

УКРАИНСКИЙ БИОХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Г. Э. Личик, А. А. Пентюк, Н. Б. Луцок
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА
КРЫС ВИТАМИНОМ В₂ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТ-
ВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЧУЖЕРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ

THE UKRAINIAN BIOCHEMICAL JOURNAL.

КИЕВ — 1987

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА КРЫС ВИТАМИНОМ В₂ НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЧУЖЕРОДНЫХ ВЕЩЕСТВ

В результате исследований влияния различной обеспеченности организма крыс витамином В₂ (алиментарный дефицит, дополнительное введение) на активность ферментов, участвующих в метаболизме чужеродных веществ, и индуцирующий эффект фенобарбитала показано, что витамин В₂ в значительной степени контролирует активность флавиносодержащих ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков (оксидазы D-аминокислот, ксантин- и альдегидоксидазы, NADH- и NADPH-редуктазная активность мейотетразолия), и ряда ферментов, для которых флавины не выполняют роль простетической группы (эстеразы, альдегид- и формальдегиддегидрогеназы, дегидрогеназы и гидроксилазы). Различная обеспеченность организма животных витамином В₂ влияет также на эффект индуктора метаболизма ксенобиотиков — фенобарбитала и скорость биотрансформации ацетанилида.

В связи с необходимостью поиска путей и способов регуляции метаболизма ксенобиотиков с целью уменьшения их нежелательного действия мы исследовали витамин В₂, который в составе коферментов найден во многих ферментах, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. Представленные в литературе сведения о влиянии витамина В₂ на метаболизм чужеродных веществ касаются в основном ферментов микросом [1, 2].

Задачей наших исследований было изучить влияние различной обеспеченности организма крыс витамином В₂ на активность монооксигеназ микросом, ферментов, метаболизирующих альдегиды, спирты, сложные эфиры и другие ксенобиотики, а также ферментов конъюгации. Исследовано влияние витамина В₂ на эффект фенобарбитала — индуктора метаболизма ксенобиотиков — и на биотрансформацию ацетанилида.

Материалы и методы

Опыты проводили на 106 крысах-самцах линии Вистар. Животных содержали на полусинтетической крахмально-казеиновой диете, сбалансированной по всем компонентам [3]. Для создания модели дефицита витамина В₂ из рациона животных исключали рибофлавин. Крысы-отъемыши с массой тела 55–80 г в начале опыта получали полноценную диету в течение 10 дней (период адаптации). Затем в течение 7 нед животные находились на рационе, лишенном витамина В₂. О развитии дефицита судили по уменьшению экскреции рибофлавина с мочой и по степени активации глутатионредуктазы эритроцитов под влиянием FAD [4]. Животные контрольной группы были разделены на две подгруппы: контроль питания *ad libitum* и парно-весовые. Как оказалось, показатели метаболизма ксенобиотиков в обеих группах существенно не различались, поэтому в таблицах представлены только данные последней группы. За 7 дней до окончания опыта у части животных проведено восстановление дефицита витамина В₂ дополнительным введением рибофлавина в дозе 2 мг на 1 кг массы тела. Часть контрольных животных в течение последней недели опыта получала дополнительно витамин В₂ — 2 мг/кг (избыток), другой группе вводили раствор флавиномононуклеотида — 4 мг/кг. Для изучения влияния обеспеченности организма крыс витамином В₂ на видукцию ферментов метаболизма ксенобиотиков части контрольных и В₂-дефицитных животных вводили фенобарбитал (70 мг/кг 1 раз в день ежедневно в течение 5 сут, интратрибуциально, с 7-го по 3-й день до окончания опыта).

Животных декалцитировали под легким эфирным наркозом. Печень перфузировали холодным 0,154 М раствором КС1 и гомогенизировали. Субцелочные фракции получали, как описано ранее [5].

В гомогенате определяли активность оксидазы D-аминокислот (КФ 1.4.3.3) по образованию пиррувата из D, L-аланина [6]. В постмитохондриальной фракции определяли активность альдегидоксидазы (КФ 1.2.3.1) и альдегиддегидрогеназы (КФ 1.2.1.3) по убыли *p*-оксибензальдегида, ксантинооксидазы (КФ 1.2.3.2) при использовании субстрата ксантина и акцептора электронов нитротетразолия синего [7], активность ацилэстеразы (КФ 3.1.1.1) и арилэстеразы (КФ 3.1.1.2) по убыли соответственно этил- и фенилacetата, определяемых по реакции Хестрина [8], глутатион-S-трансферазы (КФ 2.5.1.18) по освобождению нитрита из нитроглицерина [9], гамма-глутамилтрансферазы (КФ 2.3.2.2) по освобождению *p*-нитроанилина из субстрата гамма-глутамил-

n-нитроанилина [10] и формальдегиддегидрогеназы (КФ 1.2.1.1) по убыви формальдегида [11]. Во фракции микросом определяли скорости N-деметилирования диметиланилина и n-гидроксилирования анилина, активность NADH-цитохром-b₅ редуктазы (КФ 1.6.2.2) и NADPH-цитохром P-450 редуктазы (КФ 1.6.2.4) по скорости превращения неотетразолия в формазин [4]. Содержание малонового диальдегида и увеличение его количества после стимуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) аскорбатом или, используя реакцию с тиобарбитуровой кислотой [12]. Концентрацию белка определяли микробуферным методом [13].

Для изучения биотрансформации ацетанилида животным вводили интубационно-водный раствор препарата в дозе 74 мкмоль на 100 г массы. Мочу собирали в течение суток на фоне водной нагрузки (2 мл на 100 г массы). Общее количество всех метаболитов (как аминифенольных, так и анилидных) оценивали по реакции диазотирования и последующего сочетания с o-нафтолом, а долю аминифенольных — по специфичной для этого класса соединений реакции образования гидрофенолового красителя [14, 15].

В работе использованы NAD⁺, NADH, NADPH, глутатион, ксантин ("Reanal", Венгрия), препараты тетразолия и гамма-глутамил-n-нитроанилида ("Сметарол", Чехословакия), FAD ("Serva", ФРГ). Остальные реактивы и препараты — отечественного производства квалификации х.ч. или ч.д.а.

Результаты и обсуждение

У животных, содержащихся на диете, лишенной витамина В₂, наблюдается более чем 10-кратное снижение экскреции рибофлавина с мочой, уменьшение активности глутатионредуктазы эритроцитов (с $0,57 \pm 0,03$ в контроле до $0,37 \pm 0,02$ мкмоль NADPH на 1 мл крови в 1 мин, $p < 0,001$) и увеличение степени активации фермента под влиянием FAD ($7,2 \pm 1,7$ % в контроле и $41,5 \pm 6,0$ % у подопытных животных), что свидетельствует о наличии недостаточности витамина В₂.

Как показали результаты исследований (табл. 1), дефицит витамина В₂ существенно влияет на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков. Обнаружено значительное снижение активности оксидазы D-аминокислот, альдегид- и ксантиноксидазы, NADH- и NADPH-редуктаз неотетразолия, уменьшение гидроксилазной и деметилазной

Таблица 1. Влияние различной обеспеченности крыс витамином В₂ на активность ферментов, участвующих в метаболизме чужеродных веществ (нмоль на 1 мг белка в 1 мин; $M \pm m$)

Показатели	Норма n=29	Дефицит n=26	Дефицит + В ₂ n=6	Изыток n=6
Оксидазы D-аминокислот	$1,05 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,04^*$	$0,99 \pm 0,04$	$1,19 \pm 0,01^*$
Альдегидоксидаза	$0,63 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,03^*$	$0,55 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,06$
Ксантиноксидаза	$0,107 \pm 0,006$	$0,085 \pm 0,006^*$	$0,096 \pm 0,004$	$0,111 \pm 0,006$
Гидроксилазная активность	$0,58 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,01^*$	$0,60 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,03^*$
Деметилазная активность	$4,90 \pm 0,17$	$3,68 \pm 0,20^*$	$5,24 \pm 0,53$	$6,01 \pm 0,43^*$
NADH-редуктаза неотетразолия	$44,4 \pm 1,8$	$34,8 \pm 1,4^*$	$42,2 \pm 3,8$	$48,8 \pm 2,4$
NADPH-редуктаза неотетразолия	$10,3 \pm 0,2$	$8,44 \pm 0,38^*$	$9,96 \pm 0,38$	$10,8 \pm 0,4$
Малоновый диальдегид, нмоль на 1 мг белка	$11,5 \pm 0,5$	$10,0 \pm 0,5^*$	$12,5 \pm 0,8$	$10,8 \pm 1,0$
Аскорбатзависимое ПОЛ, нмоль на 1 мг белка в 30 мин	$21,7 \pm 0,7$	$17,8 \pm 0,6^*$	$24,7 \pm 1,9$	$23,0 \pm 0,6$
Алиэстераза	348 ± 8	$270 \pm 17^*$	365 ± 61	447 ± 52
Ариэстераза	1170 ± 45	$1039 \pm 39^*$	1065 ± 56	$1341 \pm 55^*$
Альдегиддегидрогеназа	$3,64 \pm 0,13$	$3,04 \pm 0,24^*$	$3,93 \pm 0,11$	$4,71 \pm 0,36^*$
Формальдегиддегидрогеназа	$3,95 \pm 0,10$	$3,48 \pm 0,14^*$	$3,77 \pm 0,14$	$3,73 \pm 0,17$
Глутатион-S-трансфераза	$20,2 \pm 0,5$	$20,5 \pm 0,7$	$22,1 \pm 1,2$	$25,1 \pm 0,8^*$
Гамма-глутамил-трансфераза	$1,33 \pm 0,10$	$1,21 \pm 0,06$	$1,30 \pm 0,06$	$1,34 \pm 0,09$

* В табл. 1, 3 различия по сравнению с нормой достоверны ($p < 0,05$).

активности, активности али- и арилэстераз, альдегид- и формальдегиддегидрогеназ. Независимыми от витамина B₂ оказались ферменты конъюгации — глутатион-S-трансфераза и гамма-глутамилтрансфераза. Концентрация малонового диальдегида и активность аскорбатзависимого ПОЛ на фоне дефицита B₂ заметно снизились.

Дополнительное введение рибофлавина животным, испытующим в нем дефицит (опыты по восстановлению), нормализовало активность всех изученных ферментов, что подтверждает зависимость исследованных нами ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, от витамина B₂. Избыток последнего активирует оксидазу D-аминокислот, процессы гидроксиглирования и деметилирования, а также повышает активность арилэстеразы, альдегиддегидрогеназы и глутатион-S-трансферазы.

Полученные результаты свидетельствуют о зависимости от витамина B₂ не только ферментов, в составе которых обнаружены FAD или ФМН (ксантиноксидаза, альдегидоксидаза, оксидаза D-аминокислот, NADH- и NADPH-редуктазы и тесно связанные с последними гидроксилаза и деметилаза), но также ферментов, в составе которых эти простетические группы отсутствуют. Так, альдегиддегидрогеназа — NAD (NADP) — зависимый фермент, али- и арилэстеразы — простые белки, формальдегиддегидрогеназа — фермент, зависимый от глутатиона.

По-видимому, снижение активности деметилазы и гидроксилазы и, возможно, ПОЛ у B₂-дефицитных животных обусловлено подавлением активности NADH- и NADPH-редуктазы, которые, как известно [16], обеспечивают восстановительным эквивалентом цитохром P-450-зависимые монооксигеназы. Недавно Хара, Танигухи [17] из печени рибофлавинодефицитных крыс выделили аномальную NADPH-цитохром c-редуктазу с пониженным содержанием ФМН. Что же касается понижения активностей арил- и алиэстераз, то следует учесть, что эти ферменты локализованы в мембранах микросом. Показано [18], что при дефиците витамина B₂ существенно нарушается липидный состав мембран микросом и, как следствие, изменяется гидрофобное окружение эстераз и падение их активностей. Что же касается возможных причин изменения альдегид- и формальдегиддегидрогеназ и глутатион-S-трансферазы при различной обеспеченности организма витамином B₂, то имеющиеся данные литературы не позволяют дать объяснения обнаруженным фактам.

Обеспеченность организма крыс витамином B₂ модифицирует эффект фенобарбитала (табл. 2). Индуктор более значительно повышает

Таблица 2. Влияние фенобарбитала на активность ферментов, участвующих в метаболизме чужеродных веществ (имоль на 1 мг белка в 1 мин) в условиях различной обеспеченности организма крыс витамином B₂ ($M \pm m$, $n=6$)

Показатели	Норма + фенобарбитал	% к норме	Дефицит + фенобарбитал	% к дефициту
Оксидаза D-аминокислот	1,23 ± 0,13	17,1	0,94 ± 0,08	34,3
Альдегидоксидаза	0,75 ± 0,11	19,0	0,71 ± 0,05	39,2
Ксантиноксидаза	0,137 ± 0,025	28,0	0,122 ± 0,003	41,9
Гидроксильная активность	0,74 ± 0,06	27,7	0,50 ± 0,04	21,9
Деметилазная активность	7,14 ± 0,53	45,7	5,00 ± 0,35	35,9
NADH-редуктаза неотреаголия	53,6 ± 2,4	20,7	51,8 ± 2,5	48,8
NADPH-редуктаза неотреаголия	13,4 ± 0,9	30,1	11,7 ± 0,3	38,6
Малоновый диальдегид, имоль на 1 мг белка	16,6 ± 0,9	44,3	17,3 ± 0,9	73,3
Аскорбатзависимое ПОЛ, имоль на 1 мг белка в 30 мин	26,3 ± 1,6	21,2	25,2 ± 0,6	41,6
Алиэстераза	533 ± 61	53,2	536 ± 50	98,5
Арилэстераза	1670 ± 201	42,7	1552 ± 108	49,3
Альдегиддегидрогеназа	5,21 ± 0,57	43,1	3,35 ± 0,65	10,2
Формальдегиддегидрогеназа	3,66 ± 0,23	-7,4	3,29 ± 0,19	-5,5
Глутатион-S-трансфераза	23,6 ± 1,6	16,8	20,3 ± 1,5	-1,0

Примечание. Показатели для нормы и дефицита даны в табл. 1.

активность оксидазы D-аминокислот, альдегидоксидазы, ксантиноксидазы, редуктаз неотетразолия, активность ПОД и эстераз у В₂-дефицитных крыс, хотя абсолютные значения активностей этих ферментов не достигают тех величин, которые отмечены у контрольных животных, обработанных фенобарбиталом. При дефиците витамина В₂ индукция формальдегиддегидрогеназы и глутатион-S-трансферазы не отмечена.

Таблица 3. Экскреция аминофенольных и анилидных метаболитов после введения 74 мкмоль на 100 г массы тела ацетанилида у крыс за 24 ч на фоне различной обеспеченности организма витамином В₂ ($M \pm m$; $n=6-8$)

Метаболиты ацетанилида	Влияние дефицита В ₂		Влияние нагрузки витамином В ₂		
	Норма	Дефицит В ₂	Норма	Введение	
				рибофлавина	ФМН
Свободный л-аминофенол, мкмоль на 100 г массы	0,504 ± 0,057	0,280 ± 0,035*	0,546 ± 0,041	0,531 ± 0,006	0,619 ± 0,038
Свободный л-ацетиламинофенол, мкмоль на 100 г массы	2,19 ± 0,02	1,80 ± 0,05*	2,47 ± 0,13	3,16 ± 0,06*	3,38 ± 0,08*
Связанный л-аминофенол, мкмоль на 100 г массы	43,1 ± 1,1	35,5 ± 0,8*	38,2 ± 1,8	50,2 ± 1,7*	47,0 ± 2,0*
Общий л-аминофенол, мкмоль на 100 г массы	45,8 ± 1,3	37,7 ± 0,8*	41,2 ± 2,1	54,0 ± 1,7*	51,0 ± 2,1*
Аминофенольные метаболиты к общему количеству метаболитов, %	75,3 ± 1,1	69,3 ± 0,5*	74,5 ± 0,9	77,5 ± 1,7	77,1 ± 1,4
Свободные анилидные метаболиты, мкмоль на 100 г массы	8,92 ± 0,48	6,33 ± 0,40*	7,64 ± 0,35	8,04 ± 0,25	11,90 ± 1,27*
Связанные анилидные метаболиты, мкмоль на 100 г массы	6,08 ± 0,78	9,37 ± 0,55*	6,46 ± 0,97	7,59 ± 1,10	3,29 ± 0,96*
Свободные анилидные метаболиты к общему количеству, %	59,5 ± 3,8	40,3 ± 1,9*	54,2 ± 4,8	51,4 ± 4,4	78,3 ± 6,5*
Все метаболиты ацетанилида, мкмоль на 100 г массы	60,8 ± 1,0	51,2 ± 1,1*	55,3 ± 2,5	69,5 ± 0,7*	66,2 ± 2,3*

Итак, в результате проведенных нами исследований показана зависимость ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, от обеспеченности организма крыс витамином В₂. Можно ожидать, что обнаруженные нами на субклеточном уровне изменения активности ферментов вызовут сдвиги и в биотрансформации ксенобиотиков в организме. В связи с этим нами изучен метаболизм ацетанилида, который в организме подвергается многочисленным ферментативным конверсиям (С- и N-гидроксилированию, гидролизу по амидной связи, конъюгации с сульфатом, глюкурономидом и глутатионом [19]) и поэтому служит удобным модельным препаратом при изучении метаболизма ксенобиотиков.

Как оказалось (табл. 3), в результате дефицита рибофлавина значительно снижается скорость биотрансформации ацетанилида. Экскреция метаболитов препарата уменьшается в основном за счет аминофенольных производных. Известно, что ацетанилид в организме подвергается микросомальному гидроксилированию с участием цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ до аминофенолов. Эти данные наряду с обнаруженным нами ранее снижением активности гидроксилазы в микросомах свидетельствуют о нарушении процессов гидроксилирования в организме B_2 -дефицитных животных.

Недостаточность рибофлавина в диете существенно отражается и на процессах гидролиза ацетанилида: значительно уменьшается количество свободных анилидных метаболитов и увеличивается содержание связанных анилидов, что согласуется с обнаруженным нами уменьшением активности микросомальных эстераз у B_2 -дефицитных крыс.

Биотрансформация ацетанилида в условиях дополнительного введения рибофлавина или ФМН значительно стимулируется, о чем свидетельствует увеличение экскреции аминофенольных метаболитов, свободных анилидов. Эти изменения коррелируют со стимуляцией избытком витамина B_2 активности гидроксилазы микросом и эстераз (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что витамин B_2 в значительной степени контролирует активность флавиносодержащих ферментов метаболизма ксенобиотиков и ряда ферментов (эстераз, альдегид- и формальдегиддегидрогеназы), для которых флавины не выполняют роль протетической группы. Различная обеспеченность организма животных витамином B_2 изменяет эффект индуктора метаболизма ксенобиотиков — фенобарбитала и скорость биотрансформации ацетанилида в целостном организме.

G. Z. Lychik, A. A. Pontyuk, N. V. Lutsyuk

EFFECT OF DIFFERENT VITAMIN B_2 CONTENT
IN THE RAT ORGANISM ON THE ACTIVITY OF ENZYMES
PARTICIPATING IN THE METABOLISM OF FOREIGN SUBSTANCES

Summary

Studies on the effect of different content of vitamin B_2 (alimentary deficiency, additional administration) in the rat organism on the activity of enzymes participating in the metabolism of foreign substances and on the inducing effect of phenobarbital have shown that vitamin B_2 to a considerable extent controls the activity of flavin-containing enzymes participating in the metabolism of xenobiotics (D-amino acid oxidase, xanthin and aldehyde oxidases, NADH- and NADPH-reductase activity of neotetrasolium) and a number of enzymes for which flavins do not play the role of prosthetic group (esterases, aldehyde and formaldehyde dehydrogenases, demethylase and hydroxylase). Different content of vitamin B_2 in animal organism also influences the action of phenobarbital, an inductor of xenobiotics metabolism, and the acetanilide biotransformation rate.

N. I. Pirogov Medical Institute, Vinnitsa

1. Shargel L., Mazel P. Effect of riboflavin deficiency on phenobarbital and 3-methylcholanthrene induction of microsomal drugmetabolizing enzymes // *Biochem. Pharmacol.*— 1973.— 22, N 19.— P. 2365—2375.
2. Galdhar N. R., Pawar S. S. Effect of dietary riboflavin levels and phenobarbital pretreatment on hepatic drug metabolizing enzymes and lipid peroxidation in young male rats // *Indian J. Med. Res.*— 1975.— 63, N 4.— P. 507—517.
3. Островский Ю. М. Экспериментальная витаминология.— Минск: Наука и техника, 1979.— 550 с.
4. Методы оценки и контроля витаминной обеспеченности населения / Под ред. В. Б. Спиричева.— М.: Наука, 1984.— 171 с.
5. Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича.— М.: Медицина, 1977.— 390 с.
6. Салнер Д. Б., Сомерс Г. Ф. Химия ферментов и методы их исследования.— М.: Изд-во иностр. лит., 1948.— 584 с.
7. Холмина Г. В., Горкина В. Э. Об окислении жирно-ароматических аминов в тканях печени / *Вопр. мед. химии.*— 1979.— № 3.— С. 322—328.
8. Покровский А. А., Арчаков А. И. Современные методы в биохимии.— М.: Медицина, 1968.— 371 с.

9. Habig W. H., Jacoby W. B. Assays for differentiation of glutathione-S-transferase // Meth. Enzymol.—1981.—77.—P. 398—405.
10. Ceriotti G., De Nadal-Frank A. γ -glutamyl transpeptidase—a simple method for routine microdetermination // Enzyme.—1972—1972.—14, N 4.—P. 221—228.
11. Goodman I. J., Terhly T. R. A comparison of rat and human liver formaldehyde dehydrogenase // Biochim. et biophys. acta.—1971.—252.—P. 489—505.
12. Владимирова Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.—М.: Наука, 1972.—252 с.
13. Кочетов Г. Л. Практическое руководство по энзимологии.—М.: Высш. шк., 1980.—272 с.
14. Кореньман И. И. Методы определения органических соединений.—М.: Химия.—1975.—360 с.
15. Силва С., Ханна Д. Г. Качественный органический анализ по функциональным группам.—М.: Химия, 1983.—672 с.
16. Арчаков А. И. Микросомальное окисление.—М.: Наука, 1975.—327 с.
17. Naya T., Taniguchi M. Abnormal NADP, H-cytochrome P-450 reductase in the liver microsomes of riboflavin-deficient rats // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1982.—104.—P. 394—401.
18. Taniguchi M., Yamamoto T., Nakamura M. Effect of riboflavin deficiency on the lipids on rat liver mitochondria and microsomes // J. Nutr. Sci. and vitaminol.—1978.—24, N 4.—P. 394—381.
19. Cummings A. I., King M. L., Martin B. K. A kinetic study of drug elimination: the excretion of paracetamol and its metabolites in man // Brit. J. Pharmacol. Chemother.—1967.—29, N 2.—P. 150—157.

Мед. ин-т им. Н. И. Пирогова, г. Винница

Получено 02.02.87

УДК 577.184.14

В. А. ГУРЬВОВИЧ, А. Г. МОНСЕНКО

МЕТАБОЛИЗМ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ У ЖИВОТНЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЭТОГО ВИТАМИНА

Изучали распределение [¹⁴C]меченых метаболитов пантотеновой кислоты (ПАК) в тканях нормальных и ПАК-дефицитных крыс-отъемышей через 6 ч после однократной инъекции препаратов пантотената кальция (ПАК-Са), 4'-фосфонпантотената кальция (ФПК-Са) или пантетина (ПТ). На фоне повышенной витаминдефицитной способности ПАК-дефицитных тканей выявлены существенные различия в межклеточном распределении исследуемых производных витамина. По степени биотрансформации радионуклидов в СоА они располагаются в ряд ФПК-Са > ПАК-Са > ПТ. У ПАК-дефицитных животных, получающих меченый ФПК-Са, до 41 % радиоактивности печени сосредоточено во фракции СоА, и значительно увеличивается количество метки в составе ПАК-белковых комплексов цитозоля. Предполагается существование особой ПАК-депонировывающей системы, обеспечивающей внутриклеточный биосинтез СоА.

Изучая различные производные пантотеновой кислоты, исследователи пытаются подобрать препараты с оптимальной витаминной и фармакотерапевтической активностью по медицинским и ветеринарным показаниям [1—5]. В последние годы их внимание сосредоточено на выяснении фармакокинетики препаратов ПАК-Са, ФПК-Са и ПТ. В настоящей работе мы предприняли попытку оценить удельный вес ПАК-белковых комплексов в депонировании исследуемых препаратов и сопоставить эти данные со степенью биотрансформации последних [6, 7] в печени нормальных и ПАК-дефицитных животных. Существование ПАК-белковых комплексов в печени показано нами в опытах с использованием меченой пантотеновой кислоты путем гель-хроматографии цитозоля клеток печени крыс [8]. Следует подчеркнуть, что содержание меченой ПАК печени, ассоциированной в комплексах, увеличивается до 50 % в динамике развития алиментарной витаминной недостаточности [8].

Эксперименты проводили через 6 ч после парентерального введения ПАК-Са, ФПК-Са и ПТ в эквимолярной дозе. Избранный период соответствует максимальной скорости биотрансформации витаминсодержащих соединений в коферментную форму [9].