УДК 577.164+577.151.33:616

Карпов Л. М., д-р біол. наук, проф., **Будняк О. К.,** асистент,
Сорокін А. В., мол. наук. сп., **Шевченко Л. А.,** мол. наук. сп.
Одеський державний університет, кафедра біохімії,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

ДИНАМІКА ОБМІНУ ДЕЯКИХ ВІТАМІНІВ ЗА ЇХ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВОГО ВВЕДЕННЯ

ФМН не перевершує рибофлавін ні здатністю накопичуватися і утримуватися в тканинах і органах тварин, ні швидкістю і рівнем перетворення в ФАД, максимальний підйом рівня якого в тканинах мишей спостерігався через 4 години після ін'єкцій цих сполук. Проте ФМН є більш водорозчинним і краще підходить для ін'єкційних препаратів, особливо полівітамінних. Нікотинамід переважає нікотинову кислоту за здатністю накопичуватися і утримуватися в тканинах і органах тварин. Максимальне накопичення мітки в усіх органах (крім серця) спостерігається через 4 години після введення ^{14}C-нікотинової кислоти та ^{14}C-нікотинаміду. Нікотинамід більш ефективно ніж нікотинова кислота залучається до складу нікотинамідних коферментів.

Ключові слова: рибофлавін, нікотинова кислота, нікотинамід.

Незважаючи на те, що вітаміни B_2 та РР, а також їх коферментні похідні мають широке застосування в медицині, їх доля в організмі і особливості фармакокінетики відомі ще недостатньо. У зв'язку з цим для вивчення обміну вітаміну B_2 в організмі здорових тварин ми провели порівняльне дослідження розподілу та метаболізму в тканинах мишей введених парентерально рибофлавіну (РФ) та ФМН. Слід зазначити, що глибоких системних досліджень у цьому напрямку досі немає, а наявна інформація дуже неповна [3, 7]. Найбільш детальні дослідження провів Ягі [8], але й вони не дають повної відповіді на всі запитання.

Сказане в повній мірі відноситься до нікотинової кислоти (НК) та її аміду (НА) — вітамінів, які також використовувались нами у дослідах. При цьому ми враховували, що НК та НА помітно відрізняються своєю фармакологічною дією [4].

Метою даних досліджень є вивчення особливостей міжорганного розподілу та перетворення у коферментні форми введених парентерально вітамінів B_2 та РР.

Матеріали і методи

Дослідження провадили на мишах F_1 (СВА × Black) масою 18—20 г. Для вивчення розподілу та метаболізму РФ та ФМН в організмі ці сполуки внутрішньом'язово вводили мишам в еквімолярних дозах — по 2 мг/кг у розрахунку на РФ. Тварин забивали через 15 хвилин, 1, 2, 4, 6 та 18 годин після ін'єкцій і визначали в органах вміст ФАД, загальних флавінів (ЗФ), а також суму вільного РФ та ФМН (РФ + ФМН) за Юденфрендом [6].

Вивчення обміну вітаміну РР складалося з двох варіантів досліджень. У першому вивчали розподіл мітки після внутрішньом'язового введення мишам екві-

молярних доз (по 10 мг/кг) ^{14}C-НК та ^{14}C-НА. ^{14}C-НА синтезували із ^{14}C-НК [1]. З'ясовували також динаміку біосинтезу коферментних форм із НК та НА [2, 5].

Результати досліджень

Отримані дані свідчать (табл. 1), що найбільш високий вміст флавінів спостерігається в печінці та нирках мишей, далі йдуть серце та мозок. Введення тваринам РФ та ФМН призводить до виразного підвищення вмісту фракції (РФ + ФМН) уже через 15 хвилин; значне зростання вмісту цих сполук спостерігали в серці та нирках, помітно менше — у мозку та печінці. У подальші після ін'єкцій строки сума рибофлавіну і ФМН, як і ФАД, в екстрактах тканин коливається і в окремих випадках (серце, нирки) перевищує контроль навіть через 18 год. після введення мишам вітаміну B_2.

Таблиця 1

Динаміка вмісту суми рибофлавіну (РФ) та ФМН (1), а також ФАД (2) в органах мишей після введення еквімолярних доз РФ та ФМН, мкг · г$^{-1}$, *n* = 7

Орган	Вводили тваринам	Визначали вміст	Контроль (до ін'єкцій B_2)	Час після введення препаратів					
				15 хв.	1 год.	2 год.	4 год.	6 год.	18 год.
Мозок	РФ	1	7,2±0,4	8,0±0,6	7,9±0,6	5,9±0,7	6,4±0,4	6,8±0,2	6,8±0,7
		2	14,1±0,9	14,9±1,5	15,6±1,5	13,2±1,0	22,9±2,4*	20,7±2,7*	14,8±1,1
	ФМН	1	—	8,0±0,8	7,4±0,5	7,5±0,3	7,7±0,7	7,8±0,5	9,6±0,6*
		2	—	14,6±1,1	15,1±1,1	14,2±0,9	19,4±1,6*	17,6±0,9*	15,8±0,3
Серце	РФ	1	6,7±0,3	14,8±1,0*	13,1±2,3*	8,9±0,3*	9,7±0,6*	11,3±2,5*	11,1±1,3*
		2	18,6±2,0	24,6±1,2*	21,8±1,0	23,4±2,6	27,0±2,5*	29,7±2,3*	21,6±1,4
	ФМН	1	—	12,1±1,1*	13,9±2,9*	7,3±0,5	7,9±0,6	7,3±0,5	9,7±0,9*
		2	—	24,8±1,3	25,5±1,5	24,0±1,7	27,5±2,3	24,6±1,7	20,0±1,7
Печінка	РФ	1	16,8±1,1	18,7±1,2	18,1±1,3	13,0±1,8	15,8±1,1	18,0±1,2	20,7±1,9
		2	33,5±1,7	35,8±1,5	38,5±1,5	38,5±1,9	48,4±3,3*	44,0±1,7*	34,3±1,5
	ФМН	1	—	18,0±1,1	17,7±1,0	15,9±0,9	17,1±1,2	18,0±1,9	20,2±1,7
		2	—	33,9±1,9	35,6±3,1	33,1±2,1	43,1±2,9*	39,4±2,1	35,6±2,3
Нирки	РФ	1	15,2±1,2	22,3±1,4*	21,1±1,6*	15,4±1,7	17,3±1,7	20,1±1,9	18,9±1,2
		2	31,4±2,3	36,4±1,8	36,6±1,7	32,9±2,1	45,6±3,1*	41,6±1,4*	38,4±1,9*
	ФМН	1	—	26,4±2,2*	18,8±1,9	16,0±1,5	16,5±1,3	16,8±1,3	20,4±1,9*
		2	—	42,7±2,7	33,1±1,8	39,1±2,9	44,8±3,4*	40,7±2,1*	33,2±1,7

Примітка: * — відмінності від контролю достовірні, $p < 0,05$.

Що стосується рівня ФАД, то в ранній строк (15 хв.) після введення РФ і ФМН цей рівень підвищується тільки в серці та в нирках. Максимальне збільшення вмісту ФАД в органах ін'єкованих мишей спостерігається через 4—6 годин після введення тваринам РФ та ФМН. Слід підкреслити, що цей максимальний рівень ФАД мав дещо більші значення за ін'єкцій мишам РФ. Через 18 годин після ін'єкцій істотних відмінностей в ефектах РФ і ФМН на рівень ФАД уже не було.

Таким чином, на підставі проведених експериментів можна зазначити, що ФМН, введений парентерально, як вітамінний препарат не має значних переваг перед РФ.

У другій частині роботи ми вивчали особливості розподілу міченого вітаміну РР і його метаболізм в органах мишей. Розподіл мітки після внутрішньом'язового введення мишам еквімолярних доз ^{14}С-НК та ^{14}С-НА представлено в табл. 2. З'ясувалось, що накопичення в органах мітки після введення мишам ^{14}С-НА відбувається швидше, ніж після введення ^{14}С-НК, і до значно вищого (на 20—30%) рівня.

Таблиця 2

Особливості розподілу мітки в органах мишей після введення їм ^{14}С-НК та ^{14}С-НА, мкг × г$^{-1}$ тканини, n = 8

Орган	Препарат	Строки після введення, год.					
		0,5	1	2	4	8	24
Печінка	НК	9,11±0,27	14,80±0,46	8,71±0,31	10,03±0,43	7,91±0,23	5,37±0,15
	НА	15,41±0,41*	12,10±0,38*	10,12±0,29*	10,97±0,28	10,07±0,30*	6,03±0,21*
Нирки	НК	3,35±0,10	4,75±0,15	4,77±0,14	5,61±0,16	5,47±0,14	6,61±0,21
	НА	5,07±0,15*	6,41±0,18*	6,63±0,17*	6,80±0,17*	6,15±0,15*	6,77±0,19
Мозок	НК	0,99±0,05	0,90±0,04	0,78±0,04	1,02±0,04	0,88±0,03	0,79±0,03
	НА	0,73±0,03*	1,21±0,04*	1,01±0,03*	1,32±0,04*	1,17±0,04*	0,83±0,03
Серце	НК	1,52±0,05	1,49±0,06	1,33±0,06	1,52±0,05	2,49±0,11	3,40±0,15
	НА	1,97±0,08*	1,38±0,080	1,29±0,07	2,11±0,09*	3,23±0,14*	3,51±0,13
Кров	НК	0,5±0,03	0,36±0,02	0,35±0,01	0,36±0,02	0,37±0,01	0,25±0,01
	НА	0,41±0,02*	0,49±0,01*	0,51±0,03*	0,63±0,05*	0,40±0,03*	0,26±0,01

Примітка: * — відмінності ефектів НА і НК достовірні.

Більш повні дані щодо метаболізму вітаміну РР ми отримали за порівняльного вивчення динаміки біосинтезу окислених та відновлених коферментних форм з НК та НА (табл. 3).

З наведених даних можна зробити висновок, що НА швидше і більш ефективно перетворюється у відповідні кофермснти, ніж НК. При цьому збільшення вмісту окислених форм нікотинамідних коферментів є більш виразним, ніж відновлених.

ФМН не перевершує рибофлавін ні здатністю накопичуватися і утримуватися в тканинах і органах тварин, ні швидкістю і рівнем перетворення в ФАД, максимальний підйом якого після введення обох препаратів спостерігався через 4 години. Проте ФМН є більш водорозчинним і більш підходить для ін'єкційних препаратів, особливо полівітамінних, ніж рибофлавін.

НА у порівнянні з НК краще накопичується і утримується в тканинах і органах тварин. Максимальне накопичення мітки в усіх органах (крім серця) спостерігається на 4-й годині після введення ^{14}С-НК та ^{14}С-НА.

НА більш ефективно, ніж НК, використовується для синтезу нікотинамідних коферментів.

Таблиця 3

Вміст окислених (О) та відновлених (В) форм нікотинамідних коферментів в органах мишей через різні строки після внутрішньом'язового введення їм НК та НА, мкг × г$^{-1}$, n = 10

Органи	Показники	Контроль (ФР)	Введений препарат	Строки після введення, год.		
				0,5	2	8
Печінка	В	218.88±11,71	НК	304,13±14,49*^{X}	341,08±17,05	278,86±10,58
			НА	370,02±12,66*	373,29±19,22*	313,35±12,22
	О	251,32±10,91	НК	347,17±15,22*^{X}	437,71±22,13*	360,00±12,17^{X}
			НА	425,51±17,83	486,62±19,74*	411,67±15,82
	О+В	470,20	НК	678,30	778,79	638,86
			НА	795,53	859,91	725,02
Нирки	В	108,08±4,60	НК	114,63±4,00	126,90±2,71*	112,45±4,41
			НА	112,47±3,60	129,31±3,25*	116,31±4,08
	О	155,45±6,32	НК	167,24±5,37^{X}	199,31±7,18*^{X}	163,38±5,27
			НА	189,34±7,11*	259,41±8,19*	173,42±5,11*
	О+В	263,53	НК	284,87	326,21	275,83
			НА	301,81	388,72	289,73
Мозок	В	81,08±2,52	НК	81,93±1,68^{X}	107,82±2,44*	93,56±4,27*
			НА	67,48±2,17	116,93±5,90	103,49±5,03
	О	116,32±5,17	НК	127,13±4,12	149,48±3,19*	125,13±5,11
			НА	110,41±4,20^{X}	169,51±4,13^{X}	134,70±6,07
	О+В	197,40	НК	209,06	257,30	218,69
			НА	177,87	286,14	237,55
Серце	В	168,02±3,53	НК	180,66±6,20	206,20±4,36*	223,87±9,83*
			НА	189,32±4,40*	223,92±7,11*	244,60±7,14*
	О	240,44±6,24	НК	256,30±8,17	273,32±5,19*^{X}	312,21±9,12*^{X}
			НА	274,41±7,81*	338,50±10,27*	364,43±10,17*
	О+В	408,46	НК	436,74	479,58	536,08
			НА	463,73	462,42	609,03

Примітка: * — різниця з контролем достовірна, х — відмінності впливів НК і НА достовірні.

Література

1. *Жданович Е. С.*, *Чекмарева И. Б.*, *Новопокровская Т. С.*, *Преображенский Н. А.* Получение амида β-пиридинкарбоновой (никотиновой) кислоты // Журн. общ. химии. — 1962. — Т. 32, № 9. — С. 2828—2829.
2. *Коденцова В. М.*, *Вржесинская О. А.*, *Сокольникова А. А.* и др. Определение N^{1}-метилникотинамида и никотиновых коферментов в биологических средах флюоресцентным методом // Вопр. питания. — 1992. — Т. 31, № 2. — С. 62—67.
3. *Соколовская В. В.*, *Розанов А. Я.*, *Петров С. А.* Распределение и обновляемость рибофлавина в организме белых мышей в условиях острой алкогольной интоксикации // Физиол. журн. — 1991. — Т. 37, № 1. — С. 53—57.
4. *Шилов П. И.*, *Яковлев Т. Н.* Основы клинической витаминологии. — Л.: Медицина, 1974. — 343 с.
5. *Экспериментальная* витаминология / Под. ред. Ю. М. Островского. — Минск: Наука и техника, 1979. — 551 с.

6. *Юденфренд С.* Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. — М: Мир, 1965. — 484 с.
7. *Muttart C., Chaudhari R., Pinto J., Rivlin R.* Enhanced riboflavin incorporation into flavins in newborn riboflavin indeficient rats // Amer. J. Physiol. — 1977. — V. 233, № 5. — P. 397—401.
8. *Yagi K., Nagatsu T., Nagatsu-Ishibashi I., Ohashi A.* Migration of injected C^{14}-labelled riboflavin into rat tissues // J. Biochem. — 1966. — V. 59, № 3. — P. 13.

Карпов Л. М., Будняк А. К., Сорокин А. В., Шевченко Л. А.
Одесский государственный университет, кафедра биохимии,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

ДИНАМИКА ОБМЕНА НЕКОТОРЫХ ВИТАМИНОВ ПРИ ИХ ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ

Резюме

ФМН не превосходит рибофлавин ни по способности накапливаться и удерживаться в тканях и органах животных, ни по скорости и степени превращения в ФАД, максимальний подъем которого в тканях мышей наблюдался через 4 часа после инъекций ФМН и рибофлавина. ФМН является более водорастворимым и лучше подходит для инъекционных препаратов, особенно поливитаминных. НА превосходит НК по способности накапливаться и удерживаться в тканях и органах животных. Максимальное накопление метки во всех органах (кроме сердца) достигается к 4-му часу после введения ^{14}C-НК и ^{14}C-НА. НА более эффективно, чем НК, включается в состав никотинамидных коферментов.

Ключевые слова: рибофлавин, никотиновая кислота, никотинамид.

Karpov L. M., Budniak A. K., Sorokin A. V., Shevchenko L. A.
Odessa State University, Department of Biochemistry,
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

DINAMICS OF SOME VITAMIN METABOLISM AFTER INTRAMUSCULAR INJECTIONS

Summary

FMN dos not differ from riboflavin by accumulation and concentrating in rat tissues as well as by rate and degree of transformation into FAD. Maximal increase of FAD concentration was observed in 4 hours after injections. Nicotinamide exceeds nicotinic acid in all indexes.

Key words: riboflavin, nicotinamide, nicotinic acid.