

© В.В.Лампатов, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, 2003
УДК [611.61:577.15].001.5

В.В. Лампатов, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев

ВЛИЯНИЕ ИНДУКТОРА МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ СМЕШАННОГО ТИПА НА СЕКРЕЦИЮ ОМНИПАКА В ПОЧКАХ КРЫС

V.V. Lampatov, V.M. Bryukhanov, Ya.F. Zverev

EFFECTS OF THE MIXED TYPE INDUCTOR OF MICROSOMAL ENZYMES ON THE OMNIPAQUE SECRETION IN RAT KIDNEYS

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

В опытах на крысах исследовали влияние метаклорбензгидрилмочевины на секреторный почечный транспорт омнипака (Тмо). Показано, что индуктор смешанного типа существенно снижает максимальную секрецию рентгеноконтрастного вещества. Наблюдавшийся почечный эффект, возможно, связан с усилением метаболизма омнипака в печени, образовавшиеся гидрофильные метаболиты которого хуже секретируются почечными канальцами.

Ключевые слова: омнипак, метаклорбензгидрилмочевина, почки, секреторный транспорт.

ABSTRACT

The influence of metachlorobenzhydrylurea on the renal secretion of omnipaque was investigated in rats. It was shown that the mixed type inductor significantly decreased the maximal secretion of X-ray contrast substance. The observed renal effect appeared to be connected with the activated opaque metabolism in the liver. Formed hydrophilic metabolites of this substance were worse secreted by the renal tubules.

Key words: Omnipaque, metachlorobenzhydrylurea, hepatic metabolism, renal secretion.

ВВЕДЕНИЕ

В детоксикации организма и поддержании его химического гомеостаза существенная роль принадлежит печени. Микросомальные ферменты гепатоцитов, и в частности цитохром Р-450, осуществляют метаболизм ксенобиотиков, защищая таким образом организм от химической агрессии последних.

Предполагается, что метаболиты чужеродных веществ после прохождения через печень, становясь более гидрофильными, легче удаляются почками. Однако это утверждение нельзя считать бесспорным, поскольку наряду с клубочковой фильтрацией наиболее эффективным путем удаления ксенобиотиков является почечная секреция, а гидрофильные соединения секретируются с трудом [2].

Ранее в нашей лаборатории было показано, что фенобарбитал и 3-метилхолантрен, мощные индукторы различных изоформ цитохрома Р-450, снижают секрецию омнипака у крыс [4].

Синтезированный в проблемной лаборатории Томского университета новый индуктор смешанного типа метаклорбензгидрилмочевина (метаклор-БГМ), по данным Р.Р. Ахмеджанова, выраженно стимулирует как изоформу 2В1/2В2 (фенобарбиталовый тип), так и изоформу 1А1/1А2

(3-метилхолантреновый тип) цитохрома Р-450. В то же время упомянутый индуктор оказывает слабое стимулирующее влияние на ферменты второй фазы биотрансформации [1].

Целью настоящей работы явилось изучение секреторного почечного транспорта омнипака в условиях индукции микросомальных ферментов метаклорбензгидрилмочевинной. Актуальность данного исследования заключается в том, что появляется возможность оценить почечный транспорт рентгеноконтрастного вещества в условиях, когда микросомальные ферменты подвергаются воздействию индуктора, сочетающего свойства фенобарбитала и 3-метилхолантрена. Вместе с тем полученные результаты дали возможность предположить, какими изоформами цитохрома осуществляется возможный метаболизм омнипака в печени. Следует учитывать и то, что индукторы смешанного типа, как правило, являются продуктами интенсивно развивающейся промышленности, которые находятся в окружающей человека атмосфере. Это тем более важно, поскольку рентгенологические исследования чаще всего проводятся на фоне повышенной активности микросомальных ферментов, являющейся следствием воздействия на человека продуктов окружающей среды.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в условиях острого опыта на беспородных крысах обоего пола массой 180 – 220 г. В первой (контрольной) группе, включавшей 8 крыс, определяли почечный транспорт омнипака следующим образом. Под нембуталовым наркозом крыс катетеризировали и со скоростью 0,1 мл/мин начинали внутривенную инфузию физиологического раствора, содержащего омнипак и инулин, оба в концентрации 1%. Для насыщения транспортной системы инфузию продолжали 40 – 50 мин, после чего каждые 10 минут собирали мочу. Забор крови осуществляли из хвостовой вены через 20-минутные интервалы времени.

Во второй серии экспериментов восьми животным на протяжении трех дней внутрь зондом вводили метахлор-БГМ в дозе 100 мг/кг/день. По окончании введения индуктора делали двухдневный перерыв и на третий день ставили опыт с определением почечного транспорта омнипака, как это описано выше.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по инулину, определяя его в моче и плазме резорциновым методом [3]. Рентгеноконтрастное средство омнипак определяли йодометрическим методом. Результаты обрабатывали с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из таблицы видно, что в условиях постоянной инфузии концентрация омнипака в плазме контрольных животных колебалась в пределах 20 мг%, что в условиях относительно стабильной скорости фильтрации определяло величину фильтрационного заряда на уровне $0,26 \pm 0,01$ мкмоль/мин. Экскреция с мочой омнипака при этом составила $0,73 \pm 0,02$ мкмоль/мин, что дало возможность рассчитать величину его канальцевого секреторного транспорта. Показатель почечной секреции омнипака практически оставался неизменным, несмотря на некоторые колебания его фильтрационной и экскреторной фракций, что позволяет говорить о достижении максимального секреторного транспорта на уровне $0,47 \pm 0,01$ мкмоль/мин.

Применение мета-хлор-бензгидрилмочевины вызвало достоверное снижение максимального транспорта до $0,39 \pm 0,02$ мкмоль/мин. При этом не отмечалось сколько нибудь значимых изменений диуреза в сравнении с интактными животными. Скорость клубочковой фильтрации и плазменная концентрация омнипака также оставались стабильными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что метахлорбензгидрилмочевина существенно снижает секреторный транспорт омнипака. Эти данные согласуются с ранее полученными, в которых другие индукторы (фенобарбитал и 3-метилхолантрен) достоверно снижали максимальный транспорт омнипака.

Давно известно, что повышение под влиянием индукторов активности микросомальных ферментов приводит к усилению метаболизма попавших в организм веществ. В результате происходят существенные изменения структуры вещества, чаще всего обусловленные присоединением остатков глюкуроновой кислоты. Образованный конъюгат становится более гидрофильным. Важно отметить, что для рентгеноконтрастных веществ образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой является наиболее вероятным путем метаболизма [5].

Глюкурониды, как известно, являются более гидрофильными соединениями, чем исходное вещество, попадающее в печень, а значит, труднее секреторируются почечными канальцами, так как выход секреторируемых веществ из клетки в просвет канальца через апикальную мембрану у млекопитающих является пассивным процессом.

По всей вероятности, в наших опытах снижение максимального канальцевого транспорта омнипака было следствием его метаболизма в печени под действием метахлорбензгидрилмочевины с образованием гидрофильных глюкуронидов, почечная секреция которых существенно затруднена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Примененный нами индуктор смешанного типа снижал секреторный транспорт омнипака. Полу-

Влияние метахлорбензгидрилмочевины на почечный транспорт омнипака у крыс

Вид действия	Показатели						
	диурез мл/мин	СКФ мл/мин	P мг%	U мг%	Po мкмоль/мин	Uo мкмоль/мин	Tmo мкмоль/мин
Контроль (n = 8)	$0,11 \pm 0,01$	$1,13 \pm 0,01$	$19,9 \pm 1,53$	$574,4 \pm 18,5$	$0,26 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,01$
Мета-хлор- БГМ (n = 8)	$0,099 \pm 0,0005$ P < 0,5	$1,16 \pm 0,048$ P < 0,5	$22,3 \pm 2,86$ P < 0,5	$623,5 \pm 30,5$ P < 0,5	$0,33 \pm 0,02^*$ P < 0,5	$0,72 \pm 0,03$ P < 0,5	$0,39 \pm 0,02^*$ P < 0,5

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, P – концентрация омнипака в плазме, Tmo – максимальная секреция омнипака, U – концентрация омнипака в моче, Uo – экскретируемая фракция омнипака, Po – фильтрационная фракция омнипака. Звездочками помечены достоверные отличия.

ченные данные, вероятно, можно объяснить тем, что биотрансформация этого рентгеноконтрастного вещества осуществляется изоформами цитохрома, которые выражено стимулируются метаклор-БГМ, а именно Р-450 2В1/2В2 и Р-450 1А1/1А2. Однако несмотря на существенное снижение максимального транспорта, этот показатель несколько выше полученного нами ранее в опытах с фенобарбиталом [4]. Вероятно, это обусловлено тем, что омнипак метаболизируется не только с участием цитохрома, но и с участием ферментов 2-й фазы, которые выполняют основную роль в образовании конъюгатов с глюкуроновой кислотой. А метаклор-БГМ оказывает слабое влияние на ферменты 2-й фазы метаболизма. Вместе с тем полученное снижение секреторного транспорта омнипака на фоне индукции свидетельствует о том, что образовавшиеся в печени конъюгаты омнипака, в силу своей большей гидрофильности, труднее секреторируются почечными канальцами.

Таким образом, в процессе удаления чужеродных веществ из организма прослеживается вероятная связь почек и печени. Попавшие в организм субстраты, являясь для него чужеродными, неизбежно метаболизируются в печени, причем в условиях индукции метаболизм ксенобиотиков повышается. Образовавшиеся метаболиты чаще всего являются гидрофильными. Учитывая, что

проникновение таких веществ через апикальную мембрану в просвет почечного канальца на последнем этапе секреции затруднено, можно предположить, что это приводит к снижению секреторного транспорта и возрастанию содержания вещества в плазме крови и в почечной ткани. Данное обстоятельство следует иметь в виду при применении рентгеноконтрастных средств, учитывая, что рентгенологические исследования часто проводятся лицам с измененной активностью микросомальных ферментов. Последнее обстоятельство способно изменять кинетику контрастных средств и может обусловить развитие побочных эффектов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ахмеджанов Р.Р. Средства регуляции ферментативных систем детоксикации среди ациклических и гетероциклических азотсодержащих соединений. – Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. – Томск, 2001. – 43 с.
2. Берхин Е.Б. Секреция органических веществ в почке. – Л.: Наука, 1979. – 156 с.
3. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул, 1972. – 199 с.
4. Лампатов В.В. Влияние фенобарбитала на секрецию омнипака в почках крыс // Нефрология. – 2001. Т. 5, № 3. – С. 105.
5. Jacobsen P.B., Larsen A., Konarboland R., Skotland T. Biotransformation of nonionic X-Ray contrast agents in vivo and in vitro // Drug Metab. Dispos. – 1999. Vol.10. – P.1205-1213.

Поступила в редакцию 11.02.2002 г.