

# Раздел I

## ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ГИГИЕНА ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

---

УДК [615.9+612.014.46]:546.43

### РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ (НА ПРИМЕРЕ БАРИЯ И ОБЩЕЙ МИНЕРАЛИЗАЦИИ)

Дроздова Е. В., Грынчак В. А., Рябцева С. Н.<sup>1</sup>

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,  
г. Минск, Республика Беларусь,*

*<sup>1</sup>Государственное научное учреждение «Институт физиологии НАН Беларуси»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Аннотация.** Целью работы являлись научное обоснование и разработка экспериментальной модели гентамициновой нефропатии для оценки рисков здоровью при воздействии химических веществ на чувствительные группы населения. После внутрибрюшинного введения гентамицина в течение 10 дней в дозе 70 мг/кг/день белым крысам о развитии модельной патологии свидетельствуют морфофункциональные нарушения мочевыделительной и гепатобилиарной систем. Токсическое действие бария при воздействии на лабораторных животных в концентрации 70 мг/л проявлялось развитием лейкоцитоза, нарушением белкового обмена, артериальной гипертензией, морфологическими изменениями сердца, а также признаками гепатита, гастрита, пиелита, дистрофией эпителия проксимальных канальцев почек. Экспозиция растворами с минерализацией 10 000 мг/л способствовала нарушению минерального и белкового обмена, развитию слабовыраженных признаков повреждения почек, сердца и печени. Воздействие растворов на животных с нефропатией усиливало их токсическое действие, что указывает на применимость разработанной модели при обосновании гигиенических нормативов и проведении оценки рисков при воздействии химических веществ. Концентрации 1,3 мг/л бария и 1500 мг/л минерализации могут быть приняты в качестве недействующих.

**Ключевые слова:** гентамицин, нефропатия, барий, минерализация, оценка рисков, экспериментальные модели патологии.

**Введение.** Для Республики Беларусь характерны глобальные тенденции в состоянии здоровья населения: как и большинство развитых стран мира, она вошла в XXI в. с грузом проблем в общественном здоровье, ведущей из которых является избыточность неинфекционной хронической заболеваемости — основная причина экономических потерь в связи с возникающей нетрудоспособностью, затратами на медицинское обслуживание и смертностью населения. На долю неинфекционных хронических заболеваний приходится 86 % смертности и 77 % бремени в общей заболеваемости.

Согласно литературным данным, изменчивость для человека с учетом различий в метаболизме ксенобиотиков может быть учтена введением фактора неопределенности 10 [1], при этом данный фактор гарантирует учет вариабельности популяции на 80–95 %. Было отмечено, что некоторые подгруппы населения не были включены в анализ (не отображено влияние генетического полиморфизма, возраста и т. д.), к тому же анализ не учитывал большую группу потенциально уязвимых людей, чувствительность которых гораздо выше по сравнению со «средним здоровым взрослым» [2–4]. Так, при обосновании фактора неопределенности не было отражено, что организм может быть более чувствительным к действию определенного химического соединения, например, вследствие патологий в работе органа или системы органов [5]. То есть при учете всех указанных показателей установившееся значение фактора неопределенности 10 в состоянии «защитить» только 60 % населения, при этом группа лиц с хроническими заболеваниями не учитывается вовсе [6–8].

Актуальной проблемой остается тот факт, что полученные результаты не всегда можно экстраполировать на человека, так как исследования проводят обычно на здоровых животных, в то время как человек может получать потенциально нефротоксичные препараты, используемые для лечения имеющихся у него заболеваний, которые могут существенно изменять как прямую, так и косвенную реакцию организма на химическое воздействие [9–12].

Экспериментальные модели патологии достаточно давно используются для оценки фармакологических свойств лекарственных препаратов [13–15], для исследования влияния некоторых видов пищевых продуктов на развитие патологии [16–18].

Таким образом, неучтенность груза заболеваний в популяции, с одной стороны, снижает надежность оценок риска здоровью и гигиенических нормативов химических веществ. В то время как введение слишком высоких коэффициентов запаса, с другой стороны, приводит к высокой неопределенности при разработке гигиенических нормативов.

Принимая во внимание вышеизложенное, разработка новых методологических подходов и экспериментальных моделей патологии, учитывающих данные о механизмах действия и основных органах-мишенях для оценки рисков воздействия химических веществ на здоровье чувствительных групп населения, представляется актуальной задачей.

**Цель работы** — научно обосновать и разработать экспериментальную модель гентамициновой нефропатии для оценки рисков здоровью при воздействии химических веществ на чувствительные группы населения на примере растворов с различными уровнями бария и минерализации в хроническом эксперименте.

**Материалы и методы.** Исследования для обоснования экспериментальной модели гентамициновой нефропатии в рамках настоящей работы проводили на примере растворов с различными уровнями бария и минерализации в хроническом эксперименте. Критериями выбора данных модельных веществ были: 1) повсеместное их присутствие в питьевой воде на территории республики вследствие природных особенностей формирования подземных водоносных горизонтов; 2) почки (выделительная система) являются органом-мишенью для используемых веществ, биологическое действие которых доказано в многочисленных экспериментах и учитывалось при установлении международных и национальных гигиенических нормативов; 3) неинфекционная патология органа-мишени широко распространена в популяции.

Для разработки модели патологии — нефропатии предварительно внутрибрюшинно вводили гентамицин в течение 10 дней в дозе 70 мг/кг/день лабораторным животным, которые были сформированы в 5 групп по 10 крыс в каждой. После развития нефропатии одна группа получала дистиллированную воду, а остальные — растворы бария в концентрациях 1,3 и 70 мг/л и минерализацией 1500 и 10 000 мг/л в режиме свободного выпаивания.

Для оценки воздействия и обоснования модели сформировали 5 групп по 10 самцов белых крыс в каждой. Контрольная группа получала дистиллированную воду в свободном питьевом режиме в неограниченном количестве. Остальные четыре группы — растворы бария в концентрациях 1,3 и 70 мг/л, минерализацией 1500 и 10 000 мг/л. Концентрации тестируемых модельных веществ выбраны на основе анализа гигиенических нормативов и токсикометрических параметров, положенных в основу нормирования изучаемых веществ на национальном и международном уровнях (концентрации, потенциально оказывающие и не оказывающие биологического действия на организм лабораторных животных).

В исследовании использовали самцов рандомбредных белых крыс, поставленных виварием государственного предприятия «НПЦГ», после двухнедельного карантинного содержания. Для экспериментов были выбраны активные животные, хорошо поедающие корм, с гладким и блестящим шерстным покровом, нормальной окраской видимых слизистых оболочек, которых содержали на стандартном рационе вивария.

Исследуемые концентрации бария (Ba) готовили путем разведения порошка 2-водного бария хлорида производства ЗАО «ВЕКТОН», Россия (ГОСТ 4108–72) с дистиллированной водой в необходимых пропорциях. В соответствии с коэффициентами разведения с водой смешивали минеральную добавку «Северянка» (ООО «Эко-Проект», Россия) для получения нужных концентраций минерализации (М) воды.

На протяжении всего 6-месячного хронического эксперимента каждую неделю животных взвешивали и ежедневно оценивали уровень водопотребления, клинические проявления интоксикации и гибель.

Для определения развития гипертензии у крыс до начала и по окончании эксперимента измеряли систолическое (далее — АДс) и диастолическое артериальное давление (далее — АДд), частоту

сердечных сокращений (далее — ЧСС) с помощью системы неинвазивного измерения кровяного давления грызунов «Систола» и платформы «Флогистон» производства ООО «Нейроботикс», Россия.

При аутопсии после одномоментной декапитации белых крыс определяли относительные коэффициенты массы (далее — ОКМ) внутренних органов. Для изучения морфофункционального состояния организма экспериментальных животных оценивали:

— биохимические показатели сыворотки крови (мочевина, лактатдегидрогеназа (далее — ЛДГ), холестерин, гамма-глутамилтранспептидаза (далее — ГГТ), аспартатаминотрансфераза (далее — АСТ), аланинаминотрансфераза (далее — АЛТ), альбумин, креатинин, общий билирубин и белок,  $\alpha$ -амилаза, глюкоза, мочевая кислота, липопротеины низкой (далее — ЛПНП) и высокой плотности, фосфор, железо и магний) и показатели мочевыделительной системы с помощью автоматического биохимического анализатора Ascent 200, Польша;

— морфофункциональный состав периферической крови методом проточной цитометрии с использованием гематологического анализатора Mythic18, Швейцария;

— морфологическое строение внутренних органов лабораторных животных с применением общепринятых методов.

Обращение с лабораторными животными соответствовало этическим принципам надлежащей лабораторной практики [19] и международным требованиям [20].

Полученные в опытах данные подвергали статистической обработке параметрического («t» критерий Стьюдента) анализа с использованием компьютерных программ STATISTICA 10, MS Excel и представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ( $P_{25}$ – $P_{75}$ ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят  $p < 0,05$ .

Исследование выполнено в рамках гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М20–071.

**Результаты и их обсуждение.** О развитии модельной патологии — хронической нефропатии свидетельствуют функциональные изменения у контрольных лабораторных животных в виде снижения концентрации в крови фосфора в 13,5 % ( $p < 0,001$ ), ЛПНП в 1,9 раза ( $p < 0,001$ ), общего белка на 16,9 % ( $p < 0,01$ ), альбумина на 18,1 % ( $p < 0,003$ ), мочевины в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), а также статистически значимого увеличения мочевой кислоты на 29,8 % ( $p < 0,04$ ), креатинина на 25,4 % ( $p < 0,001$ ), глюкозы на 22,9 % ( $p < 0,001$ ), АСТ и АЛТ на 13,6 % ( $p < 0,001$ ) и 43,9 % ( $p < 0,007$ ) соответственно относительно контрольных белых крыс, не получавших гентамицин. Со стороны функционального состояния мочевыделительной системы лабораторных животных на развитие хронической гентамициновой нефропатии указывают снижение суточного диуреза на 19,1 % ( $p < 0,004$ ), разнонаправленные сдвиги белкового и минерального обмена в виде повышенной экскреции общего белка в 1,2 раза ( $p < 0,008$ ), снижение концентрации фосфора в 2,3 раза, магния в 2,6 раза, мочевины и креатинина в 1,4 и 1,3 раза в моче соответственно при  $p < 0,001$  по сравнению с контрольными белыми крысами. При сравнении лейкоцитарных формул контрольных лабораторных животных, получавших гентамицин, с контрольными белыми крысами выявлен лейкоцитоз, который проявлялся повышением лейкоцитов на 12,1 % ( $p < 0,01$ ), нейтрофилов на 20,0 % ( $p < 0,01$ ), моноцитов в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), эозинофилов на 29,3 % ( $p < 0,004$ ) и базофилов в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ). Анализ ОКМ внутренних органов через 6 месяцев после введения гентамицина показал увеличение массы печени на 5,3 % ( $p < 0,02$ ) и желудка на 16,4 % ( $p < 0,001$ ), снижение ОКМ почек на 6,8 % ( $p < 0,03$ ); также установлены слабовыраженная дистрофия печени и почек, признаки пиелита на фоне поражения клубочков и признаки гепатита, без патологических изменений в сердце и желудке.

На протяжении хронического эксперимента у белых крыс не наблюдалось существенных изменений в общем состоянии. Объем водопотребления всех экспериментальных групп оставался на уровне контрольных значений. При пересчете на массу тела ежедневная доза для лабораторных животных, получавших растворы бария в концентрациях 1,3 и 70 мг/л, составила 0,05 и 2,7 мг/кг соответственно (таблица 1).

Таблица 1. — Доза и водопотребление белых крыс и крыс с нефропатией при воздействии растворов с различными уровнями минерализации и бария в хроническом эксперименте, Me ( $P_{25}$ – $P_{75}$ )

Группы сравнения		Показатели, единицы измерения	
животные	уровень воздействия, мг/л	водопотребление, мл	доза, мг/кг в день
Белые крысы	Контроль	84,6 (71,4–97,8)	—
	Ва 1,3	84,8 (71,6–98,0)	0,0500 (0,0496–0,0504)
	Ва 70	84,7 (71,5–97,9)	2,7020 (2,6770–2,7227)

Группы сравнения		Показатели, единицы измерения	
животные	уровень воздействия, мг/л	водопотребление, мл	доза, мг/кг в день
Белые крысы	М 1500	84,6 (71,4–97,8)	—
	М 10 000	85,0 (71,8–98,2)	—
Белые крысы с нефропатией	Контроль	85,2 (71,9–98,3)	—
	Ва 1,3	85,0 (71,7–98,0)	0,0501 (0,0483–0,0508)
	Ва 70	85,3 (72,0–98,3)	2,7090 (2,5666–2,7480)
	М 1500	91,6 (72,8–103,5)	—
	М 10 000	84,5 (78,1–97,1)	—

При изучении функциональных показателей лабораторных животных установлены статистически значимые нарушения ряда систем и органов. Результаты измерений артериального давления показали, что поступление бария в концентрации 70 мг/л в организм белых крыс способствует повышению АДс на 5,5 % ( $p < 0,003$ ) и АДд — 9,4 % ( $p < 0,009$ ), а также на 9,7 % ( $p < 0,001$ ) и 9,3 % ( $p < 0,005$ ) у белых крыс с нефропатией соответственно. В то же время ЧСС во всех опытных группах оставалась без изменений (таблица 2).

Таблица 2. — Артериальное давление и ЧСС белых крыс и крыс с нефропатией при воздействии растворов бария в хроническом эксперименте, Ме ( $P_{25}$ – $P_{75}$ )

Группы сравнения		Показатели, единицы измерения		
животные	уровень воздействия, мг/л	АДс, мм рт. ст.	АДд, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин
Белые крысы	Контроль	127 (119–130)	106 (100–108)	412 (406–423)
	Ва 1,3	125 (120–130)	105 (100–108)	414 (408–421)
	Ва 70	134 (130–140)*	116 (109–119)*	415 (408–420)
Белые крысы с нефропатией	Контроль	124 (120–129)	107 (105–109)	420 (417–423)
	Ва 1,3	123 (120–132)	107 (105–108)	424 (414–429)
	Ва 70	136 (131–142)**	117 (108–119)**	425 (418–428)
* статистически значимые различия с контролем белых крыс при $p < 0,009$ ; ** статистически значимые различия с контролем белых крыс с нефропатией при $p < 0,005$ .				

Хроническая экспозиция барием в концентрации 70 мг/л инициировала статистически значимое увеличение массы тела белых крыс и крыс с нефропатией на 2,8 и 6,1 % соответственно на фоне отсутствия изменений прироста массы тела остальных опытных групп по сравнению с контрольными (таблица 3).

Таблица 3. — Масса тела белых крыс и крыс с нефропатией при воздействии растворов с различными уровнями минерализации и бария в хроническом эксперименте, Ме ( $P_{25}$ – $P_{75}$ )

Группы сравнения		Масса тела животных, кг <sup>-1</sup>	
животные	уровень воздействия, мг/л	исходная	6 месяцев
Белые крысы	Контроль	155 (148–160)	321 (300–318)
	Ва 1,3	151 (150–168)	307 (294–317)
	Ва 70	150 (150–162)	330 (324–335)*
	М 1500	150 (150–160)	301 (248–330)
	М 10 000	152 (144–158)	307 (286–330)
Белые крысы с нефропатией	Контроль	150 (144–162)	312 (305–318)
	Ва 1,3	150 (140–163)	321 (317–328)
	Ва 70	150 (143–152)	331 (312–340)**
	М 1500	151 (140–160)	325 (306–337)
	М 10 000	151 (148–154)	307 (288–330)
* статистически значимые различия с контролем белых крыс при $p < 0,02$ ; ** статистически значимые различия с контролем белых крыс с нефропатией при $p < 0,04$ .			

Экспозиция животных с почечной недостаточностью и без патологии почек барием в концентрации 70 мг/л способствовала развитию лейкоцитоза, который выражался в увеличении лейкоцитов и нейтрофилов на 19,9 и 32,0 % ( $p < 0,003$ ) по сравнению с контролем на 14,6 и 16,7 % ( $p < 0,01$ ) соответственно относительно контрольной группы с нефропатией. При получении животными 70 мг/л бария выявлена тромбоцитопения в виде снижения тромбоцитов на 10,9 % ( $p < 0,006$ ), средней концентрации на 3,6 % ( $p < 0,001$ ) и содержания на 7,2 % ( $p < 0,001$ ) гемоглобина в эритроцитах, что определило понижение его в крови опытных крыс на 4,2 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольными животными с нефропатией. Также статистически значимо выявлен лейкоцитоз у крыс с нарушенной функцией почек, получавших растворы с минерализацией 10 000 мг/л (таблица 4).

Со стороны биохимических показателей крови при экспозиции барием в концентрации 70 мг/л лабораторных животных выявлено снижение содержания общего белка на 20,7 % ( $p < 0,004$ ) и увеличение АСТ на 21,4 % ( $p < 0,001$ ). Воздействие на белых крыс раствора с минерализацией 10 000 мг/л инициировало уменьшение концентрации мочевины в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.

Токсическое действие бария на животных с нефропатией проявлялось более выраженным снижением общего белка на 12,5 % ( $p < 0,006$ ), АЛТ и глюкозы на 21,1 и 9,3 % соответственно, повышением концентрации креатинина на 5,0 % при  $p < 0,001$ . Изменения в сыворотке крови при экспозиции лабораторных животных с модельной патологией растворами с минерализацией 10 000 мг/л проявлялись нарушением минерального обмена в виде статистически значимого снижения содержания фосфора и магния на 19,7 и 12,5 % соответственно, а также мочевой кислоты в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой белых крыс, получавших гентамицин (таблица 5).

Хроническое воздействие бария в концентрации 70 мг/л инициировало развитие признаков протеинурии, которые были более выражены при воздействии на животных с нефропатией, а также у крыс установлено снижение содержания в моче мочевины и креатинина в 1,3 и 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

При экспозиции белых крыс растворами с минерализацией 1500 мг/л изменения со стороны показателей функционального состояния почек отсутствовали. Растворы с минерализацией 10 000 мг/л способствовали развитию функциональных нарушений мочевыделительной системы в виде статистически значимого снижения в моче содержания фосфора и магния на 42,4 и 35,7 % соответственно и повышенной экскреции мочевины, которые усиливались у лабораторных животных с хронической нефропатией. Обращает внимание снижение выведения  $\alpha$ -амилазы на 19,4 % ( $p < 0,01$ ) с мочой по сравнению с контрольными белыми крысами с патологией почек (таблица 6).

Масса сердца статистически значимо увеличивалась при воздействии на белых крыс как с нефропатией, так и без патологии почек растворов с минерализацией 10 000 мг/л и бария в концентрации 70 мг/л. Также барий в концентрации 70 мг/л способствовал снижению ОКМ печени и желудка на 6,8 % ( $p < 0,04$ ) и 21,2 % ( $p < 0,001$ ) соответственно у животных с нефропатией, а минерализация 10 000 мг/л — снижению массы желудка на 20,0 % при  $p < 0,001$  (таблица 7).

Указанные изменения относительных коэффициентов масс, а также функциональные нарушения внутренних органов опытных животных подтверждаются морфологическими исследованиями. Так, в условиях хронической экспозиции барием в концентрации 70 мг/л в органах белых крыс наблюдались очагово-диффузные слабовыраженные дистрофические изменения миокарда, признаки миокардита, очаговый хронический гепатит со слабовыраженной дистрофией гепатоцитов ( $1/3$  части от периферии долек), пиелит и умеренно выраженные дистрофические и некробиотические изменения эпителия проксимальных канальцев почек, хронический слабовыраженный неактивный гастрит с атрофией. После воздействия растворов с минерализацией 10 000 мг/л в органах опытных животных отмечены признаки повреждения почек, сердца и печени (очагово-диффузные дистрофические изменения миокарда и миокардит, очаговый хронический гепатит с дистрофией гепатоцитов  $2/3$  части периферии долек, пиелит и очаговые дистрофические изменения эпителия проксимальных канальцев почек, хронический слабовыраженный активный атрофически-гиперпластический гастрит).

При экспозиции барием в концентрации 1,3 мг/л в органах белых крыс, получавших гентамицин, выявлены слабовыраженные нарушения в виде дистрофии гепатоцитов и признаков гепатита, изменений в почках в сочетании с пиелитом. Токсическое действие на сердце и желудок не установлено. После воздействия бария в концентрации 70 мг/л выявлены: умеренно выраженная дистрофия гепатоцитов, гепатит, поражение сердечной мышцы с развитием миокардита и выраженные изменения в почках. В желудке наблюдался хронический активный гастрит с признаками гиперплазии и атрофии эпителия желез. Минерализация 1 500 мг/л в органах опытных животных с нефропатией

Таблица 4. — Морфофункциональные показатели крови белых крыс и крыс с нефропатией при воздействии растворов с различными уровнями минерализации и бария в хроническом эксперименте, Ме ( $P_{25} - P_{75}$ )

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровень воздействия, мг/л									
	белые крысы					белые крысы с нефропатией				
	контроль	Ва 1,3	Ва 70	М 1500	М 10000	контроль	Ва 1,3	Ва 70	М 1500	М 10000
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	14,1 (13,2–14,3)	15,4 (15,1–16,2)	16,9 (16,5–18,3)*	14,0 (13,1–14,2)	14,0 (12,5–14,7)	15,8 (15,0–16,3)*	16,4 (15,4–16,6)	18,1 (17,8–18,4)**	15,7 (14,4–15,9)	17,3 (16,9–18,4)**
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	2,5 (2,3–2,8)	2,8 (2,4–3,1)	3,3 (3,0–3,5)*	2,6 (1,9–3,3)	2,6 (1,9–3,1)	3,0 (2,8–3,1)*	2,9 (2,5–3,6)	3,5 (3,3–3,7)**	3,0 (2,6–3,2)	2,8 (2,1–3,2)
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	9,2 (9,0–9,6)	8,9 (8,3–9,4)	9,3 (8,4–9,8)	8,9 (8,4–9,3)	8,9 (8,7–10,6)	9,1 (8,9–9,5)	9,0 (8,6–9,4)	9,2 (9,0–9,7)	9,0 (7,9–9,7)	9,2 (8,2–9,6)
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,9 (0,9–1,1)	1,0 (0,8–1,1)	1,0 (0,8–1,1)	0,8 (0,6–1,1)	1,0 (0,9–1,1)	2,0 (2,0–2,1)*	1,9 (1,7–2,0)	2,0 (1,9–2,1)	1,9 (1,6–2,5)	2,1 (1,8–2,5)
Эозинофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,82 (0,69–0,95)	0,94 (0,86–1,01)	0,87 (0,81–0,89)	0,92 (0,72–1,19)	0,79 (0,68–1,15)	1,06 (0,99–1,12)*	1,06 (0,81–1,43)	1,03 (0,98–1,11)	0,98 (0,66–1,21)	1,04 (0,95–1,18)
Базофилы, $\times 10^9$ кл/л	0,16 (0,10–0,19)	0,19 (0,10–0,22)	0,19 (0,13–0,21)	0,15 (0,08–0,19)	0,16 (0,13–0,18)	0,23 (0,16–0,25)*	0,24 (0,22–0,25)	0,24 (0,19–0,25)	0,29 (0,15–0,32)	0,24 (0,20–0,32)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	8,1 (8,0–8,3)	8,3 (8,0–8,5)	8,3 (8,1–8,5)	8,7 (8,2–9,9)	8,2 (8,0–8,6)	8,0 (7,9–8,1)	7,8 (7,6–8,1)	8,0 (7,9–8,2)	7,8 (7,5–8,0)	7,8 (7,4–8,3)
Концентрация гемоглобина, г/л	149 (146–153)	149 (147–152)	148 (147–149)	146 (139–149)	153 (143–162)	140 (140–142)	142 (140–144)	134 (130–135)**	143 (142–144)	143 (135–146)
Гематокрит, л/л	0,38 (0,38–0,40)	0,40 (0,39–0,41)	0,39 (0,38–0,39)	0,40 (0,40–0,41)	0,41 (0,38–0,44)	0,38 (0,37–0,38)	0,39 (0,39–0,40)	0,39 (0,38–0,39)	0,38 (0,37–0,38)	0,38 (0,37–0,38)
Средний объем эритроцита, фл	51,3 (50,9–51,4)	51,2 (50,7–51,8)	50,8 (49,9–51,6)	51,8 (50,9–53,9)	51,2 (50,5–51,9)	51,4 (50,5–51,9)	51,6 (51,1–51,9)	51,2 (50,5–51,3)	51,4 (51,1–52,0)	50,9 (50,6–51,4)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	18,1 (17,8–18,5)	18,2 (17,3–18,5)	18,2 (17,2–18,6)	18,4 (18,1–18,9)	18,2 (17,5–19,1)	18,0 (17,8–18,1)	18,1 (17,9–18,2)	16,7 (16,5–17,1)**	18,2 (18,1–18,3)	18,7 (17,6–19,0)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	361 (360–362)	361 (360–366)	359 (357–361)	361 (351–362)	362 (360–362)	362 (360–365)	364 (363–364)	349 (347–350)**	364 (360–365)	365 (360–368)
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	857 (854–931)	874 (854–880)	855 (820–865)	866 (819–902)	827 (803–856)	854 (807–864)	870 (859–902)	761 (745–771)**	848 (807–871)	858 (834–906)
Средний объем тромбоцита, фл	6,1 (6,1–6,2)	6,1 (6,0–6,2)	6,3 (6,1–6,3)	6,2 (6,1–6,4)	6,2 (6,1–6,2)	6,2 (5,9–6,3)	6,1 (5,9–6,2)	6,2 (6,0–6,5)	6,1 (5,8–6,2)	6,1 (6,1–6,6)

\* статистически значимые различия с контролем белых крыс при  $p < 0,01$ ;

\*\* статистически значимые различия с контролем белых крыс с нефропатией при  $p < 0,05$ .

Таблица 5.— Биохимические показатели сывотки крови белых крыс и крыс с нефропатией при воздействии растворов с различными уровнями минерализации и бария в хроническом эксперименте, Ме (Р<sub>25</sub>—Р<sub>75</sub>)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровень воздействия, мг/л									
	белые крысы					белые крысы с нефропатией				
	контроль	Ва 1,3	Ва 70	М 1500	М 10000	контроль	Ва 1,3	Ва 70	М 1500	М 10000
Железо, мкМоль/л	40,7 (35,2-44,4)	41,3 (40,9-42,4)	41,8 (39,8-44,2)	39,5 (32,4-44,1)	42,2 (31,2-52,1)	42,3 (40,1-45,3)	39,3 (37,0-41,8)	40,8 (39,2-43,2)	42,2 (40,9-44,9)	42,8 (38,3-43,4)
Фосфор, мМоль/л	2,52 (2,50-2,61)	2,58 (2,41-2,79)	2,70 (2,12-2,93)	2,64 (2,15-2,68)	2,54 (2,42-2,58)	2,18 (2,15-2,22)*	2,23 (2,18-2,40)	2,24 (2,10-2,42)	2,13 (2,02-2,32)	1,75 (1,64-1,84)**
Магний, мМоль/л	0,33 (0,32-0,34)	0,33 (0,33-0,34)	0,32 (0,32-0,33)	0,33 (0,31-0,36)	0,34 (0,32-0,35)	0,32 (0,32-0,34)	0,32 (0,31-0,33)	0,32 (0,32-0,33)	0,29 (0,28-0,38)	0,28 (0,28-0,29)**
ЛПВП, г/мл	0,57 (0,57-0,58)	0,58 (0,57-0,58)	0,58 (0,57-0,59)	0,57 (0,57-0,58)	0,58 (0,57-0,59)	0,58 (0,58-0,59)	0,58 (0,58-0,59)	0,59 (0,57-0,59)	0,58 (0,57-0,58)	0,58 (0,57-0,58)
ЛПНП, г/мл	10,6 (10,6-10,7)	10,7 (10,6-10,8)	10,8 (10,7-11,0)	10,7 (10,2-11,0)	10,6 (10,1-11,0)	5,5 (5,3-5,7)*	5,6 (5,4-5,7)	5,5 (5,3-5,7)	5,6 (5,4-5,7)	5,7 (5,6-5,8)
Холестерин, мМоль/л	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,2-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)	0,2 (0,1-0,2)
Общий белок, г/л	48,3 (39,9-54,2)	45,3 (35,9-47,0)	38,3 (35,7-38,7)*	43,4 (41,2-53,3)	47,1 (38,2-54,6)	40,1 (39,0-40,3)*	41,1 (38,9-43,5)	35,1 (32,5-38,4)**	40,1 (35,4-44,1)	40,5 (36,4-44,5)
Альбумин, г/л	28,1 (27,0-29,4)	29,5 (27,9-30,0)	30,2 (28,4-32,3)	26,3 (21,6-28,2)	28,7 (23,2-33,2)	23,0 (21,5-26,9)*	23,1 (21,7-25,0)	22,9 (20,1-25,0)	27,0 (23,3-28,3)	22,9 (19,6-24,0)
Мочевина, мМоль/л	32,7 (31,6-33,1)	32,6 (31,9-33,1)	33,2 (32,9-33,4)	31,9 (30,5-33,6)	11,8 (10,9-12,0)*	14,2 (14,1-14,3)*	14,2 (13,8-14,3)	14,2 (13,8-14,3)	14,1 (13,8-14,4)	14,0 (13,9-14,2)
Мочевая кислота, мМоль/л	3021 (3001-3033)	3021 (3000-3029)	3049 (3023-3060)	3031 (3012-3042)	3061 (2987-3068)	3921 (3816-4499)*	3909 (3217-3999)	3904 (3229-3978)	3938 (3910-3997)	1733 (1724-1744)**
Креатинин, мкМоль/л	35,0 (32,0-36,5)	34,2 (33,9-37,3)	33,7 (32,1-35,1)	35,8 (35,1-37,4)	33,6 (30,5-37,5)	43,9 (42,2-44,6)*	44,0 (42,3-45,2)	46,1 (45,6-48,5)**	45,5 (43,3-47,0)	44,9 (42,3-45,7)
ЛДГ, г/мл	1199 (856-1233)	1253 (1220-1324)	1217 (1055-1235)	1293 (1102-1564)	1395 (1264-1708)	1139 (1021-1221)	1229 (1145-1253)	1253 (1229-1296)	1223 (1023-1523)	1214 (1098-1325)
ГГТ, Ед/л	9,7 (9,5-10,1)	9,5 (9,0-9,7)	9,5 (9,2-9,5)	9,6 (9,2-10,3)	10,4 (9,1-10,9)	9,6 (9,4-10,0)	9,7 (9,3-9,8)	9,7 (9,3-9,9)	9,5 (8,9-9,8)	9,1 (8,3-9,6)
АСТ, Ед/л	141,1 (127,6-145,0)	147,4 (133,3-150,1)	171,3 (165,0-185,4)*	152,0 (132,2-161,8)	131,9 (122,3-150,6)	160,3 (142,8-172,3)*	154,9 (141,9-159,9)	156,3 (152,0-167,8)	161,4 (135,6-175,6)	158,2 (140,3-202,9)
АЛТ, Ед/л	84,6 (74,9-87,8)	83,1 (78,4-89,6)	86,8 (80,6-91,1)	85,4 (81,1-92,0)	81,4 (74,7-92,8)	121,8 (112,8-1267)*	121,4 (118,9-130,6)	96,1 (91,2-97,9)**	123,3 (108,6-129,3)	128,8 (120,3-138,3)
α-амилаза, Ед/л	686 (633-729)	712 (628-732)	711 (674-722)	741 (598-789)	746 (698-951)	709 (653-727)	695 (650-710)	705 (615-789)	720 (674-749)	711 (642-807)
Билирубин общий, мкМоль/л	10,1 (9,5-10,6)	9,5 (9,1-9,8)	9,5 (9,1-9,9)	9,1 (7,8-10,6)	10,2 (8,9-12,8)	9,8 (8,5-10,4)	9,7 (7,5-12,0)	9,6 (7,8-12,1)	9,6 (8,1-11,2)	8,8 (7,7-11,7)
Глюкоза, мМоль/л	3,5 (3,3-3,7)	3,7 (3,5-3,9)	3,6 (3,4-3,7)	3,5 (3,1-3,6)	3,8 (3,4-4,3)	4,3 (4,3-4,4)*	4,2 (4,1-4,3)	3,9 (3,8-4,0)**	4,1 (4,0-4,3)	4,1 (3,8-4,5)

\* статистически значимые различия с контролем белых крыс при p < 0,04;

\*\* статистически значимые различия с контролем белых крыс с нефропатией при p < 0,006.

Таблица 6. — Показатели функционального состояния мочевыделительной системы белых крыс и крыс с нефропатией при воздействии растворов с различными уровнями минерализации и бария в хроническом эксперименте, Me (P<sub>25</sub>—P<sub>75</sub>)

Показатели, единицы измерения	Группы сравнения, уровень воздействия, мг/л									
	белые крысы					белые крысы с нефропатией				
	контроль	Ba 1,3	Ba 70	M 1500	M 10000	контроль	Ba 1,3	Ba 70	M 1500	M 10000
Общий белок, г/л	4,5 (4,2–4,7)	4,4 (4,1–5,0)	5,6 (5,4–5,7)*	5,1 (4,1–5,2)	4,4 (4,1–4,9)	5,5 (5,4–5,7)*	5,4 (5,1–5,6)	6,4 (5,9–6,8)**	5,7 (3,9–6,0)	5,6 (4,8–6,5)
Фосфор, мМоль/л	30,2 (19,1–31,2)	30,1 (29,5–34,2)	29,6 (25,2–37,8)	28,8 (21,6–33,5)	17,4 (16,5–18,5)*	12,9 (12,5–14,2)*	14,3 (10,0–18,0)	12,2 (10,2–13,8)	13,0 (9,8–13,8)	8,9 (7,8–10,4)**
Железо, мкМоль/л	23,7 (21,8–23,9)	23,8 (23,1–23,9)	23,8 (23,5–24,3)	23,9 (23,1–24,0)	23,6 (23,4–23,8)	22,6 (19,4–23,3)	21,6 (20,4–22,2)	22,0 (19,3–25,1)	21,6 (19,0–24,6)	22,6 (18,9–27,8)
Магний, мМоль/л	1,43 (1,40–1,51)	1,45 (1,29–1,49)	1,52 (1,24–2,00)	1,42 (1,34–1,55)	0,92 (0,89–1,03)*	0,56 (0,38–0,62)*	0,53 (0,46–0,58)	0,56 (0,43–0,58)	0,54 (0,45–0,57)	0,40 (0,33–0,41)**
Мочевина, мМоль/л	237 (217–276)	272 (243–305)	263 (257–281)	221 (201–305)	289 (280–327)*	174 (167–193)*	199 (172–214)	124 (108–139)**	183 (146–197)	141 (120–157)**
Мочевая кислота, мкМоль/л	3693 (3582–3725)	3779 (3712–4052)	3722 (3635–3769)	3781 (3502–4044)	3634 (3539–3703)	3713 (3616–3790)	3571 (3539–3856)	3695 (3419–3803)	3663 (3645–3805)	3690 (3647–3754)
α-амилаза, Ед/л	1290 (979–1528)	1338 (1256–1509)	1267 (1008–1573)	1274 (1032–1532)	1300 (1018–1512)	1222 (1102–1402)	1285 (1107–1430)	1367 (1033–1490)	1118 (931–1496)	985 (826–1152)**
Креатинин, мкМоль/л	2966 (2880–3021)	2994 (2672–3477)	2990 (2427–3142)	2991 (2737–3258)	2983 (2626–3102)	2372 (2063–2589)*	2428 (2153–2546)	1749 (1386–1801)**	2285 (2212–2684)	1791 (1591–1910)**
Глюкоза, мМоль/л	0,94 (0,90–0,99)	1,00 (0,95–1,04)	0,92 (0,84–1,07)	0,93 (0,82–0,97)	0,90 (0,77–0,99)	0,92 (0,87–0,96)	0,85 (0,80–0,96)	0,90 (0,85–0,92)	0,93 (0,82–0,97)	0,90 (0,77–0,99)
Диурез, л <sup>-3</sup> /сутки	15,7 (13,7–17,2)	15,5 (13,6–15,9)	15,9 (14,6–16,5)	15,8 (15,0–16,5)	15,4 (13,7–16,4)	12,7 (12,3–13,3)*	13,0 (12,7–13,7)	12,7 (12,3–13,2)	12,8 (11,1–13,5)	13,0 (12,2–13,3)
pH, ед. pH	6,6 (6,2–6,8)	6,4 (6,2–6,9)	6,5 (6,2–6,6)	6,5 (6,2–6,6)	6,6 (6,1–7,1)	6,8 (6,5–7,0)	7,0 (6,3–7,4)	7,0 (6,2–7,4)	6,8 (6,3–7,3)	7,1 (6,2–7,3)

\* статистически значимые различия с контролем белых крыс при p < 0,01;

\*\* статистически значимые различия с контролем белых крыс с нефропатией при p < 0,05.

Таблица 7.— Относительные коэффициенты масс внутренних органов белых крыс и крыс с нефропатией при воздействии растворов с различными уровнями минерализации и бария в хроническом эксперименте, Ме (P<sub>25</sub>—P<sub>75</sub>)

Группы сравнения		ОКМ внутренних органов, г/кг <sup>3</sup>			
животные	уровень воздействия, мг/л	печень	почки	сердце	желудок
Белые крысы	Контроль	32,3 (28,6–33,1)	7,4 (7,2–7,6)	3,1 (2,9–3,4)	7,3 (6,7–8,0)
	Ba 1,3	29,3 (28,3–32,1)	7,4 (7,1–7,5)	3,2 (3,1–3,4)	7,2 (6,7–7,8)
	Ba 70	30,3 (26,9–32,2)	7,3 (6,3–7,6)	3,5 (3,3–3,7)*	6,9 (6,4–7,5)
	M 1500	33,0 (31,2–35,4)	7,7 (7,0–8,2)	3,4 (3,0–3,8)	8,3 (6,2–8,9)
	M 10 000	33,6 (31,9–34,4)	7,8 (7,3–8,5)	3,6 (3,4–3,8)*	7,2 (6,8–7,6)
Белые крысы с нефропатией	Контроль	34,0 (32,6–35,5)*	6,9 (6,4–7,4)*	3,2 (2,8–3,4)	8,5 (8,3–8,5)*
	Ba 1,3	33,6 (32,9–34,3)	7,2 (6,7–7,5)	3,2 (3,1–3,3)	8,0 (7,7–8,5)
	Ba 70	31,7 (30,4–33,9)**	6,8 (6,3–7,3)	3,6 (3,4–3,8)**	6,7 (6,4–6,8)**
	M 1500	32,4 (31,5–33,5)	6,7 (6,2–7,1)	3,2 (3,0–3,4)	7,9 (7,8–8,5)
	M 10 000	33,4 (33,1–39,6)	6,4 (6,0–6,7)	3,5 (3,3–3,8)**	6,8 (6,7–7,5)**
* статистически значимые различия с контролем белых крыс при p < 0,02;					
** статистически значимые различия с контролем белых крыс с нефропатией при p < 0,04.					

инициировала слабовыраженную дистрофию гепатоцитов, признаки гепатита, слабовыраженные изменения в почках без токсического поражения сердца и желудка. После экспозиции крыс растворами с минерализацией 10 000 мг/л установлена умеренно выраженная дистрофия гепатоцитов, умеренные проявления поражения сердечной мышцы и почек, признаки развития пиелита, миокардита и гепатита. Наблюдался хронический активный гастрит с гиперплазией и атрофией желез в сочетании с гиперсекрецией эпителия.

**Заключение.** Разработана экспериментальная модель хронической гентамициновой нефропатии для оценки рисков воздействия и гигиенического нормирования химических факторов. О развитии модельной патологии у животных свидетельствуют морфофункциональные нарушения мочевыделительной и гепатобилиарной систем.

Токсическое действие бария при воздействии на лабораторных животных в концентрации 70 мг/л проявлялось развитием лейкоцитоза, нарушением белкового обмена, повышением артериального давления, морфологическими изменениями сердца с увеличением его массы, а также признаками хронического гепатита и гастрита, пиелита, дистрофическими изменениями эпителия проксимальных канальцев почек. Экспозиция белых крыс растворами с минерализацией 10 000 мг/л способствовала нарушению минерального и белкового обмена, развитию слабо выраженных признаков повреждения почек, сердца и печени. Воздействие указанных концентраций бария и минерализации на животных с нефропатией усиливало выраженность их токсического действия, что указывает на применимость разработанной модели. Концентрации 1,3 мг/л бария и 1500 мг/л минерализации в условиях хронического эксперимента на белых крысах могут быть приняты в качестве действующих.

Полученные данные позволяют рекомендовать применение разработанной модели для снижения фактора неопределенности при оценке риска здоровью и гигиенического нормирования химических веществ, мишенью для которых является выделительная система.

## Литература

1. Calabrese, E. J. Uncertainty factors and interindividual variation / E. J. Calabrese // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 1985. — Vol. 5, iss. 2. — P. 190–196.
2. Hattis, D. Human variability in susceptibility to toxic chemicals — a preliminary analysis of pharmacokinetic data from normal volunteers / D. Hattis, L. Erdreich, M. Ballew // Risk Anal. — 1987. — Vol. 7, iss. 4. — P. 415–426.
3. Dourson, M. L. Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment / M. L. Dourson, S. P. Felter, D. Robinson // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 1996. — Vol. 24, iss. 2. — P. 108–120.
4. Dourson, M. Uncertainty factors in noncancer risk assessment / M. Dourson // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 1996. — Vol. 24, iss. 2. — P. 107.

5. Genetic polymorphisms in assessing interindividual variability in delivered dose / L. T. Haber [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2002. — Vol. 35, iss. 2. — P. 177–197.
6. Data derived extrapolation factors for developmental toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate (PFOA) / M. L. Dourson [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2020. — Vol. 110. — Art. 104502.
7. Data derived Extrapolation Factors for developmental toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate (PFOA) / M. L. Dourson [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2019. — Vol. 108. — Art. 104446.
8. Suggestions for Improving the Characterization of Risk from Exposures to Per and Polyfluorinated Alkyl Substances / A. T. Mikkonen [et al.] // Environ. Toxicol. Chem. — 2021. — Vol. 40, iss. 3. — P. 871–886.
9. Bennett, A. G. An historical review of optometric principles and techniques / A. G. Bennett // Ophthalmic Physiol. Opt. — 1986. — Vol. 6, iss. 1. — P. 3–21.
10. Bennett, D. C. Instability and stabilization in melanoma cell differentiation / D. C. Bennett // Curr. Top. Dev. Biol. — 1986. — Vol. 20. — P. 333–344.
11. Научное обоснование гигиенических регламентов содержания пиколинафена в среде обитания человека / В. А. Грынчак, И. И. Ильюкова, С. И. Сычик // Токсикол. вестн. — 2019. — № 6. — С. 50–55.
12. Особенности токсического действия диизононилфталата и его регламентирование в полимерных материалах и изделиях медицинского назначения / В. А. Грынчак, С. И. Сычик // Анализ риска здоровью. — 2020. — № 1. — С. 118–125.
13. Possible involvement of descending serotonergic systems in antinociception by centrally administered elcatonin in mice / H. Nakamoto [et al.] // Biol. Pharm. Bull. — 1999. — Vol. 22, iss. 7. — P. 691–697.
14. Nifedipine and arotinolol in combination for accelerated-malignant hypertension: results of one year follow-up / H. Nakamoto [et al.] // Hypertens. Res. — 1999. — Vol. 22, iss. 2. — P. 75–80.
15. Nakamoto, H. Targeted inactivation of the gene *psaK* encoding a subunit of photosystem I from the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803 / H. Nakamoto, M. Hasegawa // Plant Cell. Physiol. — 1999. — Vol. 40, iss. 1. — P. 9–16.
16. Role of oxidative metabolism on endothelium-dependent vascular relaxation of isolated vessels / M. Cappelli-Bigazzi [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1997. — Vol. 29, iss. 3. — P. 871–879.
17. Effects of high-cholesterol and atherogenic diets on vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats / M. Cappelli-Bigazzi [et al.] // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273, iss. 2. — P. H647–H654.
18. Ceruloplasmin impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta / M. Cappelli-Bigazzi [et al.] // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273, iss. 6. — P. H2843–H2849.
19. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125–2008(02040). — Введ. 01.05.2008. — Минск: РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», 2008. — 40 с.
20. Guide for the care and use of laboratory animals. — Washington, D. C.: Nat. acad. press, 1996. — 154 p.

*Drazdova A. V., Hrynychak V. A., Ryabtseva S. N.<sup>1</sup>*

## **DEVELOPMENT OF AN EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC GENTAMYCIN NEPHROPATHY FOR ASSESSMENT OF HEALTH RISKS WHEN EXPOSED TO CHEMICALS (EXAMPLE OF BARIUM AND TOTAL MINERALIZATION)**

*Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Belarus,*

<sup>1</sup>*State Scientific Institution «Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Belarus*

The aim of the work was to scientifically substantiate and develop an experimental model of gentamicin nephropathy for assessing health risks when exposed to chemicals in sensitive groups of the population. After intraperitoneal administration of gentamicin for 10 days at a dose of 70 mg/kg/day to white rats, the development of model pathology is evidenced by morphofunctional disorders of the urinary and hepatobiliary systems. The toxic effect of barium when exposed to laboratory animals at a concentration of 70 mg/l was manifested by the development of leukocytosis, impaired protein metabolism, arterial hypertension, morphological changes in the heart, as well as signs of hepatitis,

gastritis, pyelitis, dystrophy of the epithelium of the proximal renal tubules. Exposure with solutions of a 10 000 mg/l mineralization contributed to the disruption of mineral and protein metabolism, the development of mild signs of damage to the kidneys, heart and liver. The effect of solutions on animals with nephropathy increased their toxic effect, which indicates the applicability of the developed model in justifying hygienic standards and conducting risk assessment. Concentrations of 1.3 mg/l barium and 1 500 mg/l mineralization can be taken as inactive.

**Keywords:** gentamicin, nephropathy, barium, mineralization, risk assessment, experimental models of pathology.

## References

1. Calabrese E. J. Uncertainty factors and interindividual variation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1985; 5(2): 190–6.
2. Hattis D., Erdreich L., Balley M. Human variability in susceptibility to toxic chemicals — a preliminary analysis of pharmacokinetic data from normal volunteers. *Risk Anal.* 1987; 7(4): 415–26.
3. Dourson M. L., Felter S. P., Robinson D. Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1996; 24(2): 108–20.
4. Dourson M. Uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1996; 24(2): 107.
5. Haber L. T., Maier A., Gentry P. R. et al. Genetic polymorphisms in assessing interindividual variability in delivered dose. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2002; 35(2): 177–97.
6. Dourson M. L., Gadagbui B., Onyema Ch. et al. Data derived extrapolation factors for developmental toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate (PFOA). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2020; 110: 104502.
7. Dourson M. L., Gadagbui B., Onyema Ch. et al. Data derived Extrapolation Factors for developmental toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate (PFOA). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2019; 108: 104446.
8. Mikkonen A. T., Martin J., Dourson M. L. et al. Suggestions for Improving the Characterization of Risk from Exposures to Per and Polyfluorinated Alkyl Substances. *Environ. Toxicol. Chem.* 2021; 40(3): 871–86.
9. Bennett A. G. An historical review of optometric principles and techniques. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 1986; 6(1): 3–21.
10. Bennett D. C. Instability and stabilization in melanoma cell differentiation. *Curr. Top. Dev. Biol.* 1986; 20: 333–44.
11. Hrynchak V. A., Ilyukova I. I., Sychik S. I. Scientific basis of hygienic regulations of picolinaphene content in human environment. *Toksikologicheskii vestnik [Toxicological Review]*. 2019; 6: 50–5. (in Russian)
12. Hrynchak V. A., Sychik S. I. Peculiarities of toxic effects produced by diisononyl phthalate and regulation over it in polymer materials and medical products. *Analiz riska zdorov'yu [Health Risk Analysis]*. 2020; 1: 118–25. (in Russian)
13. Nakamoto H., Soeda Y., Seki T. et al. Possible involvement of descending serotonergic systems in antinociception by centrally administered elcatonin in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 1999; 22(7): 691–7.
14. Nakamoto H., Nemoto H., Sugahara S. et al. Nifedipine and arotinolol in combination for accelerated-malignant hypertension: results of one year follow-up. *Hypertens. Res.* 1999; 22(2): 75–80.
15. Nakamoto H., Hasegawa M. Targeted inactivation of the gene *psaK* encoding a subunit of photosystem I from the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803. *Plant. Cell. Physiol.* 1999; 40(1): 9–16.
16. Cappelli-Bigazzi M., Battaglia C., Pannain S. et al. Role of oxidative metabolism on endothelium-dependent vascular relaxation of isolated vessels. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1997; 29(3): 871–9.
17. Cappelli-Bigazzi M., Rubattu S., Battaglia C. et al. Effects of high-cholesterol and atherogenic diets on vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 1997; 273(2): H647–54.
18. Cappelli-Bigazzi M., Ambrosio G., Musci G. et al. Ceruloplasmin impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Am. J. Physiol.* 1997; 273(6): H2843–9.
19. Good laboratory practice: TKP 125–2008(02040). Minsk: RUP «Centr ekspertiz i ispytaniy v zdravooohranenii»; 2008. (in Russian)
20. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, D.C.: Nat. acad. Press; 1996.

e-mail для переписки: drozdovaev@mail.ru

Поступила 05.11.2021