

УДК 577.151.121:092.9

В.Б. Ларионов, Н.В. Овчаренко, И.Ю. Борисюк, Е.Б. Лихота

# ТРАНСПОРТ $^{14}\text{C}$ -АЦЕТАТА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ ЧЕРЕЗ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ НЕРВНОЙ И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

*Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины*

В.Б. Ларионов, Н.В. Овчаренко, И.Ю. Борисюк, Е.Б. Лихота

## ТРАНСПОРТ $^{14}\text{C}$ -АЦЕТАТУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ КРІЗЬ ГИСТОГЕМАТИЧНІ БАР'ЄРИ НЕРВОВОЇ ТА ТРАВНЕВОЇ СИСТЕМ БІЛИХ МИШЕЙ

*Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України*

Ацетат, що є ендogenous продуктом організму, одночасно є й метаболітом етанолу, що у деякому ступені реалізує побічні дії про його застосуванні. Метою даної роботи було вивчення особливостей концентраційного профілю оцтової кислоти в плазмі крові, головному мозку та печінці мишей після її внутрішньовенного та інтрагастрального введення.

Встановлено, що розподіл ацетату в організмі має двофазний характер, після інтрагастрального введення оцтова кислота легко та швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Вміст радіоактивних метаболітів у печінці є дозозалежним, у плазмі крові він не залежить від дози, а у мозку у декілька разів вища, ніж у плазмі крові, що, вірогідно, обумовлене його активним транспортом крізь гематоенцефалічний бар'єр.

**Ключові слова:** ацетат, активний транспорт, мозок, гемато-енцефалічний бар'єр

V.B. Lariонов, N.V. Ovcharenko, I.Yu. Borisjuk, E.B. Lihota

## THE TRANSPORT OF $^{14}\text{C}$ -ACETATE AND ITS METABOLITES THROUGH HISTOGENMATIC BARRIERS OF NERVOUS AND DIGESTION SYSTEMS

*A.V. Bogatskiy Physics-Chemical institute of NAS of Ukraine*

Acetate, being the endogenous substance, at the same time is the ethanol metabolite, fulfilling some of side effects after its administration. The aim of this work was the studying of acetic acid concentration in the brain, plasma and liver of mice after intravenous and intragastral administrations.

It was found that acetate distribution in the organism is biexponential, and after intragastral administration acetic acid is readily absorbed from the gastro-intestinal system. The amount of the radioactive metabolites in liver is dose-dependent, in the plasma has no correlation with the administered dose, though in brain its concentration is much higher, than in plasma, that depends on its active transport through the blood-brain barrier

**Key words:** acetate, active transport, brain, blood-brain barrier

### Введение

Уксусная кислота принимает участие в ряде биохимических процессов организмов, что обеспечивает их жизнедеятельность. Образование ацетата (как свободного, так и связанного с коферментом) является «узловой точкой» весьма разветвленных метаболических превращений углеводов и липидов, создавая возможность как утилизации этих соединений с образованием необходимой энергии, так и обеспечивая взаимосвязь процессов катаболизма ксенобиотиков и анаболизма эндогенных соединений [1]. Не менее важным является также то, что уксусная кислота (в виде ацетата) обеспечивает восполнение энергозатрат организма, окисляясь в цикле Кребса и, одновременно, является метаболитом этилового спирта, в определенной степени опосредуя проявление побочных эффектов его употребления (поражения паренхимы печени, ацидоз и т.д.) [2]. Однако до настоящего времени основное внимание уделялось изучению целиком биохимического аспекта присутствия ацетата в организме, тогда как его распределение в организме с точки зрения фармакокинетики практически

ни не изучалось. Принимая во внимание большой вклад уксусной кислоты, как образующегося из этилового спирта метаболита, в общий интоксикационный эффект этанола, а также преимущественную локализацию как биофазы действия этанола (головной мозг) целью данной работы было изучение особенностей концентрационного профиля уксусной кислоты в плазме крови, головном мозге и печени мышей в условиях внутривенного и интрагастрального при введении в разных дозах.

### Материалы и методы

В экспериментах были использованы белые беспородные мыши-самцы массой 22-25 г, которые содержались в условиях свободного доступа к воде и предварительной суточной пищевой депривацией.  $^{14}\text{C}$ -Уксусную кислоту (3,2 Кю/моль) вводили внутривенно и интрагастрально (раствор на 0,9% NaCl) в дозах 2, 5 и 10 мМоль/кг. Через определенные промежутки времени животных наркотизировали и декапитуировали, собирая кровь в предварительно гепаринизированные центрифужные пробирки, центрифугируя 15 мин при

3 тыс. об/мин и отбирая 0,2 см<sup>2</sup> плазмы. Головной мозг и печень гомогенизировали в 0,9 % NaCl, 0,2-0,4 см<sup>3</sup> гомогената помещали во флаконы для жидкостной сцинтилляционной фотометрии, добавляли 1 см<sup>3</sup> Тритон X-100, 10 см<sup>3</sup> толуольно-спиртового сцинтиллятора и определяли содержание радиоактивного материала на жидкостном сцинтилляционном фотометре Canberra PASCARD TRI-CARB 2700. Полученные результаты обработаны статистически с помощью пакета программ MS Excel.

#### Обсуждение результатов

Интенсивность метаболических процессов с участием ацетата позволяет предположить его бы-

струю утилизацию организмом. Действительно, как при внутривенном, так и при интрагастральном введении уксусной кислоты концентрация ее в плазме крови (рис. 1) быстро уменьшается в первое время после введения. Фармакокинетический профиль концентрационной кривой носит слабовыраженный двухфазный характер – до первого часа наблюдается фаза распределения соединения в организме, в результате чего его концентрация в плазме крови (центральный отсек) быстро снижается, тогда как после этого до 6 часов проявляется вторая – медленная фаза, элиминации радиоактивных продуктов из организма.

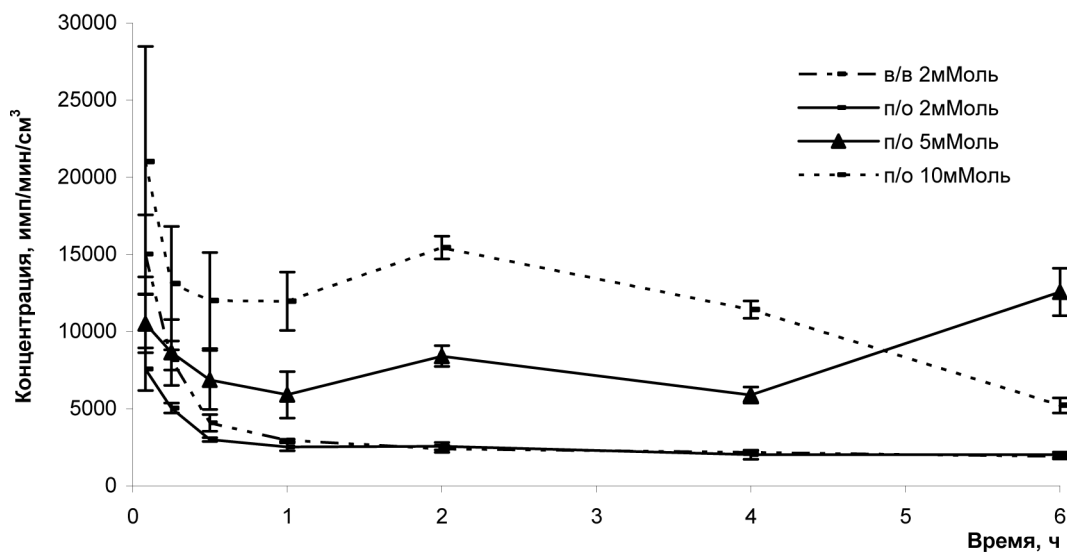


Рис. 1. Изменение концентрации радиоактивных продуктов в плазме крови мышей после внутривенного и интрагастрального введения <sup>214</sup>C-уксусной кислоты в разных дозах.

После интрагастрального введения в дозе 2 мМоль/кг заметно быстрое поступление (всасывание) введенного соединения из желудка в кровь (на кривой отсутствует восходящая ветвь кинетической кривой и первый час введения характеризуется экспоненциальной фазой распределения). Максимальная концентрация радиоактивного материала в первые минуты после введения ниже, чем при внутривенном введении, что обусловлено наличием процесса всасывания кислоты из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако в дальнейшем (после первого часа) концентрация как после внутривенного, так и после интрагастрального введения становятся одинаковыми. Увеличение вводимой интрагастрально дозы <sup>214</sup>C-уксусной кислоты характеризуется увеличением содержания радиоактивных продуктов в плазме крови (рис. 1) и сохранением экспоненциального характера снижения ее концентрации в первый час после введения, на основании чего можно сделать вывод о сохранении линейности и отсутствии насыщения процессов ее поступления из ЖКТ в исследованном интервале доз. В то же время, при введении в дозах 5 и 10 мМоль/кг отмечается появление второго концентрационного максимума (к 2 часам после интрагастрального введения), обусловленного, вероятно, включением ацетата в биохимические (анаболические) процессы и

повторным поступлением в кровь образованных соединений. В целом, концентрационный профиль уксусной кислоты при ее введении в дозах 5 и 10 мМоль/кг на основании данных по общей радиоактивности в интервале времени от 0 до 6 часов не может быть формализован двучастовой фармакокинетической моделью в силу наличия различных биохимических процессов, приводящих к нелинейному изменению содержания радиоактивного вещества в плазме крови.

В противоположность концентрационному профилю уксусной кислоты в плазме крови содержание радиоактивных продуктов в головном мозге (рис. 2) не носит выраженной зависимости от введенной дозы, а средняя концентрация радиоактивных продуктов в данном органе не претерпевает значительных изменений в течение всего времени эксперимента.

Как при внутривенном, так и при интрагастральном введении (2 мМоль/кг) максимальное содержание радиоактивных продуктов в головном мозге отмечается уже в первые минуты эксперимента, однако экспоненциальная фаза уменьшения их содержания наблюдается до 0,5 часа при интрагастральном введении и до ~1 часа при внутривенном (рис. 2). Такое различие может быть также обусловлено увеличением количества ацетата, участвующего в катаболических процессах и

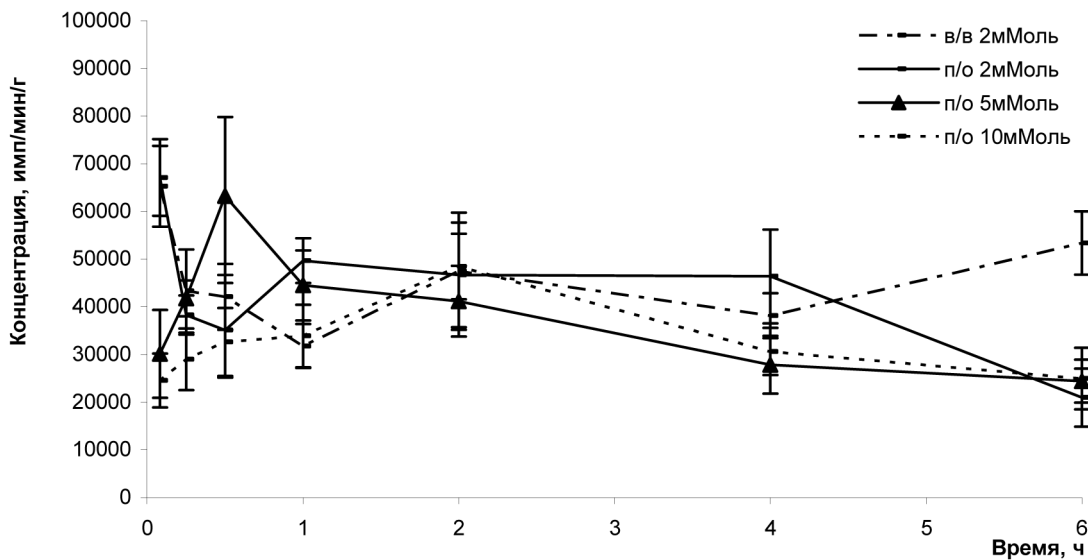


Рис. 2. Изменение концентрации радиоактивных продуктов в головном мозге мышей после внутривенного и интрагастрального введения <sup>214</sup>C-уксусной кислоты в разных дозах.

накоплением радиоактивных метаболитов, медленнее выводящихся из мозга. Увеличение вводимой интрагастрально дозы уксусной кислоты (5 и 10 мМоль/кг), в противоположность концентрационному профилю в плазме крови (рис. 1), не приводит к заметному (или пропорциональному) изменению ее содержания в мозгу, что, учитывая ее содержание в плазме крови при введении в этих дозах, предполагает существование не зависящего от градиента концентрации механизма ее переноса через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и поступления в мозг. Принимая во внимание высокую липофильность ГЭБ и то, что при физиологическом рН более 97 % уксусной кислоты присутствует в виде ацета-аниона [3], данный механизм, предположительно представляет собой энергозависимый активный транспорт. в отличие от уксусной кислоты, проницаемость

ГЭБ для этанола и ацетальдегида носит линейный характер, а их количество в головном мозге зависит от концентрации в плазме крови [4].

Повышение содержания радиоактивного материала в головном мозге к 6 часам после внутривенного введения уксусной кислоты (2 мМоль/кг) может служить доводом в пользу того, что катаболизм ацетата протекает преимущественно не в головном мозге, а образующиеся продукты являются более липофильными (или в большей степени проникают через ГЭБ), в результате чего их содержание в мозге увеличивается на фоне практически неизменной их концентрации в плазме крови.

Концентрационный профиль радиоактивных продуктов в печени также имеет свои особенности (рис. 3). Так, наблюдается дозозависимое увеличение содержа-

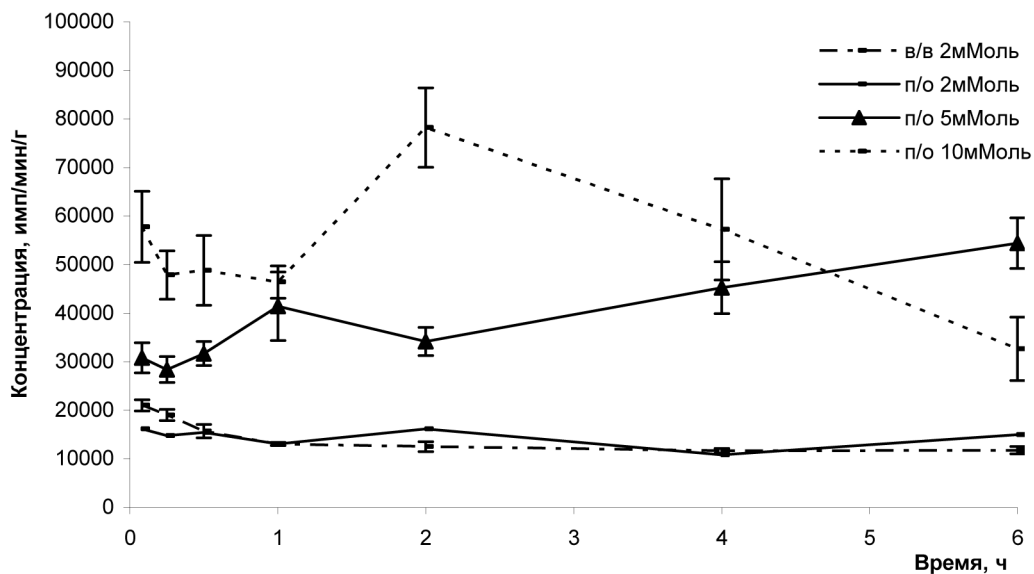


Рис. 3. Изменение концентрации радиоактивных продуктов в печени мышей после внутривенного и интрагастрального введения <sup>214</sup>C-уксусной кислоты в разных дозах.

ния радиоактивного материала, обусловленное высокой степенью всасывания уксусной кислоты из ЖКТ в кровь и прохождением через печень, что соответствует полученным ранее данным других авторов [5, 6]. В то же время следует отметить эквивалентность концентрационных профилей исследуемого соединения как при внутривенном, так и при интрагастральном введении (в дозе 2 мМоль/кг), что предполагает отсутствие значительного метаболизма ацетата в стенке кишечника (в результате чего его количество не изменяется при всасывании) и равноправность процессов поступления ацетата в печень как из кишечника с кровью при интрагастральном введении, так и из системного кровотока при внутривенном.

Учитывая это, а также профиль содержания радиоактивных метаболитов в плазме крови (10 мМоль/кг) появление концентрационного максимума в печени на 2 часа при введении данной дозы следует расценивать не как следствие всасывания уксусной кислоты из ки-

шечника, а как проявление вторичных биохимических процессов, приводящих к накоплению медленнее выводящихся радиоактивных метаболитов. В этом также проявляется отличие уксусной кислоты от ее метаболитических предшественников – этанола [4] и ацетальдегида [Ошибка! Закладка не определена.], при введении которых не отмечается увеличения концентрации радиоактивных продуктов в печени или плазме крови к указанному времени.

Таким образом, в отличие от метаболитических предшественников – этанола и ацетальдегида, фармакокинетический профиль уксусной кислоты имеет свои особенности, являющиеся следствием ее биохимических превращений. Всасывание ацетата из кишечника и поступление в печень осуществляется быстро и пропорционально введенной дозе, тогда как в мозгу содержание радиоактивных продуктов значительно выше, чем в крови, что, возможно, обусловлено его активным транспортом через ГЭБ.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология.- Одесса, Астропринт.- 2004.-720 с.
2. Шишов В.И. Некоторые метаболические эффекты этилового спирта и пути их коррекции. //Фармакол. Токсикол. - 1978. - т.41, №2. - С. 230-235.
3. J.H. Cumming, J.L. Rombeau, Takashi Sakata Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids// Cambridge University Press, 2004.- 575 p.
4. М.Я. Головенко, І.Ю. Борисюк, В.Б. Ларіонов, О.Б. Ліхота Особливості

фармакокінетики етанолу в організмі білих мишей // Медична хімія, 2007.- Т.2, № 2.- С.60-63.

5. Ruppin H., Bar-Meir S., Soergel K., Wood C.M., Schmitt M.G. Absorption of short-chain fatty acids by the colon //Gastroenterology, 1980.-V.78.-P.1500-1507.
6. Fleming S.E., Choi S.Y., Fitch M.D. Absorption of short-chain fatty acids from the rat cecum in vitro.//J. of Nutrition, 1991.-V.121.- P.43-53.

УДК 516.3466643.237

І. К. Сосін, В.С.Бітенський, О. В. Друзь, І.М.Сквіра, Ю.Ф.Чуєв, О.Ю. Гончарова, Г. М. Іванілова, О.А.Осіпов, Т.В. Свіріна-Абрамян

## СПОСІБ ЕКСПЕРТНО-ДІАГНОСТИЧНОЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОКОМІРУ В ПСИХІАТРІЇ, НАРКОЛОГІЇ ТА МЕДИЧНІЙ ПСИХОЛОГІЇ

*Харківська медична академія післядипломної освіти  
Одеський державний медичний університет*

И. К. Сосин, В.С.Битенский, О. В. Друзь, И.М.Сквиря, Ю.Ф.Чуев, О.Ю. Гончарова, Г. М. Иванилова, О.А.Осіпов, Т.В. Свирина-Абрамян

**СПОСОБ ЭКСПЕРТНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЛАЗОМЕРА В ПСИХИАТРИИ, НАРКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Одесский государственный медицинский университет*

Предложен новый подход к экспертно-диагностической идентификации функционального состояния глазомера у пациентов, зависящих от психоактивных веществ, путем применения экспериментальных тестов на возможность человека определять без измерительных приборов («на глаз») пространственные величины, их количественные и масштабные взаимоотношения.

I. K. Sosin, V.S.Bitenskiy, O. V. Dryuz, I.M.Skvira, Yu.F.Chyuev, O. Yu. Goncharova, G. M. Ivanilova, O.A.Osipov, T.V. Svirina-Abramyan

**EXPERT-DIAGNOSTIC AUTHENTICATIONS OF THE FUNCTIONAL STATE OF MEASUREMENT WITH NAKED EYE METHOD AT PSYCHIATRY, NARCOLOGY AND MEDICAL PSYCHOLOGY**

*Kharkiv medical academy of post-graduate education*

*Odessa state medical university*

New approach to expert-diagnostic authentication of the functional state of measurement with naked eye for patients depend on psychoactive drugs, by application with experimental tests on man possibility to determine without measurings devices («on an eye») spatial sizes, their quantitative and scales mutual relations is offered.