇ находилась в пределах нормы (1,8 мг/л) [4]. По величине CL₅₀ на дафниях выносили первичное суждение об уровне «экологической безопасности» соединений. Симптоматика отравления соединениями при внутривенном их введении фиксировалась на кроликах-самцах породы «советская шиншилла» массой 3,0–3,5 кг.

В качестве показателей избирательности действия соединений на нервно-мышечную передачу были избраны среднеэффективные миорелаксантные дозы (DE₅₀), полученные в тесте «бег на тротуаре» (Treadmill, Nihon Kohden STS-7500A/CC-730DA, Япония; скорость протяжки ленты 1 км/ч) [6] и в тесте «вращающийся стержень» (Rota-rod treadmill; Ugo Basile, Италия; скорость вращения стержня 6 оборотов/мин) [7]. Для установления значений DE₅₀ каждое соединение вводили внутрибрюшинно 4 группам предварительно тренированных мышей (22,0±2,0 г; по 8 мышей на каждую дозу; n = 32) за 5 мин до начала выполнения физической нагрузки. В качестве критерия терапевтической широты (или «фармакологической безопасности») соединений использовали параметр

DL₅₀/DE₅₀. Контрольным мышам вводили физиологический раствор. Препаратами сравнения служили антихолинэстеразные средства – прозерина метилсульфат и BW284c51 (избирательный ингибитор ацетилхолинэстеразы; Sigma).

Обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, а также с помощью программы ToxCalc™ v.5.0.23F (Tidepool Scientific Software; U.S. Environmental Protection Agency).

Результаты и обсуждение. Из данных табл. 1 следует, что соединения I-XVI по данным опытов на мышах могут быть отнесены к умеренно-/малотоксичным [8]. Особенностью соединения I (n = 4) является наименьшая в данном ряду токсичность. На дафниях соединения VII-IX, XII, XVI – малотоксичны/практически нетоксичны [5]; исключение составляет высокотоксичное соединение XIII (CL₅₀ = 0,70 мкМ; табл. 2).

В картине острого действия эффективных доз соединений у мышей и кроликов доминировало

Таблица 1

Биологическая активность соединений в опытах на мышах

Соединение	DL ₅₀ , мкМ, в/б	Миорелаксантная активность, DE ₅₀ , мкМ, в/б		Терапевтическая широта, DL ₅₀ /DE ₅₀	
		бег на тротбане	вращающийся стержень	бег на тротбане	вращающийся стержень
I	144,81** 125,92 ÷ 166,53	6,21** 5,44 ÷ 7,07	10,34** 8,92 ÷ 12,00	23,32** 18,55 ÷ 28,12	14,00* 10,93 ÷ 17,07
II	87,83** 75,07 ÷ 102,77	26,35** 21,96 ÷ 31,62	44,14** 37,40 ÷ 52,08	3,33* 2,46 ÷ 4,21	1,99** 1,50 ÷ 2,48
III	20,10** 17,33 ÷ 23,32	1,01** 0,85 ÷ 1,19	1,01** 0,86 ÷ 1,18	19,90** 15,18 ÷ 24,82	19,90** 15,33 ÷ 24,67
IV	21,99** 19,29 ÷ 25,07	0,44* 0,38 ÷ 0,51	0,52** 0,46 ÷ 0,60	49,98** 38,99 ÷ 61,01	42,29** 33,38 ÷ 50,62
V	20,94** 18,05 ÷ 24,29	1,05** 0,89 ÷ 1,24	1,05** 0,89 ÷ 1,23	19,94** 15,18 ÷ 24,82	19,94** 15,33 ÷ 24,67
VI	21,49** 18,85 ÷ 24,50	1,07** 0,92 ÷ 1,26	0,86** 0,75 ÷ 0,99	20,08** 15,60 ÷ 24,40	24,99** 19,87 ÷ 30,13
VII ^{a)}	59,70** 50,17 ÷ 71,04	5,33** 4,44 ÷ 6,40	5,33** 4,52 ÷ 6,29	11,20* 8,11 ÷ 14,29	11,20* 8,27 ÷ 14,13
VIII	15,04** 12,64 ÷ 17,90	0,24 0,20 ÷ 0,29	0,28 0,24 ÷ 0,34	62,67** 44,56 ÷ 78,51	53,71** 38,62 ÷ 68,05
IX	26,03** 22,63 ÷ 29,93	0,26 0,22 ÷ 0,30	0,28 0,24 ÷ 0,32	100,12** 78,07 ÷ 121,93	92,96** 73,19 ÷ 114,31
X	196,46** 169,37 ÷ 227,9	29,47** 24,97 ÷ 34,77	31,04** 26,53 ÷ 36,32	6,67 5,06 ÷ 8,27	6,33 4,85 ÷ 7,81
XI	58,66** 51,01 ÷ 67,46	0,49* 0,42 ÷ 0,57	0,39 0,34 ÷ 0,45	119,71** 93,68 ÷ 146,32	150,41** 117,10 ÷ 182,90
XII	81,47** 70,23 ÷ 94,50	1,02** 0,87 ÷ 1,19	2,04** 1,74 ÷ 2,38	79,87** 61,32 ÷ 98,68	39,94** 30,66 ÷ 49,34
XIII	33,09** 29,03 ÷ 37,72	20,68** 17,68 ÷ 24,20	17,23** 14,99 ÷ 19,82	1,60** 1,25 ÷ 1,95	1,92** 1,53 ÷ 2,31
XIV	28,54** 24,19 ÷ 33,68	1,52** 1,29 ÷ 1,80	0,95** 0,80 ÷ 1,13	18,78** 13,98 ÷ 23,52	30,04** 22,15 ÷ 37,85
XV	28,73** 24,55 ÷ 33,61	1,80** 1,51 ÷ 2,14	3,59** 3,04 ÷ 4,24	15,96* 11,92 ÷ 20,08	8,00 6,02 ÷ 9,98
XVI	32,76** 28,48 ÷ 37,67	1,93** 1,63 ÷ 2,27	1,64** 1,41 ÷ 1,90	16,97** 13,02 ÷ 20,98	19,98** 15,61 ÷ 24,39
Прозерин	1,53 1,34 ÷ 1,74	0,39* 0,34 ÷ 0,45	0,30 0,26 ÷ 0,35	3,92* 3,11 ÷ 4,73	5,10 4,05 ÷ 6,15
BW284c51	2,12 1,86 ÷ 2,42	0,21* 0,18 ÷ 0,24	0,25 0,22 ÷ 0,29	10,10* 8,07 ÷ 12,13	8,48 6,67 ÷ 10,29

Примечание. Здесь и в табл. 2: различия статистически значимы (p < 0,05) по отношению к прозерину (*), BW284c51 (†); а) – анион Cl⁻

холиномиметическое гипервозбуждение. Выраженные антихолинэстеразные проявления (мышечные фибрилляции, подергивания и др.) не позволяли мышам полноценно выполнять бег на тротуаре. Более того, попытки к выполнению физической нагрузки мышами в тесте «бег на тротуаре», в отличие от теста «вращающийся стержень», приводили к усилению миорелаксанта эффекта соединений в отношении задних конечностей как по интенсивности, так и по длительности («use-dependent effect»).

Присоединение длинного алифатического радикала ($n-C_{16}H_{33}$) к атому азота аммонийного центра значительно снижает миорелаксанта активность и терапевтическую широту (соединение XIII). Та же закономерность (но менее выраженная) отмечается и в случае введения в аммонийный центр вместо этильного одного аллильного радикала (соединение X) или при замене этильных радикалов на метильные (соединение II). Увеличение объема бензильного фрагмента в соединении VII также сопряжено со снижением миорелаксанта активности.

По уровням биологической активности на мышах и дафниях изученные моно-аммониевые соединения значимо уступают своим бис-аммониевым аналогам [3]. Наибольшую миорелаксанта активность ($DE_{50} = 0,24-1,93$ мкМ), а также терапевтическую широту ($DL_{50}/DE_{50} = 15,96-119,71$) в тесте «бег на тротуаре» проявляют соединения, в молекулах которых четвертичные атомы азота удалены от 6-метилурацилового цикла на расстояние, соответствующее 5–8 метиленовым группам (табл. 1; соединения III–VI, VIII, IX, XI, XII, XIV, XVI). Особенно это справедливо для соединений, имеющих $n = 5-6$ и орто-нитро-группу в бензильном радикале (VIII, IX, XI). Различия между среднеэффективными дозами соединений, имеющих значения $n = 5, 6$, несущественны. Это отличается от результатов, полученных нами ранее для бис-аммониевых производных урацила, где переход от веществ с $n = 5$ к веществам с $n = 6, 7$ приводил к сниже-

нию миорелаксанта активности и терапевтической широты более чем в 2 раза [3].

Можно предложить одно из вероятных объяснений, почему имеют узкий максимум миорелаксанта эффективности, соответствующий $n=5$, в то время как их моно-аммониевые аналоги имеют более широкий максимум при $n=5-8$. Возможно, наличие 2-го аммониевого фрагмента в бис-аммониевом производном урацила «вынуждает» молекулу закрепляться на ацетилхолинэстеразе в таком положении, которое соответствует максимуму энергии взаимодействия всех 3-х центров связывания (двух аммониевых и урацилового). Это может привести к более «жестким» требованиям к положению урацилового цикла относительно биомишени для бис-аммониевых урацилов по сравнению с моно-аммониевыми урацилами.

Заключение. Таким образом, для 12 из 16 изученных соединений (I, III–IX, XI, XII, XIV, XVI) характерны высокие показатели избирательности действия на нервно-мышечную передачу ($DL_{50}/DE_{50} \geq 10,0$ в тесте «бег на тротуаре»). По критерию «экологической безопасности» на дафниях (CL_{50}) соединения VII, XII, XVI превосходят свои фосфорилированные аналоги – до 5 порядков [3], прозерин – в 60–85 раз, BW284c51 – в 1,5–2 раза (табл. 2). Длина метиленовой цепи между аммонийной группой и урациловым фрагментом существенно влияет на параметры как фармакологической, так и экологической безопасности моно-аммониевых производных 6-метилурацила. Наиболее предпочтительными являются пента- и гексаметиленовые цепи.

Работа поддержана грантами РФФИ № 07-04-01137, № 07-04-12097, Президента РФ «Ведущие научные школы» НШ-4444.2006.4, грантами АН РТ № 03-3.1-30/2006(Г), № 09-9.3-278(ПЛ)/2006(Г).

Список литературы

1. Резник В.С., Аникиенко К.А., Курочкин В.К. и др. Новый класс ингибиторов холинэстераз: тетраалкиламмониевые производные 6-метилурацила и аллоксазина // Доклады РАН., 1998. – Т. 362. – № 1. – С. 68-70.

2. Аникиенко К.А., Бычихин Е.А., Курочкин В.К. и др. Новый класс ингибиторов холинэстераз – тетраалкиламмониевые производные 6-метилурацила: особенности взаимодействия с холинэстеразами разных групп животных // Доклады РАН, 2001. – Т. 376. – № 6. – С. 818-822.

3. Зобов В.В., Петров К.А., Аслямова А.А. и др. Фосфорилированные и тетраалкиламмониевые производные урацила: безопасность и избирательность миорелаксанта действия // Современные проблемы токсикологии, 2004. – № 3. – С. 25-33.

Таблица 2

Токсичность соединений в опытах на дафниях *Daphnia magna*

Соединение	CL_{50}^{48h} (мкМ)
VII ^{а)}	165,57* (137,97 ÷ 198,68)
VIII	96,00* (80,00 ÷ 115,19)
IX	43,40** (37,09 ÷ 50,78)
XII	287,01** (245,30 ÷ 335,80)
XIII	0,70** (0,60 ÷ 0,82)
XVI	228,90** (195,64 ÷ 267,82)
Прозерин	2,70 ^г (2,21 ÷ 3,29)
BW284c51	100,56* (82,43 ÷ 122,68)

4. Фомин Г.С. Вода. Контроль химической, бактериальной и радиационной безопасности по международным стандартам. -2-е изд. — М.: Протектор, 1995. — С. 410-458.

5. Graslund S., Bengtsson B.E. Chemicals and biological products used in south-east Asian shrimp farming, and their potential impact on the environment // *Sci. Total. Environ.*, 2001. — V. 280. — № 1-3. — P. 93-131.

6. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.В. и др. Фармакологическая коррекция утомления. —

М.: Медицина, 1984. — 208 с.

7. Jones B.J., Roberts D.J. The Quantitative Measurement of Motor Incoordination in Naive Mice Using an Accelerating Rotarod // *J. Pharm. Pharmacol.*, 1968. — V. 20. — P. 302-304.

8. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении (справочник). — М.: Медицина, 1977. — С. 196-197.

Материал поступил в редакцию 27.06.07.

V.V.Zobov, A.V.Lantsova, A.V.Zobov, V.D.Akamsin, I.V.Galyametdinova,
A.S.Mikhaylov, S.M.Gorbunov, V.S.Reznik

TOXICITY AND THERAPEUTIC BROADNESS OF 1-[ω -(SUBSTITUTED BENZYL DIALKYL AMMONIO)ALKYL]-3,6-DIMETHYLURACIL BROMIDES

A.Ye.Arbutov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences

A row of substituted 1-[ω -diethyl benzyl ammonioalkyl]-3,6-dimethyluracil bromides having an anti-choline esterase type of action are «moderate / low toxic» in experiments on mice and «low toxic / practically non-toxic» in experiments on Daphnia. Under «treadmill» and «rod rotating» tests (mice, intraperitoneal), substances in which uracil fraction is away from alkyl ammonio fraction at a distance of 5 to 8 methylene groups are safer than proserine and BW284c51.

УДК 611.611: 616. 613-007.63:615.332.099]-092.9

К.М.Бушма, Л.С.Кизюкевич, М.И.Бушма, В.В.Спас

РОЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ ПОЧЕК В ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ КРОЛИКОВ С ГИДРОНЕФРОЗОМ К НЕФРОТОКСИЧНОСТИ АМИНОГЛИКОЗИДОВ НА ПРИМЕРЕ ГЕНТАМИЦИНА

Медицинский университет Минздрава РБ, Гродно, Республика Беларусь

Установлена взаимосвязь между особенностями строения гидронефротической почки кроликов и её чувствительностью к нефротоксичности гентамицина. Поражение почки гентамицином в большой степени выражено у кроликов со следующими особенностями строения юкстамедуллярных нефронов: малый диаметр проксимальных извитых канальцев, малые размеры клеток эпителия и их ядер дистальных извитых канальцев, малые ядра клеток эпителия дистальных прямых канальцев.

Ключевые слова: кролики, гидронефроз, строение почки, предрасположенность к нефротоксичности гентамицина.

Введение. Хорошо известна различная индивидуальная чувствительность почек животных и человека к поражению аминогликозидами [12, 13]. К нефротоксичности гентамицина предрасполагают следующие особенности интактных (до воздействия антибиотиком) почек: малый диаметр канальцев и клеток, выстилающих их просвет [4]; низкая интенсивность дыхания митохондрий [5], повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов в сочетании со сниженным антиоксидантным потенциалом [6].

Целью настоящего исследования явилось выяснение взаимосвязи между особенностями строения нефронов гидронефротической почки и предрасположенностью органа к нефротоксичности гентамицина.

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на 13 кроликах-самках с исходной массой 2–3 кг. Под общей анестезией диэтиловым эфиром в стерильных условиях моделировали гидронефроз правой почки путём наложения шёлковой лигатуры в верхней 1/3 правого мочеточника (ограничение просвета \approx на 50%).