

ВЛИЯНИЕ СИЛИМАРИНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ НА БИОЭНЕРГЕТИКУ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНГИБИРОВАНИИ β -ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

А. И. Венгеровский¹, В. А. Хазанов²

При экспериментальной энцефалопатии, вызванной у крыс ингибитором β -окисления жирных кислот 4-пентеновой кислотой, гепатопротектор силимарин увеличивает дыхательную активность в митохондриях головного мозга, сопряженность окислительного фосфорилирования и энергизацию, тормозит перекисное окисление липидов. Янтарная кислота препятствует нарушению метаболических путей цикла Кребса и проявляет антиоксидантные свойства. Комбинация силимарина и янтарной кислоты оказывает более выраженное церебропротекторное действие, чем каждый препарат в отдельности.

Ключевые слова: силимарин, янтарная кислота, модель энцефалопатии

ВВЕДЕНИЕ

Гепатопротектор силимарин, содержащий флаволигнаны расторопши пятнистой, является активным скэвенджером свободных радикалов, усиливает антиоксидантное действие системы глутатиона, препятствует деструкции мембранных фосфолипидов и увеличивает содержание цАМФ в гелатоцитах при заболеваниях печени токсической этиологии, в том числе алкогольной [5, 6]. Регулятор энергетического обмена янтарная кислота (ЯК) обеспечивает при стрессе, гипоксии и интоксикациях максимальную энергизацию дыхательной цепи, восстановление пиридиннуклеотидов в митохондриях, тормозит реакции липопероксидации [8, 9].

При патологии печени, вызванной ингибитором β -окисления жирных кислот 4-пентеновой кислотой, силимарин и ЯК проявляют антиоксидантные свойства, улучшают биоэнергетику и антиоксидантную функцию печени — повышают нейтрализацию аммиака в орнитиновом цикле синтеза мочевины, сульфатирование фенолов и глюкуронирование билирубина [7]. Предполагается, что силимарин и ЯК восстанавливают метаболические процессы в головном мозге, нарушенные в результате поступления токсических веществ в кровотоки из печени при недостаточности ее антиоксидантной функции.

В настоящей работе представлены данные о влиянии силимарина, ЯК и их комбинации на метаболический статус митохондрий головного мозга крыс при экспериментальной энцефалопатии, развивающейся в результате ингибирования β -окисления жирных кислот на фоне интоксикации 4-пентеновой кислотой.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 70 белых крысах-самцах массой 180–200 г, полученных из клиники лабораторных животных НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН. Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении, свободном доступе к воде и пище. Исследования выполняли в соответствии с рекомендациями Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств [3].

Для ингибирования β -окисления жирных кислот животные в течение 7 дней получали ежедневно внутривенные инъекции 4-пентеновой кислоты (ISN, США) в дозе 20 мг/кг [11]. С 8-го дня эксперимента на протяжении 14 дней им вводили в желудок силимарин (“Madaus”, Германия; 100 мг/кг), ЯК (Томская фармацевтическая фабрика, Россия; 50 мг/кг) или их комбинацию. Дозы препаратов являются эффективными терапевтическими [6, 8]. Контрольные животные получали растворитель силимарина и ЯК — 1% крахмальную слизь. Крысы декапитировали под легким эфирным наркозом через 12 ч после последнего введения препаратов.

Функциональное состояние митохондрий гомогената головного мозга исследовали полярографическим методом (полярограф РА-2, Чехия) с помощью закрытого электрода Кларка лабораторного изготовления по скорости потребления кислорода в различных метаболических состояниях по Чансу [2, 8]. Рассчитывали скорость потребления кислорода до (V_{4n}), во время (V_3) и после (V_{4o}) цикла фосфорилирования добавленной АДФ (0,1 мМ) при окислении эндогенных субстратов, флавинзависимого субстрата сукцината (1 мМ) и НАД-зависимых субстратов малата и глутамата (по 3 мМ), измеряли также время фосфорилирования добавленной АДФ (T_p). Для оценки энергетического статуса митохондрий вычисляли коэффициент сопряженности окислительного фосфорилирования (АДФ/О).

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. И. Венгеровский) Сибирского государственного медицинского университета, Томск, 634050, ул. Московский тракт, 2.

² Лаборатория молекулярной фармакологии (зав. — проф. В. А. Хазанов) НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, 634028, ул. Ленина, 3.

Вклад окисления эндогенного сукцината при окислении митохондриями НАД-зависимых субстратов включали внесением в среду инкубации ингибитора сукцинатдегидрогеназы (СДГ) малоната (2 мМ) и ингибитора аминотрансфераз аминоксиацетата (0,5 мМ). Активность липопероксидации оценивали по скорости образования спонтанного и аскорбатзависимого малонового диальдегида (МДА), содержанию диеновых конъюгатов и оснований Шиффа [1]. Результаты обрабатывали методом парных сравнений по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни, вероятность ошибочного вывода не превышала 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

4-Пентеновая кислота ацилирует карнитин и препятствует его участию в транспорте длинно- и среднецепочечных жирных кислот в митохондрии для β -окисления [11]. В остром периоде экспериментальной энцефалопатии после окончания инъекций 4-пентеновой кислоты в митохондриях головного мозга крыс при окислении эндогенных субстратов, экзогенного сукцината и субстратов, использующих для окисления НАД (малат и глутамат), в 1,3 – 1,7 раза снижалась скорость дыхания во всех метаболических состояниях, в 1,6 – 2 раза удлинялось время фосфорилирования добавленной АДФ, разобщалось окислительное фосфорилирование. При утилизации эндогенных субстратов скорость дыхания митондрий после цикла фосфорилирования добавленной АДФ (V_{40}) становилась выше скорости, измеренной до внесения АДФ ($V_{4п}$). При окислении НАД-зависимых субстратов наиболее значительно уменьшалась сопряженность окислительного фосфорилирования. Такие изменения свидетельствуют об ослаблении энергетического контроля дыхания на фоне ограниченного субстратного обеспечения, а также о кинетической недостаточности НАД-зависимого пути энергопродукции. Сукцинат в качестве субстрата частично восстанавливал энергетический контроль дыхания митондрий головного мозга ($V_{40} = V_{4п}$) и нормализовал коэффициент АДФ/О (табл. 1).

После добавления в среду инкубации митондрий головного мозга ингибитора СДГ малоната сохранялось значительное угнетение дыхания и фосфорилирования, хотя сопряженность окислительного фосфорилирования снижалась лишь в 1,4 раза (при утилизации НАД-зависимых субстратов и образовании эндогенного сукцината в цикле Кребса без малоната она уменьшалась в 1,8 – 2,3 раза). В присутствии в среде инкубации митондрий ингибитора аминотрансфераз аминоксиацетата скорость дыхания митондрий снижалась на 18 – 21 %, коэффициент АДФ/О становился в 1,7 раза меньше, чем у интактных крыс (табл. 1) Судя по этим результатам, при энцефалопатии в митохондриях головного угнетается сукцинатзависимая энергопродукция, преимущественно быстрый

метаболический кластер — самый активный путь утилизации субстратов, связанный с образованием и окислением эндогенного сукцината [4, 8].

При экспериментальной энцефалопатии, вызванной нарушением β -окисления жирных кислот, в ткани головного мозга усиливалась липопероксидация. Продукция аскорбатзависимого и спонтанного МДА ускорялась в 2,2 – 2,3 раза, содержание диеновых конъюгатов и оснований Шиффа возрастало в 2,4 и 1,7 раза соответственно по сравнению с показателями перекисного окисления в норме (табл. 2).

Таким образом, при экспериментальной энцефалопатии, вызванной ингибированием β -окисления жирных кислот, в митохондриях головного мозга снижается скорость окисления субстратов (преимущественно флавинозависимого субстрата — сукцината), разобщается окислительное фосфорилирование, развиваются явления деэнергизации, истощаются субстратные запасы, активируется перекисное окисление липидов. Функциональные изменения митондрий носят обратимый характер и компенсируются после их энергизации.

К 14-у дню после прекращения инъекций 4-пентеновой кислоты (отдаленный период ингибирования β -окисления жирных кислот) метаболические расстройства в ткани мозга прогрессировали. Дыхательная активность митондрий при окислении флавино- и НАД-зависимых субстратов дополнительно снижалась в 1,3 – 2,4 раза, усиливалось разобщение окислительного фосфорилирования с уменьшением коэффициента АДФ/О и замедлением фосфорилирования АДФ. Добавленный в среду инкубации сукцинат не снижал степень разобщения окислительного фосфорилирования (табл. 1). Продукция МДА ускорялась в 1,3 – 1,7 раза, количество диеновых конъюгатов становилось в 2,3 раза, оснований Шиффа — на 15 % выше, чем после окончания инъекций 4-пентеновой кислоты (табл. 2). Как известно, обновление митондрий в нейронах происходит в течение недели, поэтому митондрии новой генерации сразу же находятся в условиях, способствующих разобщению окислительного фосфорилирования (жирные кислоты, нарушая транспорт электронов в дыхательной цепи, стимулируют генерацию свободных радикалов) [10].

Терапия экспериментальной энцефалопатии гепатопротектором силимарином, проведенная в течение 14 дней, улучшала метаболические процессы в головном мозге. В митохондриях головного мозга повышалась дыхательная активность во всех метаболических состояниях, скорость дыхания V_{40} становилась примерно такой же, как скорость $V_{4п}$, быстрее происходило фосфорилирование АДФ при окислении эндогенных, НАД-зависимых субстратов и сукцината. Скорость дыхания во время цикла фосфорилирования добавленной АДФ (V_3) при окислении сукцината сохранялась сниженной. Сопряженность окислительно-

го фосфорилирования (коэффициент АДФ/О) нормализовалась, что свидетельствует о протекторном действии силимарина на внутреннюю мембрану митохондрий (табл. 1).

В головном мозге животных, получавших силимарин, при окислении НАД-зависимых субстратов малата и глутамата в присутствии ингибиторов малоната и аминоксидеата скорость дыхания, интенсивность фосфорилирования добавленной АДФ и сопряженность окислительного фосфорилирования не отличались от нормы (табл. 1). Продукция аскорбатзависимого и спонтанного МДА замедлялась в 1,7 – 2,2 раза, содержание диеновых конъюгатов уменьшалось в 3,5 раза, оснований Шиффа — в 1,6 раза по сравнению с показателями, определенными в отдаленный период

ингибирования β-окисления жирных кислот. Силимарин вызывал регресс процессов липопероксидации, поэтому образование ее продуктов становилось меньше, чем после окончания инъекций 4-пентеновой кислоты, хотя превышало уровень, характерный для головного мозга интактных крыс (табл. 2).

Введение ЯК крысам с моделью энцефалопатии усиливало при утилизации эндогенных субстратов торможение дыхательной активности и разобщение окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга. Поддержка сукцинатзависимого пути окисления с помощью внесения в среду инкубации митохондрий сукцината сопровождалась восстановлением до нормы коэффициента АДФ/О и интенсивности фосфорилирования АДФ. При окислении НАД-зависимых субстратов

Таблица 1. Влияние силимарина, янтарной кислоты и их комбинации на окислительное фосфорилирование в головном мозге на фоне экспериментального нарушения β-окисления жирных кислот, вызванного 4-пентеновой кислотой ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Интактные животные	4-пентеновая кислота		Силимарин	Янтарная кислота + 4-пентеновая кислота	Силимарин + янтарная кислота
		в течение 7 дней	спустя 14 дней			
<i>Окисление эндогенных субстратов</i>						
$V_{4п}$	$38,0 \pm 1,7$	$22,8 \pm 1,8^1$	$12,4 \pm 0,3^{1,2}$	$29,3 \pm 1,2^{1-3}$	$13,2 \pm 0,5^{1,2,4}$	$39,3 \pm 1,5^{2-5}$
V_3	$52,7 \pm 1,6$	$41,6 \pm 2,2^1$	$31,6 \pm 1,5^{1,2}$	$50,4 \pm 1,6^{2,3}$	$24,7 \pm 1,3^{1-4}$	$51,8 \pm 1,1^{2,3,5}$
V_{40}	$38,4 \pm 1,1$	$31,4 \pm 1,9^1$	$13,8 \pm 0,8^{1,2}$	$34,8 \pm 1,6^3$	$20,7 \pm 1,4^{1-4}$	$38,2 \pm 1,7^{2,3,5}$
АДФ/О	$1,65 \pm 0,20$	$0,90 \pm 0,04^1$	$0,90 \pm 0,10^1$	$1,60 \pm 0,21^{2,3}$	$1,10 \pm 0,10^{1,4}$	$1,70 \pm 0,10^{2,3,5}$
T_p	$1,20 \pm 0,10$	$2,30 \pm 0,30^1$	$2,80 \pm 0,10^1$	$1,10 \pm 0,1^{2,3}$	$1,70 \pm 0,08^{1-4}$	$1,20 \pm 0,10^{2,3,5}$
<i>Окисление сукцината</i>						
$V_{4п}$	$37,9 \pm 1,3$	$28,9 \pm 1,4^1$	$16,5 \pm 1,4^{1,2}$	$33,3 \pm 0,8^{2,3}$	$24,5 \pm 1,2^{1,3,4}$	$36,3 \pm 1,2^{2,3,5}$
V_3	$91,7 \pm 3,7$	$57,3 \pm 2,5^1$	$32,1 \pm 1,6^{1,2}$	$73,5 \pm 1,7^{1-3}$	$56,7 \pm 3,1^{1,3,4}$	$79,4 \pm 1,1^{1-5}$
V_{40}	$36,3 \pm 1,3$	$25,5 \pm 1,9^1$	$15,3 \pm 1,5^{1,2}$	$36,8 \pm 1,6^{2-4}$	$35,4 \pm 1,1^{2,3}$	$36,5 \pm 0,7^{2,3}$
АДФ/О	$2,10 \pm 0,20$	$1,57 \pm 0,20$	$1,35 \pm 0,03^1$	$2,12 \pm 0,10^{2,3}$	$1,90 \pm 0,08^3$	$2,00 \pm 0,10^3$
T_p	$0,80 \pm 0,02$	$1,63 \pm 0,09^1$	$1,60 \pm 0,02^1$	$0,90 \pm 0,02^{2,3}$	$1,10 \pm 0,03^{2,3}$	$0,80 \pm 0,02^{2,3}$
<i>Окисление НАД-зависимых субстратов (малат + глутамат)</i>						
$V_{4п}$	$33,6 \pm 1,4$	$26,6 \pm 1,4^{1,2}$	$16,3 \pm 0,4^{1,2}$	$34,3 \pm 1,0^{2,3}$	$42,4 \pm 2,4^{1-4}$	$41,6 \pm 1,4^{1-4}$
V_3	$85,1 \pm 3,1$	$71,4 \pm 3,5^1$	$30,3 \pm 0,5^{1,2}$	$83,6 \pm 1,8^{2-4}$	$82,1 \pm 2,0^{2,3}$	$85,4 \pm 1,3^{2,3}$
V_{40}	$29,8 \pm 1,2$	$20,1 \pm 0,7^1$	$16,2 \pm 1,0^{1,2}$	$29,8 \pm 1,3^{2,3}$	$43,5 \pm 2,2^{1-4}$	$37,4 \pm 1,0^{1-5}$
АДФ/О	$2,70 \pm 0,07$	$1,20 \pm 0,04^1$	$0,90 \pm 0,06^{1,2}$	$2,65 \pm 0,08^{2,3}$	$1,70 \pm 0,02^{1-4}$	$2,70 \pm 0,02^{2,3,5}$
T_p	$0,80 \pm 0,08$	$1,30 \pm 0,03^1$	$1,50 \pm 0,05^{1,2}$	$0,90 \pm 0,07^3$	$1,10 \pm 0,05^3$	$0,80 \pm 0,02^{2,3,5}$
<i>Окисление НАД-зависимых субстратов в присутствии малоната</i>						
$V_{4п}$	$29,2 \pm 1,9$	$22,8 \pm 1,3^1$	$16,1 \pm 0,9^{1,2}$	$32,5 \pm 1,2^{2,3}$	$23,9 \pm 1,9^{1,3,4}$	$31,6 \pm 1,3^{2,3,5}$
V_3	$70,6 \pm 2,6$	$53,7 \pm 4,8^1$	$28,1 \pm 2,5^{1,2}$	$69,9 \pm 2,4^{2,3}$	$42,4 \pm 1,2^{1-4}$	$68,6 \pm 1,5^{2,3,5}$
V_{40}	$29,4 \pm 1,4$	$21,1 \pm 1,3^1$	$13,9 \pm 0,1^{1,2}$	$28,8 \pm 1,8^{2,3}$	$26,6 \pm 1,9^{2,3}$	$27,2 \pm 1,0^{2,3}$
АДФ/О	$2,02 \pm 0,07$	$1,42 \pm 0,04^1$	$1,27 \pm 0,05^{1,2}$	$1,90 \pm 0,08^{2,3}$	$0,80 \pm 0,08^{1-4}$	$2,10 \pm 0,08^{2,3,5}$
T_p	$0,70 \pm 0,05$	$0,80 \pm 0,02$	$1,40 \pm 0,04^{1,2}$	$0,80 \pm 0,06^3$	$1,10 \pm 0,04^{1-4}$	$0,80 \pm 0,03^{3,5}$
<i>Окисление НАД-зависимых субстратов в присутствии аминоксидеата</i>						
$V_{4п}$	$30,1 \pm 1,0$	$24,6 \pm 1,4^1$	$24,1 \pm 0,9^1$	$31,2 \pm 1,1^{2,3}$	$23,9 \pm 1,9^{1,4}$	$30,2 \pm 1,5^{2,3,5}$
V_3	$41,8 \pm 2,9$	$32,9 \pm 1,6^1$	$28,2 \pm 1,41^1$	$42,5 \pm 1,2^{2,3}$	$42,4 \pm 1,2^{2,3}$	$41,4 \pm 0,9^{2,3}$
V_{40}	$28,4 \pm 1,3$	$23,0 \pm 1,0^1$	$16,1 \pm 1,3^{1,2}$	$29,3 \pm 1,7^{2,3}$	$26,6 \pm 1,8^3$	$27,4 \pm 1,1^{2,3}$
АДФ/О	$3,20 \pm 0,02$	$1,90 \pm 0,08^1$	$1,40 \pm 0,02^{1,2}$	$3,30 \pm 0,08^{2,3}$	$2,80 \pm 0,08^{1-4}$	$3,30 \pm 0,08^{2,3,5}$
T_p	$1,00 \pm 0,09$	$1,30 \pm 0,06^1$	$1,80 \pm 0,07^{1,2}$	$0,90 \pm 0,08^{2,3}$	$1,10 \pm 0,03^{2,3}$	$0,80 \pm 0,04^{2,3,5}$

Примечание. Здесь и в табл. 2 различия достоверны ($p < 0,05$) по отношению: ¹ — к интактным животным, ² — к 4-пентеновой кислоте, введенной в течение 7 дней, ³ — к 4-пентеновой кислоте спустя 14 дней после окончания инъекций, ⁴ — к силимарину, ⁵ — к янтарной кислоте. В табл. 1 скорости дыхания ($V_{4п}$, V_3 , V_{40}) вычислены в нанограмм-атом O_2 /мин/мг белка митохондрий, время фосфорилирования добавленной АДФ (T_p) — в мин/мг белка митохондрий.

висимых субстратов скорость фосфорилирующего дыхания митохондрий (V_3) и время фосфорилирования АДФ нормализовались, скорости контролируемого дыхания ($V_{4п}$, $V_{4о}$) даже превышали скорости, типичные для интактных животных, коэффициент АДФ/О возрастал по сравнению с коэффициентом в отдаленном периоде ингибирования β -окисления жирных кислот, но уменьшался в 1,6 раза по сравнению с нормой (табл. 1).

Реакция митохондрий головного мозга крыс, получавших с терапевтической целью ЯК, на ингибиторы СДГ (малонат) и аминотрансфераз (аминоксиацетат) характеризовалась выраженным торможением дыхания. При добавлении в среду инкубации митохондрий малоната замедлялось фосфорилирование АДФ и до минимальной в данном эксперименте степени снижалась сопряженность окислительного фосфорилирования (коэффициент АДФ/О = 0,8), табл. 1. ЯК оказывала более слабое, чем силимарин, антиоксидантное действие. При ее введении на фоне дефекта β -окисления жирных кислот не усиливалось образование МДА, диеновых конъюгатов и оснований Шиффа, но интенсивность липопероксидации сохранялась на том же уровне, что и в головном мозге крыс, исследованных в остром периоде интоксикации 4-пентеновой кислотой (табл. 2).

При совместном применении силимарина и ЯК усиливалось их терапевтическое действие при экспериментальной энцефалопатии, обусловленной патологией β -окисления жирных кислот. Судя по улучшению скоростей дыхания в различных метаболических состояниях и росту сопряженности окислительного фосфорилирования при окислении эндогенных и НАД-зависимых субстратов (в том числе в присутствии ингибиторов), комбинация силимарина и ЯК уменьшала в митохондриях головного мозга дефицит эндогенных субстратов и недостаточность медленных метаболических путей цикла Кребса в большей степени, чем каждый препарат в отдельности (табл. 1). Гепатопротектор и регулятор биоэнергетики взаимно усиливали антиоксидантное действие друг друга — в условиях комбинированной фармакотерапии образование МДА, диеновых конъюгатов и оснований Шиффа протекало с

такой же интенсивностью, как у интактных животных (табл. 2).

Таким образом, флаволигнаны силимарина, ЯК и их комбинация при ингибировании β -окисления жирных кислот ослабляют нарушения биоэнергетики головного мозга крыс. Гепатопротектор силимарин восстанавливает энергетический потенциал митохондрий, скорость утилизации субстратов цикла Кребса, сопряженность окислительного фосфорилирования, нормализует активность быстрого метаболического кластера. Силимарин является активным антиоксидантом, а также усиливает эффекты эндогенных антиоксидантных систем (глутатион, витамин Е) [6]. Регулятор энергетического обмена ЯК способствует сохранению активности метаболических реакций, протекающих в митохондриях головного мозга, хотя слабее силимарина повышает сопряженность окисления и фосфорилирования и сдерживает образование продуктов липопероксидации. Силимарин и ЯК являются синергистами по церебропротекторному эффекту у животных с моделью энцефалопатии. Эти препараты отличаются по характеру действия в поврежденных митохондриях головного мозга. Силимарин преимущественно нормализует матриксную функцию внутренней мембраны митохондрий, ЯК поддерживает активность лабильных тиоловых ферментов — дегидрогеназ цикла Кребса и аминотрансфераз [6, 9].

ВЫВОДЫ

1. Гепатопротектор силимарин увеличивает в митохондриях головного мозга дыхательную активность и сопряженность окислительного фосфорилирования, тормозит перекисное окисление липидов при экспериментальной энцефалопатии, вызванной у крыс ингибитором β -окисления жирных кислот 4-пентеновой кислотой.

2. Регулятор биоэнергетики янтарная кислота улучшает на модели энцефалопатии функционирование метаболических путей, протекающих в митохондриях головного мозга.

3. Комбинация силимарина и янтарной кислоты оказывает более выраженное терапевтическое влияние на нарушенную при экспериментальной энцефалопатии

Таблица 2. Влияние силимарина, янтарной кислоты и их комбинации на перекисное окисление липидов в головном мозге на фоне экспериментального нарушения β -окисления жирных кислот, вызванного 4-пентеновой кислотой ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Интактные животные	4-пентеновая кислота		Силимарин	Янтарная кислота	Силимарин + янтарная кислота
		в течение 7 дней	спустя 14 дней			
МДА, нмоль/мг белка/мин:						
аскорбатзависимый	0,25 ± 0,03	0,58 ± 0,01 ¹	0,98 ± 0,05 ^{1,2}	0,44 ± 0,02 ¹⁻³	0,56 ± 0,03 ^{1,3,4}	0,31 ± 0,02 ²⁻⁵
спонтанный	0,13 ± 0,01	0,28 ± 0,02 ¹	0,36 ± 0,04 ^{1,2}	0,21 ± 0,02 ¹⁻³	0,29 ± 0,03 ^{1,3,4}	0,14 ± 0,02 ²⁻⁵
Диеновые конъюгаты, ЕД/мг липидов	0,21 ± 0,03	0,51 ± 0,04 ¹	1,15 ± 0,09 ^{1,2}	0,33 ± 0,03 ¹⁻³	0,50 ± 0,04 ^{1,3,4}	0,23 ± 0,02 ²⁻⁵
Основания Шиффа, ЕД/мг липидов	1,45 ± 0,08	2,48 ± 0,09 ¹	2,85 ± 0,10 ^{1,2}	1,82 ± 0,03 ¹⁻³	2,19 ± 0,09 ^{1,3,4}	1,52 ± 0,05 ²⁻⁵

тии биоэнергетику головного мозга и более значительный антиоксидантный эффект, чем каждый препарат в отдельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, Наука, Москва (1972).
2. М. Н. Кондрашова, *Биохимия*, **56**(3), 388 – 405 (1991).
3. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств*, 2-е изд., перераб. и доп., Медицина, Москва (2005).
4. Р. П. Рустамова, Г. М. Иргашева, З. А. Хушбактова и др., *Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии*, № 4, 39 – 45 (2005).
5. Л. И. Самигулина, Д. Н. Лазарева, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(4), 77 – 80 (2004).
6. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(1), 8 – 11 (1995).
7. М. С. Тимофеев, А. И. Венгеровский, В. А. Хазанов, *Регуляторы энергетического обмена (клинико-фармакол. аспекты)*, Изд-во Томского ун-та, Томск (2006), сс. 54 – 59.
8. В. А. Хазанов, *Регуляторы энергетического обмена (клинико-фармакол. аспекты)*, Изд-во Томского ун-та, Томск (2004), сс. 3 – 7.
9. M. N. Kondrashova, *Eur. J. Med. Res.*, **5**(1), 58 – 61 (2000).
10. K. Rao and M. Norenberg, *Metab. Brain Dis.*, **16**(1), 67 – 78 (2001).
11. N. Sakaida, H. Senzaki, N. Shikata, and S. Morii, *Acta Pathol. Jpn.*, **40**(9), 635 – 642 (1990).

Поступила 14.09.06

EFFECTS OF SILYMARIN AND ITS COMBINATION WITH SUCCINIC ACID ON BRAIN BIOENERGETICS IN RATS WITH EXPERIMENTAL INHIBITION OF β -OXIDATION OF FATTY ACIDS

A. I. Vengerovskii¹ and V. A. Khazanov²

¹ Siberian State Medical University, Moskovskii tract 2, Tomsk, 634050 Russia;

² Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia

In the tests on rats with a model of encephalopathy caused by 4-pentenoic acid (inhibitor of the β -oxidation of fatty acids), the hepatoprotective agent silymarin increases the respiratory activity in brain mitochondria, improves oxidative phosphorylation coupling and energization, and inhibits lipid peroxidation. Succinic acid (a regulator of bioenergetics) improves the damaged Krebs cycle metabolic pathways and produces an antioxidant effect. The combined use of silymarin and succinic demonstrated more expressed cerebroprotective action as compared to that of each agent administered separately.