

ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ВЛИЯНИЕ L-КАРНИТИНА НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АЦИЛ-КоА ДЕГИДРОГЕНАЗ

И. Л. Быков¹

Изучено влияние L-карнитина на обмен органических кислот и гомеостаз карнитина при рибофлавиновом гиповитаминозе, являющемся экспериментальной моделью множественной ацил-КоА дегидрогеназной недостаточности. У крыс на фоне гиповитаминоза выявлено повышение экскреции глутаровой, этилмалоновой, метилантарной кислот, изовалерил-глицина, бутирил-глицина, изобутирил-глицина, 2-метил-бутирил-глицина, гексаноил-глицина, короткоцепочечных жирных кислот, насыщенных и ненасыщенных дикарбоновых органических кислот (C₆ – C₁₀). Обнаружено снижение концентрации свободного карнитина в плазме крови и тканях экспериментальных животных, повышение уровня изобутирил- и изовалерил-карнитина мышечной ткани, а также снижение концентрации ацетил- и пропионил-карнитина в плазме, почках и печени. Введение L-карнитина крысам при V₂-гиповитаминозе нормализовало гомеостаз карнитина, увеличив концентрацию свободного карнитина в плазме крови и тканях, экскрецию с мочой и уровень в тканях ацил-карнитина, а также снизило выраженность органической ацидурии.

Ключевые слова: L-карнитин, органические кислоты, V₂-гиповитаминоз

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточность ацил-КоА дегидрогеназ (МАДН, глутаровая ацидурия II типа) является наследственной патологией обмена веществ и проявляется дикарбоновой органической ацидурией и экскрецией метаболитов, образующихся из ацил-КоА интермедиатов β-окисления жирных кислот, катаболизма аминокислот, производных глицина и L-карнитина [1].

Вторичная недостаточность L-карнитина (γ-триметил-β-гидроксипутиробетанин; карнитин), играющего важную роль в обмене липидов, развивающаяся при МАДН, зачастую осложняет ее течение и прогноз. Карнитин участвует в транспорте длинноцепочечных ацилов жирных кислот в митохондриальный матрикс, регуляции метаболизма среднецепочечных ацил-КоА и ацил-КоА с разветвленной углеводородной цепью, а также в реакциях конъюгации с ксенобиотиками [3, 5, 9]. Однако роль карнитина в патогенезе наследственной патологии обмена веществ, в том числе и МАДН, остается недостаточно изученной. Экспериментальной моделью МАДН является рибофлавиновый гиповитаминоз, проявляющийся снижением активности ФАД-зависимых ацил-КоА дегидрогеназ и повышенной экскрецией органических кислот и конъюгатов глицинового ряда [8, 14].

Целью настоящего исследования явилось изучение молекулярных механизмов патологии обмена карнитина и органических кислот у крыс при недостаточности ацил-КоА дегидрогеназ, а также оценка возможности коррекции метаболических нарушений экзогенным карнитином.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар с начальной массой 37 – 40 г, получавших синтетический V₂-дефицитный рацион ("Clea", Япония, гиповитаминоз, n = 7) в течение 10 нед. Животные второй экспериментальной группы (гиповитаминоз + карнитин, n = 7), наряду с диетой, получали водный раствор L-карнитина ("Sigma", США) в концентрации, обеспечивавшей суточное потребление препарата в дозе 200 мг/кг (эффективные дозы, используемые в экспериментах на животных — 20 – 300 мг/кг; в клинической практике — до 5 г в сутки) [10, 15]. Крысы контрольной группы (контроль, n = 7) получали обычный сбалансированный гранулированный корм. У животных, содержащихся в индивидуальных обменных клетках, еженедельно брали пробы мочи. После предварительной анестезии пентобарбиталом (5 мг на 100 г) перед декапитацией животных кровь для подготовки плазмы забирали посредством сердечной пункции. Быстро извлеченные ткани печени, мозга, почек и мышц замораживали в жидком азоте и хранили при – 80 °С до анализа. Концентрацию креатинина в моче определяли спектрофотомет-

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

Таблица 1. Концентрация ацил-карнитинов (нмоль/ммоль креатинина) и органических кислот (мкг/мг креатинина) в моче крыс при В₂-гиповитаминозе и введении L-карнитина (M ± SD).

Показатель	Контроль	Гиповитаминоз	Гиповитаминоз + карнитин
C ₂ (ацетил-карнитин)	0,23 ± 0,08	0,08 ± 0,04*	76,9 ± 28,2*#
C ₃ (пропионил-карнитин)	0,08 ± 0,07	0,06 ± 0,01	1,7 ± 0,5*#
C ₄ (бутирил-карнитин)	0,22 ± 0,02	0,18 ± 0,05	14,0 ± 4,7*#
C ₅ (изовалерил-карнитин)	0,08 ± 0,05	0,18 ± 0,06*	10,4 ± 4,7*#
C ₆ (гексаноил-карнитин)	0,04 ± 0,02	0,12 ± 0,04*	0,45 ± 0,1*#
C ₈ (октаноил-карнитин)	0,04 ± 0,01	0,07 ± 0,04	0,34 ± 0,1*#
DiC ₅ (глутарил-карнитин)	0,13 ± 0,06	0,28 ± 0,05*	1,39 ± 0,28*#
DiC ₆	0,11 ± 0,08	0,12 ± 0,05	0,76 ± 0,29*#
C ₁₀ (деcanoил-карнитин)	0,05 ± 0,02	0,04 ± 0,01	0,17 ± 0,04*#
DiC ₈	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,01	0,26 ± 0,08*#
Изобутирил-глицин	3,3 ± 2,2	112,0 ± 39,0*	95,0 ± 34,0*
Изовалерил-глицин	38 ± 8	1243 ± 340*	1073 ± 288*#
Гексаноил-глицин	0,1 ± 0,1	69 ± 60*	45 ± 14*
2-Ме-бутирил-глицин	8,4 ± 3,4	178 ± 67*	169 ± 78*
n-Бутирил-глицин	6,7 ± 1,9	314 ± 87*	234 ± 106*#
Адипиновая кислота	19,1 ± 11,7	176 ± 64*	43 ± 38*#
Субериновая кислота	13,4 ± 3,4	61,4 ± 50,5*	38,0 ± 18,6*
Этилмалоновая кислота	15,6 ± 2,6	129,3 ± 74,0*	82,1 ± 22,1*#
Метилсукцинат	10,3 ± 4,8	21,5 ± 8,6*	19,4 ± 4,6*
Глутаровая кислота	11,3 ± 8,3	34,7 ± 18,4*	11,5 ± 8,8*#

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с группой “Контроль”; # — с группой “Гиповитаминоз”.

рическим методом [12]. Органические кислоты из биологического материала экстрагировали этилацетатом и в виде триметилсилилильных производных определяли методом газожидкостной капиллярной хроматографии/масс-спектрометрии (ГЖХ-МС) на хроматографе Hewlett-Packard 5890 с 2-ОН-фенилуксусной кислотой в качестве внутреннего стандарта [13]. Концентрацию свободного карнитина в крови и тканях определяли спектрофотометрически [11]. Анализ ацил-карнитинов тканей и биологических жидкостей проводили методом тандемной хроматомасс-спектрометрии с ионизацией быстрыми атомами (FAB-MS/MS), используя дейтерированные аналоги ацил-карнитинов ([D³]ацетил-, [D³]бутаноил-, [D³]гексаноил- и [D³]деcanoил-карнитин) в качестве внутренних стандартов [3, 6]. FAB-MS/MS анализ осуществляли на масс-спектрометре TSQ 700 (Finnigan MAT Instruments Inc., Япония). Спектры ацил-карнитинов регистрировали в диапазоне 100 – 400 M/Z в режиме сканирования ионов, продуцирующих дочерний ион с M/Z 99. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ и обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс обеих экспериментальных групп, получавших В₂-дефицитный рацион, развились характерные признаки гиповитаминоза, проявлявшиеся воспалением слизистых, гнездным облысением, атаксией, скан-

дированностью движений, снижением массы тела. На фоне В₂-недостаточности экскреция с мочой изобутирил-, изовалерил-, 2-Ме-бутирил- и *n*-бутирил-глицина, адипиновой, субериновой, этилмалоновой, глутаровой и метилантарной кислот значительно повышалась (табл. 1). Однако у животных, получавших карнитин (гиповитаминоз + карнитин), экскреция изовалерил- и *n*-бутирил-глицина, адипиновой, этилмалоновой и глутаровой кислот была существенно ниже по сравнению с крысами, получавшими только рибофлавин-дефицитный рацион.

Основным биохимическим дефектом при В₂-гиповитаминозе является метаболический блок на уровне ФАД-зависимых ацил-КоА дегидрогеназ, участвующих в β-окислении жирных кислот, катаболизме аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (лейцин, изолейцин, валин), обмене лизина, гидроксизина и триптофана [2, 14]. Снижение активности этих ферментов ведет к внутриклеточной аккумуляции токсичных ацил-КоА тиоэфиров, их кислотных производных и развитию дикарбоновой органической ацидурии. Увеличение экскреции дикарбоновых органических кислот (глутаровая, адипиновая, субериновая) в моче крыс на фоне В₂-недостаточности связано с их повышенным биосинтезом в реакциях микросомального ω-окисления среднепечочных жирных кислот. В этой ситуации отсутствие изменений экскреции и уровня в тканях соответствующих дикарбоновых ацил-карнитинов (DiC₆, DiC₈) у крыс на фоне В₂-гипо-

Таблица 2. Концентрация ацил-карнитинов в плазме крови крыс (нмоль/мл) и почке (нмоль/г) при В₂-гиповитаминозе и введении L-карнитина (M ± SD)

Показатель	Плазма			Почка		
	Контроль	Гиповитаминоз	Гиповитаминоз + карнитин	Контроль	Гиповитаминоз	Гиповитаминоз + карнитин
Общий карнитин	81,6 ± 17,6	21,8 ± 6,0*	80,0 ± 18,8 [#]	831 ± 102,3	375 ± 89,1	1238 ± 258,7
Свободный карнитин	54,2 ± 11,9	13,3 ± 3,2*	44,6 ± 16,3 [#]	734 ± 91	295 ± 72*	903 ± 197 [#]
Ацил-карнитин	27,4 ± 6,3	8,4 ± 3,7*	35,6 ± 7,1 [#]	96,6 ± 18,9	80,0 ± 21,1	335,2 ± 64,1* [#]
C ₂ (ацетил-карнитин)	19,6 ± 5,4	5,15 ± 1,88*	24,7 ± 6,1 [#]	78,3 ± 13,2	51,2 ± 12,2*	243,0 ± 47,0* [#]
C ₃ (пропионил-карнитин)	0,43 ± 0,27	0,15 ± 0,08*	0,53 ± 0,18 [#]	4,29 ± 1,97	3,62 ± 0,55	13,5 ± 2,90* [#]
C ₄ (бутирил-карнитин)	0,84 ± 0,45	1,38 ± 0,58	3,91 ± 1,05* [#]	7,76 ± 3,21	10,96 ± 5,42	38,5 ± 11,3* [#]
C ₅ (изовалерил-карнитин)	0,28 ± 0,11	0,87 ± 0,61	2,48 ± 0,94* [#]	3,23 ± 1,06	10,94 ± 5,85	30,9 ± 8,1* [#]
C ₆ (гексаноил-карнитин)	0,04 ± 0,01	0,10 ± 0,06	0,44 ± 0,18* [#]	0,65 ± 0,01	0,72 ± 0,25	2,38 ± 0,81* [#]
C ₈ (октаноил-карнитин)	0,01 ± 0,007	0,02 ± 0,02	0,12 ± 0,05* [#]	0,26 ± 0,03	0,25 ± 0,06	0,76 ± 0,20* [#]
DiC ₅ (глутарил-карнитин)	0,07 ± 0,03	0,08 ± 0,02	0,20 ± 0,03* [#]	1,01 ± 0,24	1,15 ± 0,27	2,43 ± 0,48* [#]
DiC ₆	0,04 ± 0,005	0,04 ± 0,02	0,1 ± 0,03* [#]	0,49 ± 0,03	0,49 ± 0,14	1,97 ± 0,87* [#]
C ₁₀ (деcanoил-карнитин)	0,02 ± 0,002	0,02 ± 0,01	0,09 ± 0,03* [#]	0,22 ± 0,04	0,18 ± 0,05	0,59 ± 0,16* [#]
DiC ₈	0,01 ± 0,005	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,005	0,07 ± 0,02	0,05 ± 0,02	0,14 ± 0,04 [#]

витаминоза, может быть связано с относительной недостаточностью карнитина, что подтверждается значительным увеличением их концентраций в моче и тканях животных после экзогенного назначения препарата.

Действительно, В₂ недостаточность привела к существенным нарушениям гомеостаза карнитина у крыс. Уровень свободного карнитина в плазме крови и почках крыс при В₂-гиповитаминозе составлял 25 и 40 %, а в скелетной мышце и печени — 63 и 67 % от контроля, соответственно (табл. 2 и 3). Аналогичная тенденция, за исключением мышечной ткани, где его уровень не изменялся, наблюдалась и в отношении концентрации общего карнитина, представляющего суммарную фракцию свободного и ацилированного карнитина. Однако у крыс, получавших карнитин, концентрация всех его фракций в тканях значительно повышалась, а в почках и мышце уровень ацилированного карнитина был в 2–3 раза выше соответствующих значений контроля (табл. 2 и 3).

Крысы контрольной группы, получавшие сбалансированный рацион, экскретировали в незначительных количествах широкий спектр алифатических карбоновых и дикарбоновых ацил-карнитин (табл. 1). При В₂-недостаточности наблюдалось снижение экскреции ацетил-карнитина и увеличение изовалерил-, гексаноил- и глутарил-карнитина. У животных, получавших карнитин, экскреция всех детектированных производных карнитина значительно повышалась, в основном за счет короткоцепочечных ацил-карнитин (ацетил — в 961 раз, пропионил — в 29 раз, бутирил — в

77 раз, изовалерил — в 57 раз, глутарил — в 5 раз, адипил-карнитина в 7 раз (табл. 1). В то же время на фоне В₂-недостаточности уровень ацетил-карнитина в плазме крови, почках и печени, а пропионил-карнитина в плазме крови и мышечной ткани был ниже, чем в контроле (табл. 2 и 3). Однако концентрация бутирил-, изовалерил- и гексаноил-карнитина в мышце была значительно выше (7–22 раза) чем у крыс контрольной группы. Применение карнитина привело к повышению концентрации большинства ацил-карнитин в мышце и почках и, в меньшей степени, в плазме крови и печени животных.

Таким образом, значительное снижение концентрации свободного карнитина в плазме и тканях при В₂-гиповитаминозе обусловлено повышенной утилизацией этого соединения в ацилтрансферазных реакциях, не компенсируемой эндогенным синтезом и экзогенным поступлением карнитина в составе диеты. Однако в скелетной мышце, где карнитин не синтезируется, пул карнитина оставался относительно стабилен в основном за счет повышения концентрации ацил-карнитина что, по-видимому, связано с функционированием системы специфического транспорта свободного карнитина в миоциты из системной циркуляции, поддерживающей концентрацию карнитина в мышечной ткани в 40–50 раз выше, чем в крови [7, 9].

Наличие в моче крыс контрольной группы короткоцепочечных ацил-карнитин и ацил-карнитин с разветвленной цепью свидетельствует о том, что помимо роли транспортного посредника в β-окислении жирных кислот карнитин участвует в регуляции ката-

Таблица 3. Концентрация ацил-карнитинов в печени и мышечной ткани (нмоль/г) при В₂-гиповитаминозе и введении L-карнитина, М ± SD

Показатель	Печень			Мышца		
	Контроль	Гиповитаминоз	Гиповитаминоз + карнитин	Контроль	Гиповитаминоз	Гиповитаминоз + карнитин
Общий карнитин	320 ± 54	210 ± 51	374 ± 53	1112 ± 211	913 ± 241	2001 ± 341
Свободный карнитин	226 ± 32	153 ± 48*	254 ± 46 [#]	780 ± 130	490 ± 200*	1060 ± 290 [#]
Ацил-карнитин	94 ± 25	57 ± 13	120 ± 34 [#]	332 ± 77	423 ± 55	941 ± 175 [#]
С ₂ (ацетил-карнитин)	75,7 ± 24,0	38,2 ± 12,4*	80,4 ± 25,4 [#]	312 ± 72	287 ± 49	635 ± 163 [#]
С ₃ (пропионил-карнитин)	5,86 ± 2,20	3,59 ± 1,24	7,63 ± 2,69 [#]	6,6 ± 1,6	3,59 ± 1,00*	5,72 ± 1,78
С ₄ (бутирил-карнитин)	5,85 ± 2,32	5,62 ± 2,28	10,60 ± 2,55 [#]	9,03 ± 4,32	63,1 ± 26,7*	137 ± 85*
С ₅ (глутарил-карнитин)	2,41 ± 0,75	6,36 ± 2,31*	13,05 ± 3,76 [#]	2,40 ± 1,00	52,8 ± 18,1*	73,8 ± 19,2*
С ₆ (гексаноил-карнитин)	0,70 ± 0,15	0,67 ± 0,34	1,25 ± 0,33 [#]	0,94 ± 0,47	13,5 ± 8,8*	56 ± 30 [#]
С ₈ (октаноил-карнитин)	0,61 ± 0,10	0,48 ± 0,015	0,61 ± 0,12	0,50 ± 0,24	2,72 ± 1,40*	19,1 ± 10,5 [#]
DiC ₅ (глутарил-карнитин)	0,93 ± 0,29	1,52 ± 0,77*	3,91 ± 1,82*	0,28 ± 0,06	0,59 ± 0,21*	1,51 ± 1,03
DiC ₆	0,39 ± 0,16	0,27 ± 0,06	0,82 ± 0,38 [#]	0,43 ± 0,12	0,53 ± 0,18	1,32 ± 0,65
С ₁₀ (гексаноил-карнитин)	0,43 ± 0,12	0,25 ± 0,08*	0,42 ± 0,13 [#]	0,25 ± 0,11	0,41 ± 0,08*	3,03 ± 2,48
DiC ₈	0,15 ± 0,03	0,07 ± 0,02*	0,17 ± 0,08	0,21 ± 0,09	0,15 ± 0,04	1,13 ± 0,58

близма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью [13, 15]. Повышенная экскреция ацетил-карнитина и, в меньшей степени, пропионил-, бутирил- и изовалерил-карнитина у крыс, получавших карнитин на фоне В₂-гиповитаминоза, по-видимому, обусловлена высоким сродством ацетил-карнитин-трансферазы к ацетил-КоА, нормализацией гомеостаза карнитина, увеличением его биодоступности для карнитин-зависимых реакций. Характерно, что больные инфарктом миокарда на фоне применения терапевтических доз карнитина также экскретируют чрезвычайно большие количества ацетил-карнитина. Таким образом, снижение концентраций ацетил-карнитина в тканях и биологических жидкостях крыс при В₂-гиповитаминозе обусловлено развитием вторичной недостаточности свободного карнитина, являющегося лимитирующим фактором в биосинтезе короткоцепочечных ацил-карнитинов [9]. В этой связи значительная аккумуляция изобутирил-, изовалерил-, 2-Ме-бутирил-карнитина исключительно в скелетной мышце животных при В₂-гиповитаминозе на фоне недостаточности карнитина может быть связана с особенностями аминокислотного обмена в этой ткани. Действительно, обнаружено, что интенсивность катаболизма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью в мышечной ткани очень высока, причем, образующиеся в результате трансаминирования соответствующие α-кетокислоты транспортируются в печень и/или подвергаются окислительному декарбоксилированию под действием де-

гидрогеназы α-кетокислот в ацил-КоА производные [4].

Одним из основных механизмов детоксикации ацил-КоА, относящихся к продуктам катаболизма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, является образование легко экскретируемых конъюгатов глицинового ряда. Глицин-N-ацилтрансфераза участвует в катализе реакций конъюгации КоА-эфиров алифатических карбоновых кислот и отличается наивысшим сродством к изовалерил-КоА и изобутирил-КоА [5]. Повышение концентраций изовалерил- и изобутирил-глицина в моче крыс на фоне В₂-недостаточности свидетельствует о высокой эффективности этого пути детоксикации, обеспечивающего в определенных пределах снижение внутриклеточных концентраций соответствующих ацил-КоА и их кислотных производных. Биосинтез эфиров карнитина в карнитин-ацилтрансферазных реакциях является еще одним важным механизмом детоксикации как эндогенных ацил-КоА, так и ацил-КоА, образующихся из экзогенно вводимых ксенобиотиков [1]. У В₂-дефицитных крыс, получавших карнитин, снижение экскреции изовалерил- и н-бутирил-глицина сопровождалось увеличением экскреции изовалерил- и бутирил-карнитина, что обусловлено конкуренцией между глициновым и карнитиновым механизмами детоксикации и находится в соответствии с результатами клинико-биохимических исследований эффективности карнитина у больных изовалериановой ацидезией [10].

ВЫВОДЫ

1. В₂-гиповитаминоз у крыс характеризуется развитием вторичной недостаточности карнитина на фоне органической ацидурии, проявляющейся повышенной экскрецией карбоновых и дикарбоновых органических кислот, конъюгатов глицинового ряда и производных карнитина. Повышенный биосинтез и экскреция производных карнитина является основным механизмом развития недостаточности карнитина, эффективно корректируемой введением препарата.

2. Данные настоящего исследования обосновывают целесообразность применения карнитина в комплексной терапии наследственной патологии обмена веществ, связанной с дефектом ацил-КоА-дегидрогеназного пути окисления жирных кислот и катаболизма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (глутаровая ацидурия II типа, этилмалоновая-адипиновая ацидурия, рибофлавин-зависимая ацил-КоА дегидрогеназная недостаточность, изовалериановая ацидемия), с целью коррекции вторичной недостаточности карнитина, нормализации внутримитохондриального соотношения ацил-КоА/КоА и повышения элиминации токсичных ацил-КоА.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. E. Abdenur, N. A. Chamoles, A. B. Schenone, et al., *Pediatr. Res.*, **50**(1), 61 – 66 (2001).

2. C. J. Bates, *J. Nutr.*, **119**, 887 – 889 (1989).
3. T. Bohmer and J. Bremer, *Biochim. Biophys. Acta.*, **152**(2), 440 – 443 (1988).
4. S. DeSantiago, N. Torres, and A. R. Tovar, *Arch. Med. Res.*, **29**(1), 25 – 32 (1998).
5. M. Kimura and S. Yamaguchi, *J. Chromatogr.*, **731**(1), 105 – 110 (1999).
6. D. S. Millington, D. L. Norwood, N. Kodo, et al., *Analyt. Biochem.*, **180**, 331 – 339 (1989).
7. J. R. Opalka, F. N. Gellerich, and S. Zierz, *Clin. Chem.*, **47**(12), 2150 – 2153 (2001).
8. K. V. Rao and I. A. Qureshi, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **75**(5), 423 – 430 (1997).
9. C. J. Rebouche and H. Seim, *Annu. Rev. Nutr.*, **18**, 39 – 61 (1998).
10. C. R. Roe, D. S. Millington, H. Kahler (eds.), *Fatty acid oxidation: Clinical Biochemical and Molecular Aspects*, A. R. Liss. Inc. 383 – 402, (1990).
11. J. Schafer and H. Reichmann, *Clin. Chim. Acta.*, **182**(1), 87 – 93 (1989).
12. S. J. Schwab, R. L. Christensen, K. Dougherty, et al., *Arch. Intern. Med.*, **147**(5), 943 – 944 (1987).
13. Y. Shigematsu, Y. Kikawa, M. Sudo, et al., *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **35**(3), 163 – 170 (1989).
14. K. Veitch, J. P. Draye, J. Vamecq, et al., *Biochim. Biophys. Acta.*, **1006**(3), 335 – 343. (1989).
15. S. Wachter, M. Vogt, R. Kreis, et al. *Clin. Chim. Acta.*, **318**(1 – 2), 51 – 61 (2002).

Поступила 12.03.04

EFFECT OF L-CARNITINE ON METABOLIC DISORDERS IN RATS WITH EXPERIMENTAL ACYL-CoA DEHYDROGENASE DEFICIENCY

I. L. Bykov

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

Effect of L-carnitine (LC) on the metabolism of organic acids and carnitine homeostasis was studied in rats with riboflavin deficiency producing unusual dicarboxylic aciduria and modeling multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency in humans. Riboflavin deficient (RFD) rats exhibited increased excretion of glutaric, ethylmalonic, and methylsuccinic acids, as well as isovaleryl-, butyryl-, isobutyryl-, 2-methyl-butyryl-, and hexanoylglycine, short-chain and medium-chain saturated, and unsaturated dicarboxylic organic acids (C₆–C₁₀). RFD rats also showed a decrease in the concentration of free LC in the blood plasma and in tissues, an increase in the level of isobutyryl- and isovalerylcarnitine in muscle tissue, and reduction in the level of acetyl- and propionylcarnitine in the blood plasma, kidney, and liver (all changes detected relative to animals in the control group). The introduction of LC to RFD rats normalized the LC homeostasis by increasing free LC concentration in the blood plasma and tissues, enhanced the acyl-LC excretion with urine and the level in tissues, and reduced the manifestations of organic aciduria.