

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ (19) BY (11) 7722



(13) C1

(46) 2006.02.28

(51)⁷ A 61B 5/00,
G 01N 33/48

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(54)

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К НЕФРОТОКСИЧНОСТИ
ГЕНТАМИЦИНА**

(21) Номер заявки: а 20010135

(22) 2001.02.21

(43) 2002.09.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный ме-
дицинский университет" (BY)

(72) Авторы: Бушма Кирилл Михайлович;
Кизюкевич Леонид Стефанович; Буш-
ма Михаил Иванович; Легонькова
Людмила Федоровна; Коноваленко
Ольга Владимировна; Шейбак Влади-
мир Михайлович (BY)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государствен-
ный медицинский университет" (BY)

(56) Габриэлян Н.И. и др. Лабораторное де-
ло. - 1984. - № 3. - С. 138-140.
JEROM J. et al. Kidney International.
1980: V. 17. - P. 654-661.
Нефрология. Руководство для врачей.
Т.1. М.: Медицина, 1995. - С. 74-76.

(57)

Способ прогнозирования индивидуальной предрасположенности к нефротоксичности гентамицина путем анализа в образце почки уровня, по меньшей мере, одного из биомаркеров, выбранного из группы, включающей малоновый диальдегид, образующийся при перекисном окислении липидов, малоновый диальдегид, образующийся при аскорбат-зависимом перекисном окислении липидов, малоновый диальдегид, образующийся при NADPH-зависимом перекисном окислении липидов, восстановленный глутатион, активность супероксиддисмутазы, и сравнения полученного уровня с усредненным уровнем соответствующего биомаркера, при этом в случае увеличения уровней малонового диальдегида, образующихся при перекисном окислении липидов, аскорбат-зависимом и NADPH-зависимом перекисном окислении липидов не менее чем на 9, 20 и 48 %, соответственно, снижении уровня восстановленного глутатиона не менее чем на 23 % и снижении активности супероксиддисмутазы не менее чем на 49 % прогнозируют предрасположенность к нефротоксичности гентамицина.

Изобретение относится к области медицины, а именно к способам диагностики инди-
видуальной чувствительности к лекарственным препаратам.

Анализ уровня техники в этой области показал, что на сегодняшний день не установлены взаимосвязи между особенностями метаболизма здоровых почек и степенью тяже-
сти, характером и выраженностю последующего их поражения гентамицином. Мар-
керные ферменты, как правило, применяются для оценки уже состоявшегося
гентамицинового поражения почек [1].

BY 7722 С1 2006.02.28

Задача изобретения - установить объективные критерии, позволяющие прогнозировать степень предрасположенности индивидуума к возможному поражению почек гентамицином.

Поставленная задача достигается путем анализа в образце почки уровня, по меньшей мере, одного из биомаркеров, выбранного из группы, включающей малоновый диальдегид (МДА), образующийся при перекисном окислении липидов (ПОЛ), МДА, образующийся при аскорбат-зависимом ПОЛ, МДА, образующийся при NADPH-зависимом ПОЛ, восстановленный глутатион, активность супероксиддисмутазы, и сравнения полученного уровня с усредненным уровнем соответствующего биомаркера, при этом в случае увеличения уровня МДА, образующихся при ПОЛ, аскорбат-зависимом и NADPH-зависимом ПОЛ не менее чем на 9, 20 и 48 % соответственно, снижения уровня восстановленного глутатиона не менее чем на 23 % и снижения активности супероксиддисмутазы не менее чем на 49 % прогнозируют предрасположенность к нефротоксичности гентамицина.

Способ осуществляют следующим образом. Исследуют образец почки на уровень процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантного потенциала. Уровень процессов ПОЛ оценивают по содержанию МДА. МДА в образце определяют по цветному комплексу с 2-тиобарбитуратовой кислотой (ТБК), дающему максимум поглощения при 532 нм с молярным коэффициентом экстинции $1,56 \times 10^5 \text{ см}^{-1} \times \text{M}^{-1}$. Реакцию проводят в 0,025 М трис-НCl буфере (рН 7,4), содержащем 0,175 М хлорида калия. МДА определяют без и при ферментативной ADP/Fe/NADPH (2 мМ/20 мкМ/0,3 мМ), неферментативной ADP/Fe/аскорбат (2 мМ/20 мкМ/0,2 мМ) индукции свободных радикалов в образце при инкубации в течение 15 мин (37 °C). Затем добавляют трихлоруксусную кислоту и центрифугируют. К 800 мкл супернатанта добавляют раствор ТБК и для развития окраски пробы помещают на 10 мин в кипящую водяную баню. В качестве нулевой пробы используют образцы, содержащие только буферный раствор.

Уровень антиоксидантного потенциала оценивают по содержанию восстановленного глутатиона и активности супероксиддисмутазы (СОД). В основе метода определения содержания восстановленного глутатиона лежит реакция взаимодействия SH-групп глутатиона с 5,5-дитиобис-2-нитробензойной кислотой (ДТНБ) с образованием 2-нитро-5-меркаптобензойной кислоты. 100 мг образца гомогенизируют с 900 мкл 10 % ТХУ и 900 мкл 0,2 М калий-фосфатного буфера, содержащего 0,005 М ЭДТА, рН 7,6. Гомогенат центрифугируют 10 мин при 3000 об/мин. К 800 мкл центрифугата добавляют 1,6 мл 0,2 М калий-фосфатного буфера с 0,005 М ЭДТА и 100 мкл 0,01 М ДТНБ и через 5 мин спектрофотометрируют при $\lambda = 412 \text{ нм}$ с контрольной пробой, не содержащей гомогената образца. Расчет производят в ммоль/г образца.

Спектрофотометрический метод определения активности супероксиддисмутазы основан на определении степени тяжести торможения реакции окисления кверцетина, в которой одним из промежуточных продуктов является супероксидный анион-радикал кислорода. При этом между количеством окисленного кверцетина, оцениваемого по величине оптической плотности при 406 нм, и продолжительностью реакции сохраняется линейная зависимость в течение 20 минут. Берут 0,1 мл образца и добавляют 2,5 15 мМ фосфатного буфера рН 10,0 и 0,5 мл 5 мМ раствора ТМЕда в 0,5 мМ ЭДТА. Реакцию начинают при комнатной температуре добавлением 0,1 мл раствора кверцетина (14 мМ в диметилформамиде). Регистрируют изменение оптической плотности через 1 и 20 мин. Активность СОД рассчитывают по калибровочной кривой, построенной по различным разведениям кристаллического фермента. Активность выражают в ЕД/мин/мг белка. Для каждого из биомаркеров нами были установлены усредненные величины согласно собственным данным, полученным при исследовании 13 образцов в соответствии с изложенными ниже примерами.

Установление зависимости отклонения в ту или иную сторону от усредненного значения для каждого из биомаркеров и степени предрасположенности к последующему поражению почек гентамицином.

жению почек гентамицином производили путем введения антибиотика в дозе 60 мг/кг исследуемым кроликам в течение 5 дней, 1 раз в день, ежедневно и сравнения степени поражения почек в конце эксперимента с изначальными данными по биомаркерам. В результате выведены зависимости уровня отклонений в ту или иную сторону каждого из биомаркеров и оценки степени последующего поражения почек гентамицином.

Пример 1.

Для определения состояния антиоксидантной системы мы использовали содержание восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы, регистрируемых как описано выше.

Среднее значение восстановленного глутатиона составило 2,18 мкмоль/г. Для данного исследования поражение почек характеризуется, в основном некрозом юкстамедуллярных нефронов, высоким уровнем креатинина, средних молекул и мочевины в крови. Для средних значений GSH прогноз в плане предрасположенности к последующим гентамициновым поражениям почек будет нормальным. При этих значениях GSH степень поражения юкстамедуллярных нефронов будет составлять 23,1 % (табл. 1), уровень креатинина в крови - 0,18 ммоль/л (табл. 2), содержание мочевины - 7,6 ммоль/л (табл. 3), УСМ - 0,26 ммоль/л (табл. 4). Чем выше значения степени поражения юкстамедуллярных нефронов; содержания в крови креатинина, мочевины и УСМ, тем более выраженное поражение почек. И наоборот: снижение величин этих показателей свидетельствует о меньшей степени поражения органа. Отклонение от заявленной средней величины GSH в сторону ее снижения ведет к поражению почек, что подтверждается экспериментальными данными при воздействии на животных, у которых были различные исходные показатели GSH. Прогноз базируется на основании данных табл. 1-4.

Таблица 1

**Взаимосвязь между содержанием восстановленного глутатиона
(до воздействия гентамицином) и степенью некроза юкстамедуллярных нефронов
(после воздействия гентамицином)**

GSH, мкмоль/г	%	Юкстамедуллярные нефроны (% поражения)	Состояние почки (общая оценка)
2,61	102	16,7(72)	Минимальное поражение
2,54 (среднее) значение)	100	23,1(100)	Средняя степень поражения
2,22	87	25,0(108)	Нарастание степени поражения почки
1,95	77	37,5(162)	
1,56	61	38,5(167)	

Как показывают данные, при снижении содержания восстановленного глутатиона на 13 % (с 2,54 - средняя величина, до 2,22 мкмоль/г) степень поражения юкстамедуллярных нефронов возрастает на 8 %. Дальнейшее его снижение (на 23 %) приводит к увеличению степени некроза юкстамедуллярных нефронов на 62 %. При достижении уровня глутатиона 1,56 мкмоль/г степень поражения нефронов составляет 67 % (табл. 1).

Таким образом, анализ данных, представленных в таблице 1, свидетельствует о том, что при достижении значений уровня восстановленного глутатиона 87 % и менее от средней величины индивидуум характеризуется предрасположенностью к возможным последующим поражениям почек.

Данные табл. 1 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Установлено, что между содержанием восстановленного глутатиона (до воздействия гентамицином) и степенью поражения юкстамедуллярных нефронов (после воздействия гентамицином) существует тесная обратная взаимосвязь с высоким коэффициентом ($r = -0,63$; $p < 0,05$).

Взаимосвязь между содержанием GSH и нефротоксичностью гентамицина подтверждается также и при оценке поражения почки по уровню креатинина (табл. 2).

Таблица 2

**Взаимосвязь между содержанием восстановленного глутатиона
(до воздействия гентамицином) и содержанием креатинина в крови
(после воздействия гентамицином)**

GSH, мкмоль/г	%	Креатинин крови, ммоль/л (% поражения)	Состояние почки (общая оценка)
2,61	102	0,15(100)	Средняя степень поражения
2,54 (среднее значение)	100	0,15(100)	
2,22	87	0,18(120)	Нарастание степени поражения почки
1,95	77	0,21(140)	
1,56	61	0,71(473)	

Как показывают данные, при снижении содержания восстановленного глутатиона на 13 % (с 2,54 - средняя величина, до 2,22 мкмоль/г) содержание креатинина в крови возрастает на 20 %. Дальнейшее его снижение до 1,95 и 1,56 мкмоль/г (соответственно на 23 и 39 %) приводит к увеличению уровня креатинина в крови на 40 и 373 % (табл. 2).

Данные таблицы 2 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Установлено, что между содержанием GSH (до воздействия гентамицином) и уровнем креатинина в крови (после воздействия гентамицином) существует тесная обратная взаимосвязь ($r = -0,79$; $p < 0,05$).

Взаимосвязь между содержанием GSH и нефротоксичностью гентамицина подтверждается также и при оценке степени поражения почки по содержанию мочевины в крови (табл. 3).

Таблица 3

**Взаимосвязь между содержанием восстановленного глутатиона
(до воздействия гентамицином) и содержанием мочевины в крови
(после воздействия гентамицином)**

GSH, мкмоль/г	%	Мочевина крови, ммоль/л (% поражения)	Состояние почки (общая оценка)
2,54	105	7,6(92)	Минимальное поражение
2,42 (среднее значение)	100	8,3(100)	
2,22	92	10,8(120)	Нарастание степени поражения почки
2,15	89	12,4(149)	
1,99	82	22,1(266)	
1,56	64	23,8(287)	

Как показывают данные, при снижении содержания восстановленного глутатиона на 8 % (с 2,48 - средняя величина, до 2,22 мкмоль/г) содержание мочевины в крови возрастает на 30 %. При дальнейшем его снижении на 11, 18, и 36 % уровень мочевины в крови закономерно возрастает соответственно на 49,166 и 187 % (табл. 3).

Данные таблицы 3 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Установлено, что между содержанием GSH (до воздействия гентамицином) и уровнем мочевины в крови (после воздействия гентамицином) существует тесная обратная взаимосвязь ($r = -0,61$; $p < 0,05$).

Взаимосвязь между содержанием GSH и нефротоксичностью гентамицина подтверждается также и при оценке степени поражения почки по уровню средних молекул в крови (табл. 4).

Таблица 4

**Взаимосвязь между содержанием восстановленного глутатиона
(до воздействия гентамицином) и уровнем средних молекул (УСМ) в крови
(после воздействия гентамицином)**

GSH, мкмоль/г	%	УСМ крови, ммоль/л (% поражения)	Состояние почки (общая оценка)
2,61	103	0,23(88)	Минимальное поражение
2,54 (среднее значение)	100	0,26(100)	Средняя степень поражения почки
2,22	87	0,26(100)	
1,95	77	0,35(135)	Нарастание степени поражения почки
1,56	61	0,40(154)	

Как показывают данные, при снижении содержания восстановленного глутатиона на 23 % (с 2,54 - средняя величина, до 1,95 мкмоль/г) уровень средних молекул в крови возрастает на 35 %. При дальнейшем снижении GSH на 39 % уровень средних молекул в крови повышается на 54 % (табл. 4).

Данные табл. 4 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Установлено, что между содержанием GSH (до воздействия гентамицином) и уровнем средних молекул в крови (после воздействия гентамицином) существует тесная обратная взаимосвязь ($r = -0,61$; $p < 0,05$).

Средние значения СОД составили 4,95 ЕД/мин/мг. Для данного исследования поражение почек характеризуется, в основном, высоким уровнем креатинина и средних молекул в крови. Прогноз базируется на основании данных табл. 5 и 6.

Таблица 5

**Взаимосвязь между активностью супероксиддисмутазы
(до воздействия гентамицином) и уровнем креатинина в крови
(после воздействия гентамицином)**

СОД, ЕД/мин/мг	%	Креатинин в крови, ммоль/л	Состояние почки (общая оценка)
5,32	107	0,08(44)	Минимальное поражение
4,95 (среднее значение)	100	0,18(100)	Средняя степень поражения
2,58	52	0,19(106)	
2,55	51	0,23(128)	Нарастание степени поражения почки
1,97	40	0,71(394)	

Как показывают данные, при снижении активности СОД на 48 % (с 4,95 ЕД/мин/мг - средняя величина, до 2,58 ЕД/мин/мг) содержание креатинина в крови возрастает на 6 %. При дальнейшем снижении активности СОД на 49 и 60 % содержание креатинина в крови повышается соответственно на 28 и 294 % (табл. 5).

Данные таблицы 5 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Установлено, что между активностью СОД (до воздействия гентамицином) и уровнем креатинина в крови (после воздействия гентамицином) существует тесная обратная взаимосвязь ($r = -0,59$; $p < 0,05$).

Взаимосвязь между содержанием СОД и нефротоксичностью гентамицина подтверждается также и при оценке степени поражения почки по уровню средних молекул в крови (табл. 6).

Таблица 6

**Взаимосвязь между активностью супероксиддисмутазы
(до воздействия гентамицином) и уровнем средних молекул (УСМ) в крови
(после воздействия гентамицином)**

СОД, ЕД/мин/мг	%	УСМ крови, ммоль/л	Состояние почки (общая оценка)
7,05	142	0,23(88)	Минимальное поражение
4,95 (среднее значение)	100	0,26(100)	Средняя степень поражения
3,40	69	0,27(104)	
2,58	52	0,35(135)	
1,97	40	0,40(154)	
1,83	37	0,52(200)	Нарастание степени поражения почки

Как показывают данные, при снижении активности СОД на 31 % (с 4,95 ЕД/мин/мг - средняя величина, до 3,40 ЕД/мин/мг) УСМ в крови возрастает на 4 %. При дальнейшем снижении активности СОД на 48, 60 и 63 % УСМ в крови повышается соответственно на 35, 54 и 100 % (табл. 6).

Данные таблицы 6 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Установлено, что между активностью СОД (до воздействия гентамицином) и уровнем средних молекул в крови (после воздействия гентамицином) существует тесная обратная взаимосвязь ($r = -0,59$; $p < 0,05$).

Пример 2.

Для определения уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) мы использовали содержание малонового диальдегида, активность аскорбат- и NADPH-зависимого ПОЛ.

Средние значения МДА составили 29,5 нмоль/г. МДА ассоциируется, в основном, с поражением корковых и юкстамедуллярных нефронов. Для средних значений МДА (29,5 нмоль/г) прогноз в плане предрасположенности к последующим гентамициновым поражениям почек будет нормальным. При этих значениях МДА степень поражения корковых нефронов будет составлять 10 % (табл. 7), а юкстамедуллярных - 16,6 % (табл. 8). Чем выше значения степени поражения корковых и юкстамедуллярных нефронов, тем более выраженное поражение почек. И наоборот: снижение величин этих показателей свидетельствует о меньшей степени поражения органа. Отклонение от заявленной средней величины МДА в сторону ее увеличения ведет к поражению почек, что подтверждается экспериментальными данными при воздействии на животных, у которых были различные исходные показатели МДА.

Прогноз базируется на основании данных табл. 7 и 8.

Таблица 7

**Взаимосвязь между содержанием малонового диальдегида
(до воздействия гентамицином) и степенью некроза корковых нефронов
(после воздействия гентамицином)**

МДА, нмоль/г	%	Корковые нефроны (% поражения)	Состояние почки (общая оценка)
28,8	98	6,3(63)	Минимальное поражение
29,5 (среднее значение)	100	10,0(100)	Средняя степень поражения
32,1	109	22,2(222)	
37,2	126	23,1(231)	
49,4	167	25,0(250)	
71,2	241	60,0(600)	Нарастание степени поражения почки

Как показывают данные, при увеличении уровня МДА на 9 % (с 29,5 нмоль/г - средняя величина до 32,1 нмоль/г) степень поражения корковых нефронов возрастает 2,2 раза. Дальнейшее его увеличение на 26, 67 и 141 % приводит к увеличению степени некроза корковых нефронов соответственно в 2,3, 2,5 и 6 раз (табл. 7).

Таким образом, анализ данных, представленных в табл. 7, свидетельствует о том, что при достижении значений уровня МДА 109 % и более от средней величины индивидуум характеризуется предрасположенностью к возможным последующим поражениям почек гентамицином.

Данные табл. 7 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Установлено, что между содержанием МДА (до воздействия гентамицином) и степенью поражения корковых нефронов (после воздействия гентамицином) существует тесная прямая взаимосвязь с высоким коэффициентом ($r = +0,72$; $p < 0,05$).

Взаимосвязь между содержанием МДА и нефротоксичностью гентамицина подтверждается также и при оценке поражения почек по степени некроза юкстамедуллярных нефронов (табл. 8).

Таблица 8

**Взаимосвязь между содержанием малонового диальдегида
(до воздействия гентамицином) и степенью некроза юкстамедуллярных нефронов
(после воздействия гентамицином)**

МДА, нмоль/г	%	Юкстамедуллярные нефроны (% поражения)	Состояние почки (общая оценка)
28,2	96	7,1(43)	Минимальное поражение
28,8	98	8,3(50)	
29,5 (среднее значение)	100	16,6(100)	Нарастание степени поражения почки
31,4	106	23,1(139)	
32,1	109	25,0(151)	
41,9	142	35,7(215)	
49,4	167	38,5(232)	
71,2	241	42,6(257)	

Как показывают данные, при увеличении уровня МДА на 6 % (с 29,5 нмоль/г - средняя величина до 31,4 нмоль/г) степень поражения юкстамедуллярных нефронов возрастает в 1,4 раза. Дальнейшее его увеличение на 9, 42, 67 и 141 % приводит к увеличению степени некроза юкстамедуллярных нефронов соответственно в 1,5, 2,2, 2,3 и 2,6 раза (табл. 8).

Таким образом, анализ данных, представленных в табл. 8, свидетельствует о том, что при достижении значений уровня МДА 106 % и более от средней величины индивидуум характеризуется предрасположенностью к возможным последующим поражениям почек гентамицином.

Данные табл. 8 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Доказано, что между содержанием МДА (до воздействия гентамицином) и степенью поражения юкстамедуллярных нефронов (после воздействия гентамицином) существует тесная прямая взаимосвязь с высоким коэффициентом ($r = +0,86$; $p < 0,05$).

Среднее значения МДА, образующегося в реакциях АЗ ПОЛ, составляет 0,153 нмоль/г. АЗ ПОЛ ассоциируется, в основном, с белком в моче. Для средних значений активности АЗ ПОЛ (0,153 нмоль/г) прогноз в плане предрасположенности к последующим гентамициновым поражениям почек будет благоприятным. При этих значениях АЗ ПОЛ содержание белка в моче будет составлять 51,6 г/л (табл. 9). Чем выше значения содержания белка в моче, тем более выраженное поражение почек. И наоборот, снижение величины этого показателя свидетельствует о меньшей степени поражения органа. Отклонение от заявленной средней величины АЗ ПОЛ в сторону ее увеличения ведет к поражению почек, что

подтверждается экспериментальными данными при воздействии на животных, у которых были различные исходные показатели АЗ ПОЛ.

Прогноз базируется на основании данных табл. 9.

Таблица 9

**Взаимосвязь между интенсивностью аскорбат-зависимого ПОЛ
(до воздействия гентамицином) и содержанием белка в моче
(после воздействия гентамицином)**

АЗ ПОЛ, нмоль/г	%	Белок в моче, г/л	Состояние почки (общая оценка)
0,143	93	50,7(98)	Минимальное поражение
0,153 (среднее значение)	100	51,6(100)	Средняя степень поражения
0,164	107	54,8(106)	
0,184	120	67,6(131)	
0,194	127	87,2(169)	Нарастание степени поражения почек

Как показывают данные, при повышении активности АЗ ПОЛ на 7 % (с 0,153 нмоль/г - средняя величина, до 1,64 нмоль/г) содержание белка в моче возрастает на 6 %. Дальнейшее увеличение активности АЗ ПОЛ на 20 и 27 % приводит к увеличению содержания белка в моче соответственно на 31 и 69 % (табл. 9).

Таким образом, анализ данных, представленных в табл. 9, свидетельствует о том, что при достижении значений АЗ ПОЛ 120 % и более от средней величины индивидуум характеризуется предрасположенностью к возможным последующим поражениям почек гентамицином.

Данные табл. 9 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Показано, что между активностью АЗ ПОЛ (до воздействия гентамицином) и содержанием белка в моче (после воздействия гентамицином) существует тесная прямая взаимосвязь ($r = +0,61$; $p < 0,05$).

Среднее значение МДА, образующегося в реакциях NADPH-зависимого ПОЛ, составляет 0,194 нмоль/мин/мг. NADPH-зависимое ПОЛ ассоциируется, в основном, с креатинином в крови. Для средних значений активности NADPH- зависимого ПОЛ (0,194 нмоль/мин/мг) прогноз в плане предрасположенности к последующим гентамициновым поражениям почек будет благоприятным. При этих значениях NADPH- зависимого ПОЛ уровень креатинина в крови будет составлять 0,149 ммоль/л (табл. 10). Чем выше значения креатинина в крови, тем более выраженное поражение почек. И наоборот: снижение величины этого показателя свидетельствует о меньшей степени поражения органа. Отклонение от заявленной средней величины NADPH- зависимого ПОЛ в сторону ее увеличения ведет к поражению почек, что подтверждается экспериментальными данными при воздействии на животных, у которых были различные исходные показатели NADPH- зависимого ПОЛ.

Прогноз базируется на основании данных табл. 10.

Таблица 10

**Взаимосвязь между интенсивностью NADPH- зависимого ПОЛ
(до воздействия гентамицином) и содержанием креатинина в крови
(после воздействия гентамицином)**

NADPH- зависимое ПОЛ, нмоль/мин/мг	%	Креатинин в крови, ммоль/л	Состояние почки (общая оценка)
0,062	32	0,079(53)	Минимальное поражение
0,194 (среднее значение)	100	0,149(100)	Средняя степень поражения
0,287	148	0,171(115)	
0,656	338	0,707(474)	Нарастание степени поражения

Как показывают данные, при повышении активности NADPH- зависимого ПОЛ на 48 % (с 0,194 нмоль/мин/мг - средняя величина, до 0,287 нмоль/мин/мг) содержание креатинина в крови возрастает на 15 %. Дальнейшее увеличение активности NADPH-зависимого ПОЛ на 238 % приводит к увеличению содержания креатинина в крови на 374 % (табл. 10).

Таким образом, анализ данных, представленных в таблице 10, свидетельствует о том, что при достижении значений NADPH-зависимого ПОЛ 148 % и более от средней величины индивидуум характеризуется предрасположенностью к возможным последующим поражениям почек гентамицином.

Данные таблицы 10 подтверждаются также и результатами корреляционного анализа. Установлено, что между активностью NADPH-зависимого ПОЛ (до воздействия гентамицином) и содержанием креатинина в крови (после воздействия гентамицином) существует тесная прямая взаимосвязь ($r = +0,64$; $p < 0,05$).

Результаты регрессионного анализа свидетельствуют о том, что степень поражения юкстамедуллярных нефронов гентамицином наиболее выражена при исходно низком уровне FSH и высоком содержании МДА.

Уровень креатинина в крови после интоксикации гентамицином наиболее высокий при: 1) исходно низким уровнем глутатиона и высокой активностью NADPH-зависимого ПОЛ; 2) энзимопатии СОД и более активной NADPH-зависимой системе генерации ПОЛ; 3) энзимопатии СОД и низком уровне GSH. Эти взаимосвязи описываются уравнениями множественной регрессии линейного типа.

Высокий уровень средних молекул в крови после интоксикации гентамицином ассоциируется с исходно низким уровнем GSH и энзимопатией СОД. Эти взаимосвязи также описываются уравнением множественной регрессии линейного типа.

Таким образом, при применении каждого из биомаркеров в отдельности выявляется предрасположенность к отдельным проявлениям нефротоксического действия гентамицина, которая сама по себе дает прогнозную характеристику последующего гентамицинового поражения почек и его качественных проявлений. Однако наиболее полную и объективную информацию о степени риска развития, в последующем, гентамицинового поражения почек можно получить при использовании всех пяти вышеупомянутых биомаркеров.

Приведенные примеры доказывают, что действительно установлены объективные критерии, позволяющие сделать прогноз о возможности развития, а также степени тяжести последующих поражений почек гентамицином или контрастировать генетически предрасположенную устойчивость органа к возможным его последующим поражениям антибиотиком.

Таким образом, предлагаемый способ позволяет выделять группы риска поражения почек гентамицином, а не констатировать уже развившуюся гентамициновую нефротоксичность.

Установление степени предрасположенности индивидуума к последующему возможному поражению почек гентамицином позволит предсказать степень нефротоксичности антибиотика для конкретного больного и разрабатывать показания к назначению гентамицина с учетом индивидуальных биохимических особенностей больного.

Источники информации:

1. Габриэлян Н.И. и др. Лабораторное дело. - 1984. - № 3. - С. 138-140.