

УДК 2.28.4.9;2.29.7.8

Л. Н. Степанова, А. Я. Розанов

## ИССЛЕДОВАНИЯ КИШЕЧНО-ПЕЧЕНОЧНОЙ РЕЦИРКУЛЯЦИИ НЕКОТОРЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО СВЯЗАННЫХ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В У КРЫС

Пищеварительной системе принадлежит ведущая роль в процессах обмена веществ, в частности, в обмене витаминов. Нашими предшествующими исследованиями показано, что в печени и оболочках тонкого кишечника депонируется и метаболизируется значительная часть введенных парентерально в терапевтических дозах тиамина и никотината [4], что подтверждено и другими исследованиями [14].

Следует отметить работы Гасман и Кейтс [12, 13], впервые обнаруживших «секрецию» инъюцированного витамина ( $^{35}\text{S}$ -тиамина) в просвет кишечника [12, 13]. Затем следуют работы с меченным никотинатом [10] и пантотенатом [6]. Секреция с желчью после парентерального введения и печеноочно-кишечная рециркуляция была недавно показана для фолиевой кислоты [15, 17], 7-оксикумарина [11], витамина  $\text{B}_{12}$  [2], а также меченого токоферола [9].

Настоящая работа посвящена выяснению печеноочно-кишечной рециркуляции в обмене парентерально введенных меченых  $^{14}\text{C}$ -тиамина,  $^{14}\text{C}$ -пантотената,  $^{14}\text{C}$ -никотината и  $^{35}\text{S}$ -липоата в организме крыс в сравнительном аспекте.

### Методика исследований

Исследования проводились на белых крысах-самцах линии Вистар массой 150—200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Меченные тиамин, пантотенат, никотинат и липоат вводили внутримышечно в дозе 150 мкмоль/кг. Определение метки в тканях проводили через 15; 30; 60 мин, 2; 4 и 24 ч. Животных декапитировали, собирали кровь в мерную пробирку, содержащую 5 мл 0,01 н.  $\text{NaOH}$ , быстро встраивали для предотвращения свертывания. Выделяли весь желудочно-кишечный тракт, пережимая предварительно зажимами его отделы (желудок, двенадцатиперстную кишку, тонкий и толстый кишечник), взвешивали по отдельам вместе с содержимым, затем через просвет промывали трижды теплой водой из шприца, удаляя содержимое. После удаления содержимого отделы желудочно-кишечного тракта снова взвешивали и готовили гомогенаты, используя 0,01 н.  $\text{NaOH}$ . При гомогенизации все ткани разводили в 20 раз. Исследовали также печень. Гомогенаты наносили на мицелии по 0,5 мл, высушивали при 90 °С и подсчитывали радиоактивность с точностью  $\pm 5\%$  с помощью газопроточного счетчика «Протокол-1-М-134». К каждой серии опытов готовили стандарты из рабочих растворов меченых препаратов и аликов гомогенатов тканей интактных животных, учитывая поглощение  $\beta$ -излучения меченых соединений исследуемыми образцами. Результаты опытов обрабатывали статистически по общепринятым методам.

### Результаты исследований

Для всех исследуемых меченых витаминов максимальный уровень метки в крови достигается через 15—30 мин исследования, что свидетельствует о быстром их всасывании из места введения. Поступление метки в кровь было наибольшим после инъекции  $^{14}\text{C}$ -пантотената и наименьшим — после инъекции  $^{35}\text{S}$ -липоата. Динамика содержания в крови метки  $^{14}\text{C}$ -тиамина и  $^{14}\text{C}$ -никотината имеет много сходного и по уровню и характеру кривых (см. рисунок). Поступление в печень исследуемых соединений частично коррелирует с их уровнем в крови в течение двух первых часов исследования и с их накоплением в желудочно-кишечном тракте в течение последующего времени, характеризуясь фазовой динамикой для тиамина, пантотената и никотината. В печени максимально сохраняется 20 % никотината, 9—10 % тиамина, 6 % пантотената и 4 % липоата от введенной дозы. Оболочками желудка депонируется около 1 % тиамина, пантотената и никотината и только 0,2 % липоата. Динамика накопления общих меченых метаболитов исследуемых витаминов в оболочках двенадцатиперстной кишки (1 % от введенной дозы) характеризуется относительно высокой интенсивностью накопления, если учесть небольшой размер этого участка желудочно-кишечного тракта. Оболочками тонкого кишечника сохраняется 5 % никотината, 3,8 % пантотената, 3 % тиамина и 1,5 % липоата от введенной дозы в периоды максимального накопления общих меченых метаболитов инъюцируемых витаминов (см. рисунок).

Наши исследованиями «секреция» метки в просвет жгута мечеными витаминами. Эта на для липоата. Обратное всасывание тиамина и липоата продолжается и выделяется содержимое тиамина.

**Уровень общих меченых пантотената (ПК) и липоата крыс в динамике по-**

Исследуемые органы			%
	15 мин	30 мин	
Желудок	Т $0.5 \pm 0.1$ НК $0.1 \pm 0.02$	$1.8 \pm 0.14 \pm 0.02$	
	ПК $0.17 \pm 0.03$	$0.6 \pm 0.12 \pm 0.03$	
	ЛК $0.06 \pm 0.016$	$0.12 \pm 0.016$	
Двенадцатиперстная кишка	Т $3.0 \pm 0.8$ НК $0.04 \pm 0.003$	$2.5 \pm 0.12 \pm 0.03$	
	ПК $0.37 \pm 0.08$	$0.3 \pm 0.1$	
	ЛК $0.16 \pm 0.03$	$0.1 \pm 0.03$	
Тонкий кишечник	Т $10.8 \pm 0.6$ НК $0.27 \pm 0.03$	$12.5 \pm 1.14 \pm 0.12$	
	ПК $0.8 \pm 0.12$	$0.8 \pm 0.05$	
	ЛК $0.4 \pm 0.06$	$0.6 \pm 0.06$	
Толстый кишечник	Т $0.8 \pm 0.3$ НК $0.07 \pm 0.03$	$1.0 \pm 0.28 \pm 0.05$	
	ПК $0.3 \pm 0.05$	$0.17 \pm 0.05$	
	ЛК $0.09 \pm 0.01$	$0.08 \pm 0.01$	

·  $p < 0.01$ ; ..  $p < 0.001$  — достоверно

Таким образом, результаты исследований в организме введенных в эквивалентных количествах показали, что депонирование витаминов определяется поступлением метки в печень, депонирование витаминов определяется поступлением метки в печень, процессов при циркуляции меченых витаминов определяется — желчь — кишечник. В метаболитах витаминов возможно. Некоторые слабо метаболизируются пищеварительной системой. По способности депонироваться витамины располагаются в ряду: было показано, что доля удара — значительно возрастает при 15—30 мин после инъекции витаминов в пищеварительной системе со

Наши исследованиями подтверждена, а для пантотената впервые установлена «секреция» метки в просвет желудочно-кишечного тракта после парентерального введения меченых витаминов. Эта «секреция» была максимальна для тиамина и минимальна для липоата. Обратное всасывание исследуемых меченых тиамина, пантотената, никотината и липоата продолжается в течение 24 ч. Часть меченых соединений не всасывается и выделяется содержимым толстого кишечника, особенно это касается  $^{14}\text{C}$ -тиамина.

**Уровень общих меченых метаболитов тиамина (Т), никотината (НК), пантотената (ПК) и липоата (ЛК) в содержимом желудочно-кишечного тракта крыс в динамике после инъекции (150 мкмоль/кг;  $M \pm m$ ;  $n=8-10$ )**

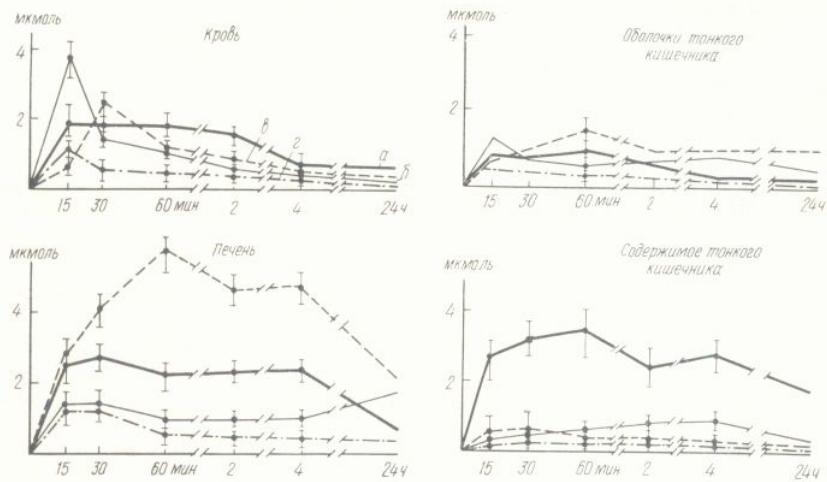
Исследуемые органы	% от введенной дозы на все содержимое через					
	15 мин	30 мин	60 мин	2 ч	4 ч	24 ч
Желудок	T $0,5 \pm 0,1$ НК $0,1 \pm 0,02$ ПК $0,17 \pm 0,03$ ЛК $0,06 \pm 0,016$	$1,8 \pm 0,3$ $0,14 \pm 0,03$ $0,6 \pm 0,06$ $0,12 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,35$ $0,1 \pm 0,04$ $0,7 \pm 0,08$ $0,05 \pm 0,01$	$1,5 \pm 0,15$ $0,1 \pm 0,02$ $0,8 \pm 0,08$ $0,08 \pm 0,015$	$1,8 \pm 0,12$ $0,1 \pm 0,01$ $0,5 \pm 0,05$ $0,06 \pm 0,02$	$2,0 \pm 0,2$ $0,1 \pm 0,02$ $0,1 \pm 0,06$ $0,08 \pm 0,02$
Двенадцатиперстная кишка	T $3,0 \pm 0,8$ НК $0,04 \pm 0,003$ ПК $0,37 \pm 0,08$ ЛК $0,16 \pm 0,03$	$2,5 \pm 0,4$ $0,12 \pm 0,01$ $0,3 \pm 0,05$ $0,1 \pm 0,03$	$3,1 \pm 0,7$ $0,1 \pm 0,03$ $0,12 \pm 0,02$ $0,03 \pm 0,01$	$2,5 \pm 0,4$ $0,1 \pm 0,02$ $0,3 \pm 0,06$ $0,05 \pm 0,02$	$3,0 \pm 0,6$ $0,07 \pm 0,12$ $0,3 \pm 0,06$ $0,05 \pm 0,03$	$2,0 \pm 0,15$ $0,03 \pm 0,005$ $0,07 \pm 0,01$ $0,02 \pm 0,003$
Тонкий кишечник	T $10,8 \pm 0,6$ НК $0,27 \pm 0,03$ ПК $0,8 \pm 0,12$ ЛК $0,4 \pm 0,06$	$12,5 \pm 0,62$ $1,14 \pm 0,04$ $0,8 \pm 0,12$ $0,6 \pm 0,05$	$13,3 \pm 0,65$ $0,7 \pm 0,05$ $1,3 \pm 0,05$ $1,2 \pm 0,08$	$12,4 \pm 0,71$ $0,6 \pm 0,05$ $2,1 \pm 0,2$ $0,86 \pm 0,06$	$11,0 \pm 0,8$ $0,7 \pm 0,06$ $2,8 \pm 0,08$ $0,5 \pm 0,08$	$5,2 \pm 0,4$ $0,5 \pm 0,03$ $0,3 \pm 0,04$ $0,1 \pm 0,01$
Толстый кишечник	T $0,8 \pm 0,3$ НК $0,07 \pm 0,03$ ПК $0,3 \pm 0,05$ ЛК $0,09 \pm 0,01$	$1,0 \pm 0,2$ $0,28 \pm 0,02$ $0,17 \pm 0,03$ $0,08 \pm 0,016$	$2,5 \pm 0,32$ $0,08 \pm 0,02$ $0,2 \pm 0,02$ $0,15 \pm 0,02$	$2,0 \pm 0,45$ $0,2 \pm 0,05$ $0,94 \pm 0,12$ $0,27 \pm 0,03$	$4,1 \pm 0,5$ $0,2 \pm 0,03$ $1,5 \pm 0,3$ $0,6 \pm 0,06$	$1,5 \pm 0,25$ $0,2 \pm 0,03$ $1,0 \pm 0,2$ $0,4 \pm 0,03$

\*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$  — достоверность различий по сравнению с тиамином (Т).

Таким образом, результаты сравнительных исследований динамики распределения в организме введенных в эквимолярной дозе функционально связанных меченых витаминов показали, что депонирование исследуемых соединений коррелирует со способностью пищеварительной системы животных накапливать метку и, особенно, с интенсивностью поступления метки в просвет желудочно-кишечного тракта. По-видимому, депонирование витаминов определяется интенсивностью транспортно-метabolических процессов при циркуляции меченых метаболитов в системе кровь — кишечник — печень — желчь — кишечник. В течение исследуемого периода (24 ч) такая циркуляция метаболитов витаминов возможна у лабораторных животных (крыс) более десяти раз. Некоторые слабо метаболизируемые витамины (липоат) в меньшей степени сохраняются пищеварительной системой и в организме в целом при парентеральном введении. По способности депонироваться в пищеварительной системе и в организме исследуемые витамины располагаются в ряд: тиамин  $>$  никотинат  $>$  пантотенат  $>$  липоат. Кроме того, было показано, что доля удерживаемой в тканях пищеварительной системы общей метки значительно возрастает при инъекциях физиологических доз витаминов. Так, через 15–30 мин после инъекции 0,15 мкмоль/кг меченого тиамина в исследуемых тканях пищеварительной системы сохраняется 56–66 % метки от введенной дозы. Нами

количественно уточнены данные о «витамин-удерживающей» функции пищеварительной системы в отношении инъецируемых тиамина, никотината, пантотената и липоата.

Печеночно-кишечная рециркуляция парентерально введенных витаминов общепризнаана, а ее нарушения могут приводить к снижению усвоения витаминов. Известно развитие дефицита витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub> и РР у больных хроническим холециститом и пониженное усвоение рибофлавина у детей и взрослых после энтерального введения борной кислоты или после резекции отделов тонкого кишечника [1, 3]. Очевидно, в последнем случае нарушаются процессы энтерогепатической рециркуляции рибофлавина



Распределение общей метки в тканях крыс после инъекции 2-<sup>14</sup>C-тиамина (а), 1-<sup>14</sup>C-ДЛ-пантотената (б), 7-<sup>14</sup>C-никотината (в) и <sup>35</sup>S-ДЛ-липоата (г) в дозе 150 мкмоль/кг (в расчете на всю ткань или все содержимое кишечника).

[16]. Обмен витаминов в пищеварительной системе является частью общих процессов пищевых и биологически активных веществ в кишечнике в процессах энтерогепатической рециркуляции введенных в организм соединений. Поступление парентерально введенного витамина в просвет желудочно-кишечного тракта является основным показателем емкости «витамин-удерживающей» функции пищеварительной системы в отношении данного витамина и определяет общую способность организма животных и человека депонировать дискретно поступающие витамины с пищей или в виде витаминных препаратов [5, 7, 8]. Показано, что интенсивно метаболизируемые в процессе печеночно-кишечной рециркуляции тиамин, пантотенат и никотинат в большей мере сохраняются пищеварительной системой. Процессы кишечно-печеночной рециркуляции инъецированного липоата, депонирование его в организме незначительны, а процессы его транспорта через мембранны пассивны и мало специфичны.

#### Список литературы

- Большанина С. А., Лаврова В. С., Далигер Л. М. Кишечная абсорбция витамина В<sub>12</sub> и содержание его в сыворотке крови у собак при выключении 12-перстной кишки.—Вопр. радиобиол. и биол. действия цитостат. препаратов. 1972, № 4, с. 174—176.
- Валовой В. Н., Синькова И. Г. Кишечная экскреция парентерально введенного витамина В<sub>12</sub>.—Физиол. журн. СССР, 1974, 60, № 6, с. 1261—1266.
- Кушнир В. В. О витаминной обеспеченности организма больных хроническим холециститом при лечении на курорте Моршин.—Врачеб. дело, 1974, № 12, с. 75—78.
- Розанов А. Я. Метаболизм фосфорных эфиров <sup>35</sup>S-тиамина в животном организме.—Биохимия, 1960, № 6, с. 991—1000.
- Розанов А. Я. Фазовая динамика метаболизма в печени коферментных витаминов, ее механизмы и биологическое значение.—Витамины, 1976, № 9, с. 34—42.
- Розанов А. Я., Степанова Л. Н. Пантотенат-секретирующая функция пищеварительной системы в геронтогенезе.—В кн.: Тез. докл. 3-го Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Киев: Изд-во АМН СССР, 1976, с. 176.
- Розанов А. Я. Динамика метаболизма инъецированного пантотената, ее регуляция и биологическое значение.—В кн.: Материалы 4-го Гродненского симпоз. Химия, биохими-

ческие функции и применение. 1977, с. 112—114.

- Розанов А. Я. Динамика и зависимость от функции пищеварения и метаболизма в кишечнике. 1977, с. 27—85.
- Спрышкова Н. А., Серебрякова Н. А. Участвующая роль пищеварительной кислоты в бластомогенезе в мозжечке крысы. Тарту, 1980, с. 39—41.
- Collins P., Chaykin S. The effect of bile acids on rat liver. J. Biol. Chem., 1972, 247, 1483—1489.
- Dawson I. R., Bridges I. W. Bile acids in the same intestine. J. Physiol., 1979, 28, N 22, p. 3291—3297.
- Gassman B., Ketz H. M. Fette der Wissenschaften zu Berlin, 1978, 20, 133—142.
- Gassman B., Ketz H. M. Vitamin E. Exkretion. Biochem. Z., 1978, 359, 39—41.
- Ijichi H., Ichijima A., Hayashi T. Inhibition of the absorption of nucleotides by bile acids. Comparative study of bile acids as pressors of intestinal absorption. J. Clin. Invest., 1970, 45, 1670—1676.
- Lavoie A., Cooper B. A. Rapid conversion of folate to folate acid by rat liver. Clin. Sci. Mol. Med., 1978, 54, 139—144.
- Pinto I., Huang I., Ping E. Effect of boric acid on intestinal absorption of folate. J. Lab. Clin. Med., 1974, 84, 708—714.
- Steinberg S. E., Campbell D. Hepatic cycle. J. Clin. Invest., 1970, 45, 1670—1676.

Одесский университет

УДК 612.111.547.931

Я. В.

#### ВЛИЯНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ НА ЭРИТРОПОЕЗИЮ

Исследования последних лет показывают, что желчные кислоты на свой новые наблюдения подтверждают, что введение инициальных животных в кишечнике в процессе кишечника сделано предположение, что кислоты принимают участие в этом, имеют значение для функций организма.

Мы исследовали проницаемость мочевины в условиях выведения амином, а также в условиях синтетических поверхностно-активных веществ.

Опыты проводили на 30-дневных крысах, введенные в организм в виде 2% раствора амина в дозе 2% от массы крысы. Введение желчных кислот с фекальными массами приводило к повышению содержания желчных кислот в организме, что подтверждается данными литературы [7].

Повышение содержания желчных кислот в организме вызывает у крыс повышение содержания желчных кислот в организме, что подтверждается данными литературы [7].

Кровь для исследования изучена методом эритроцитарных мембран для измерения концентрации желчных кислот в организме.

8 — Физиологический журнал, № 5