

ДЕАМИНИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В КОРЕ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРОТОКСИЧЕСКОМ НЕФРИТЕ

Л. А. АРУТЮНЯН

Изучалось образование свободного аммиака из глутамата, аспартата, орнитина и глутамина в почках белых крыс на различных стадиях экспериментального нефрита. На начальных стадиях нефрита вплоть до его перехода в подострую форму в срезах коры почек происходит нарастание выхода аммиака из добавленных аминокислот.

Экспериментальные модели диффузного гломерулонефрита используются многими исследователями для изучения механизма развития метаболических изменений при этом заболевании. Нефротоксический нефрит, вызываемый введением антипочечной сыворотки по методу Мазу-ги [1], является наиболее близким к соответствующей человеческой патологии по клинической картине, морфологическим данным и биохимическим показателям.

При внутривенном введении антипочечной сыворотки, полученной при иммунизации птиц гомогенатом почек млекопитающих (в которых базальные мембраны клубочковых капилляров обладают антигенной специфичностью), в почках последних образуется комплекс антиген-антитело, локализующийся в пределах клубочка, преимущественно вдоль базальных мембран [2, 3]. В отличие от ретикуло-эндотелиальной системы, где фагоцитированный комплекс быстро метаболизируется, в клубочках он долго остается интактным, что приводит к развитию поражения почек [4]. Подобная иммунная реакция играет определенную роль и в патогенезе нефрита у людей, на что указывает существование корреляции между тяжестью функции почечных и морфологических нарушений и титром антител в почках больных нефритом [5].

Относительно аминокислотного обмена в почках при нефрите литературные данные немногочисленны. Так, некоторыми авторами обнаружено повышение глутаминазной активности в почках при экспериментальном нефрите [6], между тем как, по клиническим наблюдениям, введение больших доз глутамин не вызывает возрастания экскреции аммиака [7]. В то же время многими авторами установлено снижение в моче содержания ряда аминокислот [8, 9] и повышение уровня ферментов, принимающих участие в метаболизме аминокислот [10, 11]. Усиление ферментурии представляет особый интерес, если учесть, что

ферменты мочи происходят из тубулярных клеток и повышение их содержания может быть связано не только с изменением проницаемости клеточных мембран как реакции на воспаление [12], но и с возможным новообразованием ферментов в почках при развитии в них патологического процесса.

Совокупность изложенных данных позволяет полагать, что при нефрите обмен аминокислот в почках претерпевает определенные изменения. Это побудило нас изучить на экспериментальной модели обменные превращения аминокислот в почечной ткани. Ниже приводятся результаты исследований по деаминированию аминокислот в почечной ткани при экспериментальном нефрите.

Материал и методика. Опыты проводили на белых крысах, которым внутривенно вводили антипочечную сыворотку, полученную путем последовательной иммунизации уток гомогенатом почек крыс [13]. Подопытных животных забивали в следующие сроки после однократного введения сыворотки: на 7-е сутки—в стадии становления, через 14 и 30 суток—в начальный и развитый период острого течения болезни и через 45 суток—при переходе заболевания в подострую форму [14].

Исследовали образование аммиака в срезах коры почек (100 мг) из глутамата, аспартата, орнитина и глутамина (по 16 мкМ на пробу), а также в срезах мозгового слоя почек (50 мг) из глутамина. Параллельно рассматривали сдвиги в биохимической картине сыворотки крови и мочи на соответствующих стадиях: электролиты определяли пламенным фотометром, мочевины—при помощи биотеста (Хемапол, Прага).

Результаты и обсуждение. Развитие нефротоксического нефрита характеризовалось прогрессирующей протеинурией, максимально выраженной в разгар острой фазы заболевания, выраженной олигурией на всех стадиях исследования и в некоторых случаях—заметной гематурией. При микроскопии осадка мочи обнаруживалось большое количество лейкоцитов, измененных и неизмененных эритроцитов, что говорит о наличии воспалительного процесса в почечной ткани.

Проведенные исследования показали, что уже на стадии становления нефрита повышается выход свободного аммиака из аспартата и орнитина: дальнейшее развитие процесса приводит к нарастанию скорости деаминирования всех изученных аминокислот, особенно орнитина. Образование аммиака из глутамина усиливается в обоих слоях почек (табл. 1).

Усиление аммиакообразования в почках сопровождается повышением экскреции аммиака, а также снижением содержания мочевины в моче (табл. 2). Экскреция натрия снижается в первые две недели болезни; экскреция калия не обнаруживает существенных колебаний. В сыворотке крови уровень мочевины заметно повышается, особенно при переходе болезни в подострую форму (табл. 3).

Развитие протеинурии при нефрите обусловлено повышенной фильтрацией белка в результате нарушения проницаемости капиллярных петель клубочков [15], на что указывает снижение в пораженных нефритом почках содержания базальных мембран клубочков, при одновременном понижении в них уровня коллагена, гликопротеидов и гликолипидов [16]. В наших опытах максимальный уровень протеинурии от-

Таблица I

Образование аммиака из аминокислот и глутамина в срезах почек белых крыс при нефротоксическом нефрите (средние данные 6 опытов)

Сроки заболевания, сутки	Прирост аммиака, мкМ (500 мг ткани) час				
	корковый слой				мозговой слой
	глутаминовая кислота	аспарагиновая кислота	орнитин	глутамин	глутамин
Контроль	3,3±0,4	4,3±0,5	6,1±0,3	20,2±0,6	25,6±1,4
7	2,9±0,2	5,6±0,3 p<0,1	8,4±0,5 p<0,025	23,1±0,7 p<0,05	37,4±1,8 p<0,005
14	3,3±0,3	6,1±0,2 p<0,025	9,5±0,3 p<0,001	26,3±1,1 p<0,005	38,8±0,6 p<0,001
30	4,0±0,3	6,1±0,3 p<0,05	9,1±0,6 p<0,01	28,1±0,9 p<0,001	38,0±1,8 p<0,005
45	5,2±0,3 p<0,025	7,3±0,3 p<0,005	11,2±0,4 p<0,001	33,7±1,1 p<0,001	32,8±2,2 p<0,05

Таблица 2

Динамика некоторых биохимических показателей мочи белых крыс при нефротоксическом нефрите

Сроки заболевания, сутки	Аммиак, мкМ/24 час	Мочевина, г/24 час	Белок, %	Диурез, мл
Контроль	70,8±5,1 (10)	0,17±0,015 (9)	следы	3,0—4,0
7	125,6±4,9 (14) p<0,001	0,11±0,005 (14) p<0,005	0,02—0,07	1,5
10—14	129,2±3,2 (16) p<0,001	0,11±0,007 (16) p<0,005	0,04—0,2	1,3
26—30	139,1±8,9 (10) p<0,001	0,11±0,008 (10) p<0,01	0,4—0,75	1,15
35—45	141,3±6,7 (11) p<0,001	0,10±0,007 (11) p<0,005	0,03—0,1	0,9

мечался в разгар острой фазы. По литературным данным, на стадии острого течения нефрита в почках прогрессивно снижается активность сукциндегидрогеназы [14, 17] и, следовательно, нарушается канальцевая реабсорбция белка. Нарушения электролитного обмена проявляются в основном в выходе ионов натрия, которое в наших опытах понижается на начальных стадиях нефрита, что согласуется с результатами исследований ряда авторов [18, 19]. Следует полагать, что эти изменения связаны с нарушением клубочковой фильтрации, так как показано, что после введения антипочечной сыворотки снижается скорость гломерулярной фильтрации единичного нефрона [20, 21].

Представляют интерес полученные в наших исследованиях результаты изменения скорости образования свободного аммиака в почках.

на начальных стадиях экспериментального нефрита. Следует отметить, что уже на стадии становления заболевания повышается интенсивность аммиакообразования из аминокислот, продолжающая нарастать

Т а б л и ц а 3
Содержание мочевины в сыворотке
крови крыс при нефротоксическом
нефрите

Сроки заболевания, сутки	Мочевина, мг %
Контроль	39,7±1,3 (12)
7	48,2±2,3 p<0,025 (6)
14	53,7±1,6 p<0,001 (6)
30	52,5±2,3 p<0,005 (6)
45	56,8±3,2 p<0,005 (6)

вплоть до подострой стадии болезни, на которой выход аммиака из глутамата, аспартата и орнитина усиливается на 57, 70 и 84% соответственно. Аналогичные изменения претерпевает скорость образования свободного аммиака из глутамина как в корковом, так и в мозговом слоях почек, что согласуется с литературными данными.

Сопоставление полученных нами данных об усилении деаминирующей способности почечной ткани в отношении аминокислот при нефрите с таковыми об уменьшении выведения с мочой ряда аминокислот, в том числе орнитина, глутамата, аспартата, лейцина, цистина и др., особенно выраженном в разгар болезни [8, 9], позволяет полагать, что на начальных стадиях экспериментального нефрита происходит адаптивное повышение активности ферментов, осуществляющих деаминирование аминокислот в почках. Вероятность такого предположения подтверждается способностью почек компенсировать уменьшение массы действующей паренхимы повышением функциональной активности интактных ее участков [22]. Повышение скорости деаминирования аминокислот и, следовательно, их утилизации представляется защитной реакцией почек, направленной на поддержание их регуляторных функций в условиях патологии. Повышение глутаминазной активности почечной ткани при нефрите, по всей вероятности, также имеет приспособительный характер, на что указывается и в других исследованиях [6]. В этой связи отметим также, что на начальных стадиях экспериментального нефрита обнаружено усиление выведения кислых радикалов с мочой [6]. Известно, что при метаболическом ацидозе повышается глутаминазная

активность почек, а также усиливается деаминирование аминокислот в коре почек [23, 24]. Не исключено, что развитие ацидоза при экспериментальном нефрите играет определенную роль в механизме усиления процессов аммиакообразования в почках в целях поддержания кислотно-щелочного равновесия организма.

Институт биохимии АН АрмССР

Поступило 26.VI 1978 г.

ԱՄԻՆԱԹՈՒՆԵՐԻ ԴԵԱՄԻՆԱՑՈՒՄԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ
ԵՐԻԿԱՄԻ ԿԵՂԵՎՈՒՄ ՓՈՐՁԱԴԱՎԱՆ ՆԵՖՐՈՏՈՔՍԻԿ
ՆԵՖՐԻՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Լ. Ա. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

Սպիտակ առնետների երիկամների կեղևի կտրվածքներում ուսումնասիրվել է ամիակի առաջացումը ամինաթթուներից փորձառական նեֆրիտի ժամանակ, որը ստացվել է նեֆրոտոքսիկ շիճուկի ներարկումով:

Պարզվել է, որ հիվանդության սկզբնական շրջանում ամիակի առաջացումը ասպարագինաթթվից և օրնիտինից բարձրանում է և զգալիորեն ավելանում է հիվանդության զարգացման հետ: Ամիակի առաջացումը գլյուտամինաթթվից ուժեղանում է հիվանդության ենթասուր շրջանում:

DEAMINATION OF AMINOACIDS IN RAT KIDNEY CORTEX
DURING EXPERIMENTAL NEPHROTOXIC NEPHRITIS

L. A. HARUTUNIAN

In experimental nephrotoxic nephritis, produced by antikidney serum injection, the formation of ammonia from amino acids increased markedly in kidney cortex slices, especially in subacute stages of disease.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Masugi M. Zbl. inn. med., 56, 1935.
2. Sumiyoshi K., Sumiyoshi M., Goto E. et al. Jap. circulat. J., 23, 141, 1959.
3. Dixon F. J., Feldman J. D., Vaquez J. J. J. Exptl. Med., 113, 109, 1961.
4. Benacerraf B., McCluskey R. T. Compt. rend. soc. biol., 156, 988, 1962.
5. Rossen R. D., Reisenberg M. A., Sharp J. T. et al. J. Clin. Invest., 56, 427, 1975.
6. Լեսս Յ. Б. Булл. эксп. биол. мед., 73, 35, 1972.
7. Welbourne T., Weber M., Bank N. J. Clin. Invest., 51, 1852, 1972.
8. Никуча Т. Д. Врачеб. дело, 3, 45, 1969.
9. Гамбург Р. Л., Матвеев М. П., Суханбердина Ф. Х. Педиатрия, 1, 5, 1972.
10. Кристиан Д. Л. Здравеохр. Белоруссии, 8, 33, 1967.
11. Hasegawa Y., Miyao M., Kitamura Y. et al. J. Vitaminol., 14, 1, 1968.
12. Gerlach U. Enzymologia, 38, 5, 1970.
13. Струков А. И., Серов В. В. Тер. архив. 12, 15, 1960.
14. Каландадзе Н. И. Сообщ. АН Груз. ССР, 40, 211, 1965.
15. Stanberg M., Marçais J., Cloarec L. et al. Clin. chim. acta, 32, 123, 1971.
16. Westberg N. G., Michael J. F. Acta med. scand., 194, 49, 1973.

17. Кримкевич Е. И., Кузьменкова Л. В. Тер. архив, 45, 86, 1973.
18. Ярошевский А. Я., Уголев А. М., Рощина Г. М. ДАН СССР, 197, 980, 1971.
19. Wagnild J. P., Gutmann F. D. J. Clin. Invest., 57, 1575, 1976.
20. Allison M. E., Wilson C. B., Gottschalk C. W. J. Clin. Invest., 56, 1402, 1974.
21. Blantz R. G., Wilson C. B. J. Clin. Invest., 58, 899, 1976.
22. Schultze R. G., Shapiro H. S., Bricker N. S. J. Clin. Invest., 48, 869, 1969.
23. Gurreri G., Ferrari G., Paplo A. et al. Boll. Soc. Ital. biol. sper, 51, 57, 1975.
24. Оганесян А. С., Арутюнян Л. А. Журн. эксп. и клин. мед., 13, 14, 1973.