

© В.В. Лампатов, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, 2002
УДК [616.61-073.916:611.61]-08.779.931.001.5

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

ВЛИЯНИЕ ЛЕВОМИЦЕТИНА НА СЕКРЕТОРНЫЙ ТРАНСПОРТ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПОЧКАХ КРЫС

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

EFFECTS OF LEVOMYCETIN ON SECRETORY TRANSPORT OF X-RAY CONTRAST AGENTS IN RAT KIDNEYS

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

РЕФЕРАТ

В опытах на крысах исследовали влияние левомицетина на максимальный секреторный почечный транспорт кардиотраста, верографина и омнипака. Показано, что левомицетин не изменяет максимальную секрецию кардиотраста, тогда как этот показатель для верографина и омнипака увеличивался. Наблюдаемый эффект, возможно, связан с конкуренцией верографина и омнипака с левомицетином за общую систему метаболизма в печени. В результате этого, вероятно, уменьшалось образование гидрофильных метаболитов, хуже секретирующихся почечными канальцами.

Ключевые слова: левомицетин, рентгеноконтрастные средства, печеночный метаболизм, почечная секреция.

ABSTRACT

Effects of levomycetin on the maximum secretory renal transport of cardiostast, verografin and omnipac were investigated in experiments in rats. It was shown that Levomycetin failed to change the maximum secretion of cardiostast while this index for verografin and omnipac increased. The effect observed seems to be associated with the competition of verografin and omnipac with levomycetin for their common system of metabolism in the liver. As a result, the formation of hydrophilic metabolites which were worse secreted by renal tubules appeared to be decreased.

Key words: levomycetin, X-ray contrast agents, renal metabolism, renal secretion.

ВВЕДЕНИЕ

В обеспечении процессов детоксикации и поддержании химического гомеостаза существенная роль принадлежит печени и почкам. Микросомальные ферменты печени, в частности цитохром р-450 и глюкуронилтрансфераза, активно метаболизируют основную массу чужеродных веществ, защищая таким образом организм от химического воздействия последних. Метаболиты ксенобиотиков после прохождения через печень становятся более гидрофильными, что, возможно, создает определенные трудности для пассивного переноса через апикальную мембрану в процессе их выделения из организма путем почечной секреции.

Немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что некоторые рентгеноконтрастные средства метаболизируются в печени с образованием глюкуронидов, которые являются высокогидрофильными соединениями [6].

Ранее в нашей лаборатории было показано, что ионные и неионные рентгеноконтрастные средства хуже секретируются в почках, чем кардиотраст, что, как мы предполагаем, может

быть связано с образованием в печени их глюкуронидов, которые с трудом проникают через биологические мембраны [5].

Целью настоящей работы явилось изучение секреторного почечного транспорта кардиотраста, верографина и омнипака в условиях совместного применения с левомицетином. Актуальность данного исследования заключается в том, что часто применяемый в терапии левомицетин метаболизируется в печени только путем образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой, что обеспечивает его конкуренцию с веществами, метаболизирующимися аналогичным путем. Поскольку в клинике рентгенологические исследования проводятся часто на фоне терапии другими лекарственными средствами, некоторые из них, и в частности левомицетин, вполне могут изменить фармакокинетику применяемого рентгеноконтрастного средства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на беспородных крысах обоего пола массой 180-220 г в условиях острого опыта. Животные были разде-

лены на шесть групп. Первые три группы являлись контрольными и служили для определения почечного транспорта кардиотраста, верографина и омнипака в обычных условиях. Крысам оставшихся групп вводили внутрь зондом левомецетин однократно в дозе 50 мг/кг. Через 3 часа после введения левомецетина ставили опыт с определением почечного транспорта кардиотраста, верографина или омнипака. Для этого под нембуталовым наркозом крыс катетеризировали и со скоростью 0,1 мл/мин начинали внутривенную инфузию физиологического раствора, содержащего одно из рентгеноконтрастных средств 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.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по инулину, определяя его в моче и плазме резорциновым методом [2]. Рентгеноконтрастные средства определяли йодометрическим методом. Полученные величины сравнивали с данными крыс, которым левомецетин не вводился. Результаты обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из таблицы, в условиях постоянной инфузии показатели почечной секреции всех рентгеноконтрастных соединений были достаточно стабильны, что позволяет говорить о достижении максимального секреторного транспорта.

Левомецетин не изменял максимального транспорта кардиотраста, хотя индуцировал значимое снижение его концентрации в плазме крови, что, вероятно, можно объяснить усилением скорости клубочковой фильтрации.

В опытах с верографинем левомецетин вызывал достоверное увеличение секреторного транспорта этого контрастного вещества с $0,52 \pm 0,02$ до $0,62 \pm 0,03$ мкмоль/мин, причем данный эффект наблюдался на фоне некоторого снижения показателя клубочковой фильтрации и плазменной концентрации верографина. Похожее влияние левомецетин оказал и на максимальный транспорт омнипака, который возрос более чем на 20%. При этом скорость клубочковой фильтрации и плазменная концентрация омнипака оставались стабильными.

Секреторный почечный транспорт кардиотраста, верографина и омнипака у крыс ($\bar{X} \pm m$)

Вид действия	Показатели											
	кардиотраст				верографин				омнипак			
	диурез мл/мин	Тм мкмоль/мин	СКФ мл/мин	Р мг%	диурез мл/мин	Тм мкмоль/мин	СКФ мл/мин	Р мг%	диурез мл/мин	Тм мкмоль/мин	СКФ мл/мин	Р мг%
Контроль	$0,097 \pm 0,004$	$0,78 \pm 0,035$ (n = 11)	$0,79 \pm 0,026$	$46,1 \pm 4,68$	$0,12 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,02$ (n = 17)	$1,11 \pm 0,07$	$24,3 \pm 3,18$	$0,11 \pm 0,003$	$0,45 \pm 0,015$ (n = 8)	$1,01 \pm 0,043$	$19,31 \pm 1,11$
Левомецетин	$0,09 \pm 0,004$	$0,80 \pm 0,03$ (n = 6)	$1,14 \pm 0,04^*$	$22,5 \pm 1,51^*$	$0,14 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,03^*$ (n = 8)	$0,90 \pm 0,03^*$	$14,1 \pm 1,07^*$	$0,12 \pm 0,01$	$0,55 \pm 0,02^*$	$1,06 \pm 0,05$ (n = 7)	$20,9 \pm 1,63$

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Р – концентрация рентгеноконтрастного вещества в плазме. Тм – максимальная секреция рентгеноконтрастного вещества. В скобках указано количество проведенных опытов. * – достоверные отличия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что левомицетин существенно повышает максимальный транспорт верографина и омнипака, не изменяя данного показателя для кардиотраста.

Общеизвестно, что попавшие в организм субстраты подвергаются биотрансформации в печени. В результате этого чаще всего изменяется первичная структура вещества за счет присоединения остатков глюкуроновой кислоты, с образованием более гидрофильного конъюгата. Для некоторых рентгеноконтрастных соединений образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой является наиболее вероятным путем метаболизма [4].

Глюкурониды, как известно, являются гидрофильными соединениями, а значит они должны труднее секретироваться почечными канальцами, так как выход секретлируемых веществ из клетки через апикальную мембрану в просвет канальца у млекопитающих является пассивным процессом [1].

Не удивительно, что левомицетин, также метаболизирующийся в печени с образованием глюкуронидов, способен конкурировать за этот процесс с другими веществами, подверженными аналогичной биотрансформации [3].

По всей вероятности, в наших исследованиях более высокие показатели максимального транспорта кардиотраста у интактных животных по сравнению с аналогичным показателем для верографина и омнипака следует объяснить более значимым образованием в печени глюкуронидов верографина и омнипака в сравнении с кардиотрастом, что согласуется с вышеприведенными литературными данными. Результаты опытов с введением левомицетина подтверждают именно такую возможность. Образование в печени глюкуронидов левомицетина конкурентно уменьшает образование аналогичных конъюгатов верографина и омнипака. Последние вещества в этих условиях вынуждены секретироваться в почках в неизменном виде, что и приводит к повышению их максимального транспорта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение левомицетина не вызывало изменений секреторного максимального транс-

порта кардиотраста, тогда как секреция верографина и омнипака на этом фоне существенно возрастала. Вероятно, это можно объяснить тем, что верографин и омнипак, в отличие от кардиотраста, в большей степени метаболизируются в печени с образованием глюкуронидов, которые труднее секретироваться в почках в силу выраженной гидрофильности. Левомицетин также подвержен метаболизму с образованием глюкуронидов, причем, метаболизируясь именно таким образом, он конкурирует с другими веществами, потенциально склонными к метаболизму этим же путем. Следовательно, введенный до опыта левомицетин, возможно, конкурирует с верографин и омнипак и уменьшает их метаболизм, в результате чего происходит усиление их секреции за счет выделения неизменяемой фракции из организма. Метаболизируясь в печени, а затем плохо секретироваться в почках, метаболиты верографина и омнипака могут накапливаться в почечной ткани, что и приводит к их известной нефротоксичности. Данное обстоятельство следует иметь в виду, так как оно может быть использовано для снижения нефротоксичности рентгеноконтрастных средств. Предварительно введенный левомицетин или сходные с ним по метаболизму другие препараты могут нивелировать этот процесс, а значит потенциально способны уменьшать нефротоксичность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берхин Е.Б. Секреция органических веществ в почке. – Л.: Наука, 1979. – 156 с.
2. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул, 1972. – 199 с.
3. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1981. – 341 с.
4. Сергеев П.В., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. – М.: Медицина, 1993. – 256 с.
5. Ульянов Г.П., Лампатов В.В. Влияние индукторов микросомальных ферментов на почечный транспорт верографина стромбаста // Фармакология и токсикология. – 1991. – № 2. – С. 72-73.
6. 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. 27, № 10. – P. 1205-1213.

Поступила в редакцию 11.02.2002 г.