

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ВАЛЬПРОАТ-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФОНДА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ У КРЫС; ЭФФЕКТЫ L-КАРНИТИНА

И. Л. Быков¹

Изучено влияние L-карнитина (карнитин 100 мг/кг) на фонд свободных аминокислот плазмы крови и тканей крыс, получавших вальпроовую кислоту (ВК) в дозе 200 мг/кг в течение 8 дней. Введение ВК привело к снижению концентрации Ser, Gln и Ala в плазме крови, Gln, Cys, Phe и His в печени и увеличению уровня Tau, Thr, Gly, α -Aba, Ile и Tug в печени крыс, повышению концентрации PEA, мочевины, Ile, Val, Tug, Phe и α -Aba и снижению Orn в мозге. Введение карнитина нормализовало дисбаланс свободных аминокислот, увеличив концентрацию Asp, Ctn и Orn в плазме крови, снизив содержание Thr, Gly, α -Aba, Ile и повысив уровни Cys и Tug в печени, а также снизив концентрацию α -Aba, Val и Phe в мозге. Характер изменений фонда свободных аминокислот и их производных в тканях и плазме крови крыс подтверждает токсичность ВК и свидетельствует о способности карнитина в определенной мере нормализовать дисбаланс аминокислот, развивающийся на фоне вторичной недостаточности карнитина, индуцированной введением ВК.

Ключевые слова: вальпроовая кислота, токсичность, L-карнитин, свободные аминокислоты

ВВЕДЕНИЕ

Вальпроовая кислота (2-N-пропилпентановая кислота, ВК) является эффективным антиконвульсантным препаратом, широко используемым в терапии различных судорожных состояний [4]. Однако длительный прием ВК может осложняться поражением печени, энцефалопатией, сопровождаться гипогликемией, гиперрамониемией, дикарбоновой органической ацидурией. Токсичность ВК и ее метаболитов обусловлена нарушением β -окисления жирных кислот, генерацией активных форм кислорода, гидроперекисей липидов, угнетением глюконеогенеза [11]. У экспериментальных животных поражение печени при введении ВК зависит от дозы, длительности введения и проявляется уже на 7-е сутки введения препарата в дозе 200 мг/кг жировой дегенерацией гепатоцитов, воспалительными изменениями в портальном тракте [10]. В основе вторичной недостаточности L-карнитина (γ -триметил- β -гидроксипиробетанин; карнитин), развивающейся на фоне введения ВК и усиливающей ее токсичность, лежит ингибирование биосинтеза карнитина, снижение реабсорбции почками, а также повышение экскреции его эфиров. [6]. Карнитин играет облигатную роль в β -окислении жирных кислот, модуляции внутримитохондриального соотношения ацил-КоА/КоА. Участие карнитина в регуляции катаболизма аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ; Leu, Ile, Val) подтверждается наличием в организме млекопитающих производных АРУЦ в виде

эфиров карнитина (пропионил-, изовалерил-, 2-метилбутирилкарнитин) [3]. К тому же, карнитин стимулирует окисление разветвленных α -кетокислот в митохондриях печени млекопитающих, однако биологическая роль этого процесса *in vivo* окончательно не определена. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния карнитина на изменения фонда свободных аминокислот, в том числе и АРУЦ, индуцированные введением ВК, в плазме крови и тканях крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на белых крысах-самцах линии Вистар массой 180 – 200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к питьевой воде. Крысам первой экспериментальной группы в течение 8 дней (внутрибрюшинно, 1 раз в сутки) вводили вальпроат натрия (“Dera-kine”, Италия) (Вальпроат, $n = 7$) в суточной дозе 200 мг/кг (доза, согласно литературным данным, вызывающая у экспериментальных животных при длительном введении биохимические и морфологические нарушения) [8]. Крысы второй экспериментальной группы (Вальпроат + карнитин, $n = 7$) получали, кроме ВК, L-карнитин (100 мг/кг, внутрибрюшинно). Животным контрольной группы (контроль, $n = 7$) вводили изотонический раствор NaCl. В конце эксперимента крыс декапитировали под пентабарбиталовым наркозом (60 мг/кг), быстро извлеченные ткани помещали в жидкий азот, плазму крови получали центрифугированием при 4° С. Безбелковые экстракты плазмы крови и тканей для аминокислотного анализа готовили в 1,35 и 6,4 % растворе хлорной кислоты в соотношении 1:1 и 1:10 соответственно. Свободные аминокислоты и их производные определяли методом катионообменной хроматографии в одноколочном варианте на автоматическом анализаторе аминокислот (AAA-339, Чехия), используя норлейцин в качестве внутреннего стандарта [5]. В эксперименте использовали L-карнитин (“Sigma”, США), остальные реактивы — качества не ниже х.ч. после предварительной перекристаллизации. Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента и корреляционного анализа.

¹ Отдел изучения психического здоровья и алкоголизма (зав. — проф. К. Кианмаа) Института здоровья, Хельсинки 00251, РО 33, Финляндия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гепатотоксичность ВК обусловлена угнетением пула КоА в клетках, что продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, а также токсичностью метаболитов ВК (2-пропил-пент-Δ4-еновая и 2-пропил-4-гидроксипентановая кислоты, 3-кето-2-пропилпентаноил-КоА, 2-пропилпентаноил-КоА, 3-гидрокси-2-пропилпентаноил-КоА), ингибирующих β-окисление жирных кислот и глюконеогенез [11]. Дополнительным фактором, повышающим токсичность ВК, является вторичная недостаточность карнитина, проявляющаяся снижением уровня фракций свободного и общего карнитина в плазме крови и печени [14].

Введение ВК привело к существенным изменениям фонда свободных аминокислот и их производных в тканях и плазме крови крыс экспериментальных групп. У животных, получавших ВК, обнаружено значительное снижение концентраций Ser, Gln, Ala в плазме крови, Gln, Cys, Phe и His в печени, а также повышение уровня Tau, Thr, Gly, α-Aba, Ile, Leu и Tyr в печени (табл. 1). В мозге крыс введение ВК привело к повышению концентраций PEA, мочевины, α-ABA,

Val, Ile, Tyr, Phe, суммарного содержания АРУЦ и, в большей степени, ААК, а также снижению Orn и соотношения АРУЦ/ААК (табл. 2).

Характер изменений пула свободных аминокислот в плазме крови на фоне введения ВК (снижение концентраций гликогенных аминокислот) и их фонда в печени (повышение содержания α-Aba, АРУЦ, Thr, Gly) свидетельствует о нарушении их утилизации в ЦТК [12]. На фоне введения карнитина отмечалась нормализация содержания гликогенных аминокислот в печени, повышение концентрации Asp, Orn в плазме крови, предполагающее активацию цикла мочевинообразования, а также снижение концентрации EA в плазме, свидетельствующее о мембраностабилизирующем действии карнитина. В печени животных нормализующие эффекты карнитина были более выражены, в особенности в отношении аминокислот, маркерных для ее функционального состояния - Tau, Thr, Gln, α-ABA, Met, Ile в сравнении с животными, получавшими только ВК. К тому же, в печени крыс этой группы отмечалось снижение уровней мочевины, Ser, Glu, Val, Phe и His до контрольных значений. Известно, что увеличение суммарного уровня ароматических аминокислот

Таблица 1. Концентрация свободных аминокислот и их производных в плазме крови и печени крыс при введении вальпроата и комбинации вальпроата и карнитина, нмоль/мл, мкмоль/г ткани

| Аминокислота | Плазма | | | Печень | | |
|--------------|---------------|---------------|---------------------------|----------------|----------------|----------------------------|
| | Контроль | Вальпроат | Вальпроат + карнитин | Контроль | Вальпроат | Вальпроат + карнитин |
| Tau | 1035 ± 58,5 | 978 ± 71,4 | 856 ± 118 | 4,26 ± 0,35 | 7,03 ± 1,04* | 2,29 ± 0,13** |
| Urea | 1110 ± 197 | 1090 ± 149 | 1027 ± 186 | 1,81 ± 0,30 | 2,47 ± 0,29 | 1,31 ± 0,29 ⁺ |
| Asp | 106 ± 10,7 | 98,8 ± 5,01 | 125,8 ± 5,9 ⁺ | 2,88 ± 0,14 | 2,80 ± 0,16 | 2,18 ± 0,31 |
| Thr | 1420 ± 176 | 1578 ± 217 | 809 ± 284 | 0,53 ± 0,05 | 1,04 ± 0,21* | 0,30 ± 0,09 ⁺ |
| Ser | 1679 ± 63,9 | 1381 ± 63,9* | 1425 ± 167 | 1,62 ± 0,14 | 1,81 ± 0,13 | 1,06 ± 0,13** |
| Glu | 912,6 ± 40,5 | 900 ± 59,1 | 1000 ± 43,3 | 3,82 ± 0,29 | 3,11 ± 0,15 | 2,93 ± 0,14* |
| Gln | 3925 ± 143 | 3391 ± 181* | 4057 ± 322 | 13,52 ± 0,59 | 10,95 ± 0,49* | 9,68 ± 0,84* |
| Gly | 1841 ± 72,2 | 1953 ± 112 | 1787 ± 204 | 2,44 ± 0,11 | 3,55 ± 0,19* | 2,04 ± 0,16 ⁺ |
| Ala | 2121 ± 152 | 1574 ± 86,7* | 1671 ± 247 | 1,91 ± 0,18 | 1,67 ± 0,17 | 1,37 ± 0,17 |
| α-Aba | 85,7 ± 8,2 | 87,9 ± 19,1 | 78,9 ± 16,4 | 0,056 ± 0,020 | 0,13 ± 0,01* | 0,040 ± 0,009 ⁺ |
| Val | 576,9 ± 41,7 | 485 ± 24,8 | 612,4 ± 91,9 | 0,35 ± 0,018 | 0,33 ± 0,016 | 0,19 ± 0,011** |
| Cys | 17,9 ± 1,03 | 17,6 ± 0,8 | 19,0 ± 4,5 | 0,061 ± 0,012 | 0,024 ± 0,005* | 0,032 ± 0,012 |
| Met | 135,5 ± 8,5 | 132,5 ± 9,9 | 154,5 ± 16,5 | 0,040 ± 0,011 | 0,060 ± 0,003 | 0,037 ± 0,006 ⁺ |
| Ctn | 5,8 ± 0,9 | 6,3 ± 1,9 | 11,8 ± 0,3** | 0,011 ± 0,0015 | 0,011 ± 0,001 | — |
| Ile | 246,3 ± 14,9 | 265,2 ± 18,7 | 305 ± 54,8 | 0,12 ± 0,01 | 0,16 ± 0,01* | 0,08 ± 0,01** |
| Leu | 493,6 ± 23,6 | 526 ± 14,5 | 612,1 ± 80,6 | 0,23 ± 0,015 | 0,27 ± 0,01* | 0,26 ± 0,02 |
| Tyr | 286,9 ± 27,7 | 244 ± 11,6 | 249,6 ± 15,2 | 0,084 ± 0,021 | 0,16 ± 0,01* | 0,18 ± 0,03* |
| Phe | 185,7 ± 13,6 | 164,4 ± 5,10 | 203,3 ± 20,1 | 0,16 ± 0,015 | 0,10 ± 0,003* | 0,06 ± 0,013** |
| EA | 390,0 ± 20,9 | 437,7 ± 26,7 | 269,0 ± 11,1** | 0,56 ± 0,031 | 0,53 ± 0,022 | 0,51 ± 0,089 |
| Orn | 223,9 ± 18,6 | 189,9 ± 17,2 | 254,8 ± 17,2 ⁺ | 0,26 ± 0,016 | 0,25 ± 0,013 | 0,23 ± 0,035 |
| His | 376,5 ± 45,1 | 309,0 ± 12,2 | 360,0 ± 27,2 | 0,73 ± 0,018 | 0,63 ± 0,017* | 0,52 ± 0,052* |
| АРУЦ/ААК | 2,82 ± 0,11 | 3,15 ± 0,2 | 3,3 ± 0,4 | 2,91 ± 0,11 | 2,87 ± 0,10 | 2,50 ± 0,41 |
| АРУЦ | 1317,0 ± 77,8 | 1276,5 ± 43,5 | 1530 ± 224 | 0,71 ± 0,042 | 0,76 ± 0,028 | 0,53 ± 0,027** |
| ААК | 472,6 ± 39,1 | 408,5 ± 13,1 | 452,9 ± 19,1 | 0,24 ± 0,015 | 0,27 ± 0,008 | 0,24 ± 0,026 |

Примечание. Здесь и в табл. 2 АРУЦ — аминокислоты с разветвленной углеродной цепью, ААК — ароматические аминокислоты. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с контролем; ⁺ — с группой “Вальпроат”.

(ААК) и количественного соотношения между ААК и АРУЦ (молярный коэффициент Фишера), является информативным показателем, отражающим поражение печени и нарушение ее функций. Отношение АРУЦ/ААК не изменялось при всех воздействиях, однако суммарное содержание АРУЦ (главным образом за счет Val и Ile) в печени крыс, получавших карнитин, оказалось достоверно ниже, чем у животных остальных групп. Введение ВК существенно меняло фонд незаменимых и заменимых аминокислот в плазме крови и тканях крыс, причем направленность метаболических сдвигов свидетельствует о снижении использования аминокислот в реакциях глюконеогенеза, что подтверждается снижением уровня Ala в плазме крови — главного транспортного посредника этого процесса и увеличением концентраций гликогенных (Gly и Thr) аминокислот в печени [2]. Повышение уровня Gly в печени животных, получавших ВК, может быть также связано со снижением активности глицин-N-ацилтрансферазы, участвующей в биосинтезе глициновых конъюгатов алифатических карбоновых и ароматических кислот. В свою очередь, нормализацию содержания гликогенных аминокислот (Thr, Ser, Gly) в печени крыс на фоне введения карнитина можно расценивать

Таблица 2. Концентрация свободных аминокислот и их производных в мозге и мышце крыс при введении вальпроата и комбинации вальпроата и карнитина, мкмоль/г ткани

| Аминокислота | Мозг | | |
|-----------------|----------------|----------------|-----------------------------|
| | Контроль | Вальпроат | Вальпроат+карнитин |
| CA | 0,07 ± 0,004 | 0,07 ± 0,014 | 0,11 ± 0,005* ⁺ |
| Tau | 4,98 ± 0,49 | 5,60 ± 0,53 | 4,72 ± 0,50 |
| PEA | 1,04 ± 0,076 | 2,09 ± 0,31* | 1,36 ± 0,16 |
| urea | 0,44 ± 0,15 | 1,00 ± 0,10* | 0,67 ± 0,14 |
| Asp | 3,46 ± 0,091 | 3,27 ± 0,15 | 2,95 ± 0,15* |
| Thr | 0,74 ± 0,072 | 0,86 ± 0,068 | 0,39 ± 0,09* ⁺ |
| Ser | 0,79 ± 0,09 | 0,84 ± 0,104 | 0,76 ± 0,07 |
| Glu | 10,26 ± 0,57 | 9,62 ± 0,64 | 9,03 ± 0,43 |
| Gln | 6,95 ± 0,35 | 6,29 ± 0,31 | 5,96 ± 0,23* |
| Gly | 1,05 ± 0,21 | 1,36 ± 0,27 | 1,32 ± 0,37 |
| Ala | 0,40 ± 0,02 | 0,40 ± 0,02 | 0,39 ± 0,02 |
| α-Aba | 0,017 ± 0,003 | 0,11 ± 0,004* | 0,01 ± 0,002 ⁺ |
| Val | 0,12 ± 0,011 | 0,16 ± 0,014* | 0,06 ± 0,005* ⁺ |
| Cys | 0,032 ± 0,001 | 0,028 ± 0,005 | 0,01 ± 0,001* ⁺ |
| Met | 0,16 ± 0,048 | 0,20 ± 0,08 | 0,021 ± 0,002* |
| Ile | 0,014 ± 0,0017 | 0,025 ± 0,004* | 0,12 ± 0,08 |
| Leu | 0,045 ± 0,003 | 0,058 ± 0,01 | 0,084 ± 0,005* |
| Tyr | 0,052 ± 0,007 | 0,18 ± 0,011* | 0,15 ± 0,01* |
| Phe | 0,07 ± 0,004 | 0,087 ± 0,004* | 0,035 ± 0,001* ⁺ |
| EA | 0,37 ± 0,0110 | 0,35 ± 0,014 | 0,37 ± 0,017 |
| NH ₃ | 3,52 ± 0,098 | 3,39 ± 0,14 | 3,38 ± 0,12 |
| Om | 0,05 ± 0,011 | 0,025 ± 0,004* | 0,031 ± 0,009 |
| АРУЦ/ААК | 1,48 ± 0,11 | 0,90 ± 0,08* | 0,98 ± 0,08* |
| АРУЦ | 0,17 ± 0,008 | 0,244 ± 0,019* | 0,185 ± 0,011 ⁺ |
| ААК | 0,123 ± 0,011 | 0,272 ± 0,015* | 0,192 ± 0,010* ⁺ |

как результат адаптивных сдвигов, направленных на активацию глюконеогенеза, что подтверждается данными о значительном повышении содержания гликогена и АТФ в печени крыс, получавших карнитин, а также данными о снижении концентрации пирувата, лактата и увеличении уровня АТФ в мозге и печени мышшей линии Sparse-fur (SPF) с генетическим дефектом орнитин-карбамоилтрансферазы на фоне введения карнитина [9]. Снижение концентрации Met в печени и мозге крыс, получавших карнитин, по сравнению с животными, получавшими только ВК, может быть обусловлено повышенной утилизацией Met в реакции биосинтеза S-аденозилметионина, в которой Met выступает донором метильных групп.

Введение ВК вызвало значительное увеличение концентрации α-АВА в печени и мозге, что может быть связано с активацией синтеза ее основного предшественника — α-кетобутирата из Thr, уровень которого в печени также заметно возрос, а не из Met и Ser, поскольку коэффициент корреляции между концентрациями α-АВА и Thr был высоко достоверным ($r = -0,74$). Введение карнитина нормализовало уровень α-АВА и снижало концентрации аминокислот-предшественников (Thr, Met и Ser).

Эффекты ВК в отношении пула серосодержащих аминокислот и их дериватов в печени проявлялись увеличением уровня Tau и более чем двукратным снижением концентрации Cys, тогда как у крыс, получавших ВК и карнитин, нормализация уровня Cys сопровождалась значительным снижением содержания Tau и SA. Анализ корреляционных взаимоотношений Tau/CA, Tau/Cys, Tau/Ctn свидетельствует об активации биосинтеза Tau из Cys в печени крыс при введении карнитина (Tau/CA, $r = -0,81$).

Структурная схожесть метаболитов ВК и α-кетокислот, по-видимому, может лежать в основе эффектов ВК на обмен АРУЦ. Действительно, большие, получавшие ВК, экскретировали повышенные количества дезаминированных метаболитов Val, Ile и Leu, а также производных Ile — 2-метилбутирата и 2-метил-3-ОН-бутирата, что свидетельствует об ингибировании ацил-КоА дегидрогеназ, вовлеченных в катаболизм АРУЦ, а также коротко- и среднецепочечных жирных кислот [1]. В свою очередь карнитин играет существенную роль в обмене АРУЦ, что подтверждается наличием в тканях и физиологических жидкостях человека и животных промежуточных продуктов катаболизма этих аминокислот, идентифицированных в виде эфиров карнитина [13]. Окислительное декарбоксилирование α-кетокислот, являющихся продуктами дезаминирования АРУЦ, катализируется дегидрогеназой разветвленных α-кетокислот, локализованной на внутренней митохондриальной мембране. Реакция протекает с образованием соответствующих ацил-КоА, НАДН, CO₂ и утилизацией КоASH и НАД⁺. Образование вальпроил-КоА из ВК, сопровождающееся секвестрацией свободного КоASH, а также изменением соотношения ацил-КоА/КоASH, предполагает вмешательство ВК в катаболизм АРУЦ на этапе декар-

бокислирования, что проявляется снижением катаболизма соответствующих α -кетокислот и накоплением аминокислот-предшественников [12]. К тому же снижение биодоступности свободного карнитина может усиливать эффекты ВК в отношении обмена АРУЦ [7]. Значительное снижение суммарного содержания АРУЦ в печени крыс, получавших карнитин на фоне введения ВК, предполагает и наличие низких концентраций соответствующих им α -кетокислот в митохондриях, что позволяет считать изменения содержания АРУЦ в печени карнитин-зависимыми. По-видимому, участие карнитина в катаболизме АРУЦ реализуется за счет увеличения регенерации свободного КоASH, необходимого на этапе окислительного декарбокислирования α -кетокислот и/или снижения внутримитохондриальных концентраций соответствующих ацил-КоА и α -кетокислот, в результате повышения их транспорта из митохондрий.

Известно, что для биосинтеза Glu в мозге необходимы доноры аминогрупп, в качестве которых выступают АРУЦ (главным образом Leu), легко проникающие через гематоэнцефалический барьер из системной циркуляции [15]. Это подтверждается использованием ^{15}N -меченых АРУЦ, обеспечивающих свыше 1/3 аминогрупп для синтеза Glu. Трансаминирование АРУЦ происходит в основном в астроцитах, где синтезируется Glu, а α -кетокислоты, включая α -кетозапроат, поступают в экстрацеллюлярную жидкость и захватываются нейроглией, в которой происходит ресинтез Leu. Этот процесс является основным механизмом, регулирующим концентрацию Glu в мозге. В нашем эксперименте уровень Glu в мозге крыс, получавших ВК, практически не менялся, однако концентрации Val и Pe значительно повышались. Содержание АРУЦ в мозге на фоне введения карнитина значительно возросло, в основном за счет Leu, что свидетельствует о влиянии препарата на трансаминирование АРУЦ, но не на их транспорт через гематоэнцефалический барьер, так как концентрация АРУЦ в плазме крови не менялась, что также свидетельствует о карнитин-зависимом характере изменения катаболизма Glu и АРУЦ в мозге.

ВЫВОДЫ

1. Изменение фонда свободных аминокислот и их производных в тканях и плазме крови крыс является одним из проявлений токсичности вальпроевой кислоты (ВК).

2. Активация катаболизма аминокислот и их утилизации для энергетических и пластических целей под действием карнитина свидетельствует о способности препарата нормализовать дисбаланс аминокислот, развивающийся на фоне вторичной недостаточности карнитина, индуцированной введением ВК, и нивелировать метаболические проявления токсичности ВК.

ЛИТЕРАТУРА

1. G. D. Anderson, A. A. Acheampong, and R. H. Levy, *Neurology*, **44**(4), 742 – 744 (1994).
2. C. M. Becker and R. A. Harris, *Arch. Biochem. Biophys.*, **223**(2), 381 – 392 (1983).
3. L. L. Bieher and Y. R. Choi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 2795 – 2799 (1977).
4. S. Chayasirisobbon and M. Russel, *Neurology*, **33**, 99 – 103 (1983).
5. Z. Deyl, J. Hyaneek, and M. Horakova, *J. Chromatogr.*, **379**, 177 – 250 (1986).
6. V. Farkas, I. Bock, J. Cseko, and A. Sandor, *Biochem. Pharmacol.*, **52**(9), 1249 – 1233 (1996).
7. J. W. Kesterson, G. R. Granneman, and J. M. Machinist, *Hepatology*, **4**, 1143 – 1152 (1984).
8. M. Kibayashi, M. Nagao, and S. Chiba, *Pediatr. Int.*, **41**(1), 52 – 60 (1999).
9. L. Ratnakumari, I. A. Qureshi, and R. F. Butterworth, *Metabolism*, **42**(8), 1039 – 1046 (1993).
10. M. Raza, O. A. al-Shabanah, A. M. al-Bekairi, and S. Qureshi, *Int. J. Tissue React*, **22**(1), 15 – 21 (2000).
11. M. F. B. Silva, C. Jakobs, M. Duran, et al., *Mol. Genet. Metabol.*, **73**, 358 – 361 (2001).
12. J. H. Thurston, J. E. Carroll, R. E. Hauhart, and J. A. Schiro, *Life Sci*, **29**(17), 1643 – 1651 (1985).
13. J. H. Veerkamp, H. T. B. Van Moerkerk, and A. J. M. Wagenmakers, *Int. J. Biochem.*, **17**(9), 967 – 974 (1985).
14. A. Verrotti, R. Greco, G. Morgese, et al., *Int. J. Clin. Lab. Res.*, **29**, 36 – 40 (1999).
15. M. Yudkoff, *Glia*, **21**(1), 92 – 98 (1997).

Поступила 28.05.04

VALPROATE-DEPENDENT CHANGES IN THE SPECTRUM OF FREE AMINO ACIDS IN RATS: L-CARNITINE EFFECTS

I. L. Bykov

Mental Health and Alcohol Research Department, National Public Health Institute, 00251 Helsinki, P. O. Box 33, Finland

The effect of L-carnitine (LC) in a dose of 100 mg/kg on the spectrum of free amino acids in the tissues and blood plasma was studied in rats pretreated for 8 days with valproic acid (VA) in a dose of 200 mg/kg. The VA treatment led to a decrease in the concentration of Ser, Gln, and Ala in the blood plasma and of Gln, Cys, Phe, and His in the liver, and to an increase in the level of Tau, Thr, Gly, α -Aba, Ile, and Tyr in the liver. In the rat brain, the concentration of PEA, urea, Ile, Val, Tyr, Phe, and α -Aba increased, while the Orn level decreased. The introduction of LC led to correction of the dysbalance of free amino acids, whereby the levels of Asp, Ctn, and Orn in the blood plasma and the levels of Cys and Tyr in the liver were increased, while the levels of Thr, Cly, α -Aba, and Ile in the liver and the levels of α -Aba, Val, and Phe in the brain were decreased. The character of variation of the spectrum of free amino acids and their derivatives in the tissues and blood plasma of rats confirms the toxicity of VA and shows the ability of LC to normalize (to a certain extent) the balance violated by the VA-induced LC insufficiency.