

Е. Б. БЕРХИН, Б. Я. ВАРШАВСКИЙ

СУБСТРАТНАЯ ИНДУКЦИЯ КАНАЛЬЦЕВОЙ СЕКРЕЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ПОЧКАХ

(Представлено академиком В. Н. Черниговским 27 XI 1974)

Известно, что секреторный транспорт органических веществ в проксимальном отделе почечных канальцев является активным процессом и осуществляется с помощью специальных переносчиков. Существуют лишь гипотезы о их природе и характере взаимодействия с транспортируемым субстратом (1, 2). Ранее нами (3) высказано предположение, что канальцевая секреция является индуцируемым процессом, а переносчиком служат белки. Последние, возможно, подвергаются конформационным изменениям в зависимости от переносимого субстрата. В пользу белковой природы переносчиков говорят полученные в нашей лаборатории данные о влиянии на канальцевую секрецию ингибиторов и стимуляторов биосинтеза белка (4-9). Однако более прямые доказательства могут быть получены, если будет обнаружена субстратная стимуляция секреторного транспорта и ее связь с процессами белкового синтеза.

Работа выполнена на 170 белых крысах обоего пола весом 140-160 г в условиях хронического опыта. Канальцевую секрецию кардиотраста изучали по ранее разработанной методике (10). Содержание кардиотраста в моче определяли по Бэку и соавторам (11). В аналогичной постановке опыта изучали секрецию пенициллина после его внутривентриального введения в дозе 50 000 ед/кг. Пенициллин, в отличие от кардиотраста, в значительной степени связан белками плазмы, в связи с чем его клубочковая фильтрация составляет незначительную часть экскретируемого количества. Содержание пенициллина в моче определяли микробиологическим методом с использованием в качестве тест-микроба стафилококка 209Р. Для угнетения рибосомального синтеза белка использовали пуромидин и циклогексимид (фирма «Serva», Heidelberg).

В первой серии опытов (27 крыс) найдено, что после введения животным кардиотраста (500 мг/кг) в течение 1 мес. с промежутками в 1-2 дня его часовая экскреция не изменялась и составляла в среднем $55,3 \pm 0,72\%$ от введенной дозы, что соответствует нормальным показателям (10). В другой серии кардиотраст вводили 8 крысам в той же дозе ежедневно со дня рождения до 75-дневного возраста, когда они достигали веса 140-150 г. У выращенных в таких условиях животных часовая экскреция кардиотраста составила в среднем $54,9 \pm 1,1\%$ от введенной дозы, что также не отличается от нормальных величин. Из приведенных результатов вытекает, что многодневное введение кардиотраста с 24-часовым и более промежутком времени между инъекциями не сопровождается заметными изменениями секреторной способности почечных канальцев.

Отсутствие стимуляции секреторного транспорта в описанных опытах могло зависеть от значительных интервалов времени между введениями секреторируемого вещества, что, возможно, не создает условия для усиления синтеза переносчиков. Поэтому в дальнейшем частота инъекций была увеличена. В табл. 1 показаны результаты опытов с введением кардиотраста в дозе 500 мг/кг 3 раза в день. При этом после 10 инъекций (на 4-й день) наблюдалось весьма выраженное усиление экскреции кардиотраста (почти

на 50% от исходного уровня). Важно отметить, что через 18 час. после последней инъекции секреторная способность почек возвращалась к исходному уровню, превышая его всего на 5,4%.

Учитывая, что полученный результат имеет принципиальное значение, мы провели аналогичное исследование с другим секретируемым веществом — пенициллином. Многократное введение антибиотика по 50 000 ед/кг с интервалами в 1–2 дня, как и в опытах с кардиотрастом, не приводило

Т а б л и ц а 1

Влияние многократного введения кардиотраста на секреторную способность почек крыс

Варианты опытов	Число животных	Экскреция кардиотраста, %	
		$M \pm m$	<i>P</i>
Исходный фон	16	53,3±1,02	
На 4-й день	16	79,8±3,12	<0,001
Через 18 час. после окончания введения	16	56,2±0,77	<0,05

Т а б л и ц а 2

Влияние многократного введения пенициллина на его экскрецию с мочой у крыс

Варианты опытов	Число животных	Экскреция кардиотраста, %	
		$M \pm m$	<i>P</i>
Исходный фон	22	50,3±1,83	
На 4-й день	19	75,0±3,57	<0,001
На 6-й день	16	75,4±3,70	<0,001
Через 18 час. после окончания введения	16	53,4±2,71	<0,5

Т а б л и ц а 3

Влияние пуромидина и циклогексимида на секрецию кардиотраста и пенициллина после их однократного введения

Варианты опытов	Кардиотраст		Пенициллин	
	число животных	экскреция, % ($M \pm m$)	число животных	экскреция, % ($M \pm m$)
Контроль	10	56,2±0,60	15	49,2±1,00
На фоне пуромидина	5	52,9±1,31	5	46,4±0,80
Контроль	19	54,8±0,39	10	44,0±0,82
На фоне циклогексимида	19	56,7±0,84	10	45,9±1,08

к изменению канальцевой секреции антибиотика. В то же время при введении пенициллина 3 раза в день в течение 6 дней его канальцевая секреция, определявшаяся на 4- и 6-й дни, весьма значительно нарастала (табл. 2). Следует отметить, что через 6 час. после введения пенициллина, а также кардиотраста эти вещества в моче не обнаруживались, что исключает возможность их кумуляции. Как и в предыдущей серии опытов, 18-часового промежутка времени было достаточно для возврата секреторного транспорта пенициллина к исходному уровню.

Таким образом, путем многократного (10 и более раз) введения кардиотраста и пенициллина удается вызвать активацию секреторно-транспортных механизмов, переносящих эти вещества из крови в просвет канальца, чем, вероятно, можно объяснить найденное недавно усиление почечной экскреции парааминогиппуровой кислоты при ее повторных введениях крысам (¹²).

Исходя из предположения об участии в секреторном транспорте белковых переносчиков, представляло интерес выяснить, связано ли установленное нами явление субстратной стимуляции секреции с изменением биосинтеза белка. С этой целью проведены опыты с однократным или многократным введением секретирующихся веществ на фоне угнетения рибосомального синтеза белка с помощью пурамицина и циклогексимида. Пурамицин вводили подкожно в дозе 5 мг/кг однократно за 2 часа до определения секреторной способности почек, циклогексимид вводили по 0,5 мг/кг дважды с интервалом в 4 часа (второй раз за 2 часа до опыта). Как видно из данных, представленных в табл. 3, ингибиторы биосинтеза белка не оказали выраженного влияния на канальцевую секрецию кардиотраста и пенициллина после их однократного введения.

Совершенно другой результат получен при введении ингибиторов белкового синтеза на фоне трехдневной дачи секретируемых веществ в условиях, обеспечивающих субстратную стимуляцию их транспорта. Циклогексимид вводили в указанной выше дозе в первые два дня дачи кардиотраста и пенициллина, пурамицин — во второй день дачи пенициллина. Полученные при этом данные отражены в табл. 4 и на рис. 1. Совершенно очевидно, что ингибиторы биосинтеза белка полностью препятствуют субстратной стимуляции канальцевой секреции почек.

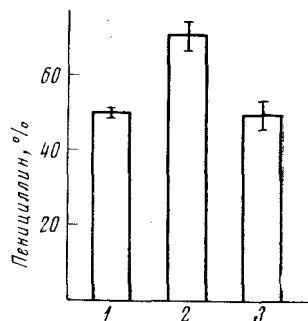


Рис. 1. Влияние пурамицина на почечную секрецию пенициллина после его многократного введения (3 дня по 3 раза в день). 1 — контрольные опыты, 2 — после 3-дневного введения пенициллина, 3 — то же на фоне пурамицина

Т а б л и ц а 4

Влияние циклогексимида на секрецию кардиотраста и пенициллина при их многократном введении (3 дня по 3 раза в день)

Варианты опытов	Кардиотраст		Пенициллин	
	число животных	экскреция, % ($M \pm m$)	число животных	экскреция, % ($M \pm m$)
До начала введений	16	54,4 ± 0,52	18	46,9 ± 0,40
После окончания введений в обычных опытах	6	68,8 ± 2,09	8	73,7 ± 1,88
То же на фоне циклогексимида	10	57,4 ± 1,22	10	44,1 ± 0,33

Из полученных данных следует, что возрастание максимальной секреции при многократном введении в организм различных активно секретируемых субстратов связано со стимуляцией рибосомального синтеза белка и протекает по типу субстратной индукции. Это говорит в пользу белковой природы переносчиков для секреторного транспорта в почечных канальцах.

Наши данные существенно дополняют результаты, полученные на почечных срезах крысят раннего возраста (¹³, ¹⁴), и устанавливают связь между феноменом субстратной стимуляции секреции и процессами биосинтеза белка.

Алтайский государственный
медицинский институт
Барнаул

Поступило
14 XI 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ L. G. Wesson, Physiology of the Human Kidney, N. Y., 1969. ² Ю. В. Наточин, В кн.: Физиология почки, «Наука», 1972, стр. 83. ³ Е. Б. Берхин, Тез. научн. сообщ. II съезда Всесоюзн. физиологич. общ. им. И. П. Павлова, т. 2, 1970, стр. 302. ⁴ Е. Б. Берхин, Г. И. Галюгова, В кн.: III Всесоюзн. конфер. по водно-солевому обмену и функции почек, Орджоникидзе, 1971, стр. 198. ⁵ В. М. Брюханов, Бюлл. эксп. биол., т. 70, № 7, 60 (1970). ⁶ В. М. Брюханов, Фармакол. и токсикол., т. 35, № 1, 46 (1972). ⁷ Б. Я. Варшавский, С. Г. Верлинский, В. А. Бирюля, Бюлл. эксп. биол., т. 77, № 2, 58 (1974). ⁸ Г. И. Галюгова, Пробл. эндокринолог., т. 20, № 2, 78 (1974). ⁹ Г. Ф. Фоменко, В кн.: Регуляция функции почек и водно-солевого обмена, Барнаул, в. 2, 1969, стр. 103. ¹⁰ Б. Я. Варшавский, И. Г. Литтиг, В. И. Абаурова, Физиол. журн. СССР, т. 60, № 4, 656 (1974). ¹¹ В. Вак, С. Brun, F. Roaschon, Acta med. scand., v. 114, № 3, 271 (1943). ¹² С. Дитце, Б. Бразинлих, Фармакол. и токсикол., т. 37, № 1, 48 (1974). ¹³ G. H. Hirsch, J. V. Hook, J. Pharmacol. Exp. Therap., v. 171, № 1, 103 (1970). ¹⁴ G. H. Hirsch, J. V. Hook, J. Pharmacol. Exp. Therap., v. 174, № 1, 152 (1970).