

УДК 615.099:547.461.4:577.121

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМА ВЛИЯНИЯ СУКЦИНАМИДОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА

И.А. Палагина

ГУ «Институт проблем
эндокринной патологии
им. В.Я. Данилевского
НАМН Украины, 61002,
г. Харьков, Украина

Сукцинат-содержащие соединения обладают многими видами биологической активности и используются для разработки лекарственных средств направленного и комплексного действия. Работа посвящена некоторым аспектам механизма действия сукцинамидов в дозе 100 мг/кг. В подостром эксперименте на крысах изучали влияние β-фенилэтиламида 2-оксисукцинаниловой кислоты (β-ФЭА-ОСАК), имеющего антидиабетическую активность, и его метаболитов: 2-гидроксифенилсукцинамида (2-ГФСА) и β-фенилэтилсукцинамида (β-ФЭСА), на маркерные показатели энергетического обмена (ЭО), антиоксидантной системы (АОС) и метаболизма оксида азота (NO). Исследования показали, что действие β-ФЭА-ОСАК на метаболический гомеостаз реализуется через стимуляцию ЭО, снижение интенсивности NO-синтазного метаболизма NO и ослабление АОС. Характер действия β-ФЭСА и 2-ГФСА с учетом показателей состояния гомеостаза во многом совпадает с β-ФЭА-ОСАК. Установлено, что ключевыми звеньями в механизме токсического действия сукцинамидов являются влияние на антиоксидантный потенциал, метаболизм NO и энергетические процессы.

Ключевые слова: сукцинамиды, механизм биологического действия, метаболический гомеостаз.

Введение. Производные янтарной кислоты (ЯК) обладают широким спектром биологической активности и служат основой при разработке лекарственных препаратов плейотропного механизма действия: мембраностабилизирующего, антиоксидантного, детоксикационного, энерго- и иммуностимулирующего. Сукцинатсодержащие препараты (Лимонтар, Реамберин, Мексидол, Мексикор, Яктон и другие) являются донорами ЯК – метаболита цикла трикарбоновых кислот, что в известной степени определяет их разнообразные фармакологические эффекты, направленные на восстановление нарушенных биохимических процессов и стимуляцию механизмов метаболической адаптации [1, 2].

Оригинальное антидиабетическое средство, основным ингредиентом которого является β-фенилэтилсукцинаниловой кислоты (β-ФЭА-ОСАК), разработано в ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (ГУ ИПЭП). Его антидиабетическое действие реализуется посредством улучшения биоэнергетических процессов, угнетения оксидативного стресса в митохондриях и снижения неферментативного гликозилирования [3]. Метаболиты I фазы биотрансформации β-ФЭА-ОСАК:

2-гидроксифенилсукцинамид (2-ГФСА) и β-фенилэтилсукцинамид (β-ФЭСА), также относятся к производным ЯК и могут оказывать влияние на специфические и токсические эффекты исходного соединения.

При оценке токсического потенциала лекарственных средств и установлении возможных механизмов их повреждающего действия важным является исследование наиболее чувствительных к их воздействию звеньев метаболизма, состояние которых отражает уровень адаптивных резервов организма. Одними из универсальных механизмов токсического действия ксенобиотиков являются прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс с активацией свободнорадикального окисления, нарушение обмена оксида азота (NO), изменение структуры и повышение гидрофильности мембран клеток. Эти процессы приводят к набуханию митохондрий, снижению активности ферментных систем дыхательной цепи, разобщению клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования, последующей дезорганизации многих метаболических процессов [4].

Исследование влияния производных ЯК на состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза, метаболизма NO, энергетических процессов остается актуальным в аспекте изу-

чения механизма функционально-метаболических изменений в организме при различной экспозиции этих соединений.

Цель работы – выяснить отдельные звенья механизма биологического действия β -ФЭА-ОСАК, 2-ГФСА и β -ФЭСА при их введении крысам.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах-самцах массой 190-210 г. разведения ГУ ИПЭП. Животных содержали в стандартных условиях вивария, соответствующих нормам GLP. β -ФЭА-ОСАК вводили перорально, 30-кратно в дозе 100 мг/кг (1/100 DL₅₀), 2-ГФСА и β -ФЭСА – 68 мг/кг и 72 мг/кг соответственно, которые рассчитывались как эквимолярные испытуемой дозе β -ФЭА-ОСАК. Животных умерщвляли декапитацией под легким эфирным наркозом. Каждая контрольная и опытная группа насчитывала по 8 особей. Манипуляции с животными, их эвтаназию проводили в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986).

Исследовали показатели антиоксидантной системы (АОС): содержание восстановленного глутатиона (GSH) в крови [5]; активность глутатионредуктазы (ГР) (КФ 1.6.4.2) в гемолизате эритроцитов [6]; глутатионпероксидазы (ГП) (КФ 1.11.1.9) в гемолизате эритроцитов и 10%-м гомогенате печени [6]; глутатион-S-трансферазы (GST) (КФ 2.5.1.18) [7] и супероксиддисмутазы (КФ 1.15.1.1) в 10%-м гомогенате печени [7]; каталазы (КФ 1.11.1.6) в сыворотке крови и 10%-м гомогенате печени [8].

О метаболизме NO судили по содержанию нитрит- (NO_2^-) и нитрат-анионов (NO_3^-) в плазме крови и 5%-м гомогенате печени [9], активности NO-синтазы (NOS) (КФ 1.14.13.39) в 10%-м гомогенате печени [10].

Состояние энергетического обмена оценивали по активности сукцинат-дегидрогеназы (СДГ) (КФ 1.3.99.1) и цитохром-с-оксидазы (ЦХО) (КФ 1.9.3.1) во фракции митохондрий печени, полученной методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 0,3 М сахарозы (рН = 7,4) [11, 12]. Исследовали также некоторые показатели углеводного обмена: активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (КФ 1.1.1.27) в сыворотке крови с помощью наборов фирмы «Филисит-Диагностика» (Украина), содержание глюкозы в крови на анализаторе «Эксан-Г, пировиноградной (ПВ) [13] и молочной кислоты в сыворотке крови [14].

Определяли содержание белка в гомогенате и фракции митохондрий печени [15].

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ Anova. Нормальность распределения в рядах определяли по критерию Шапиро-Уилка (W). Для сравнения групп опыта с контролем использовали t-критерий Стьюдента. Результаты представлены как среднее значение и его ошибка ($\bar{X} \pm S\bar{X}$). Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$ и близкими к статистически значимым при $0,05 < P \leq 0,1$.

Результаты и обсуждение. Исследования состояния АОС показали, что при подостром введении сукцинамидов достоверно изменяется активность исследуемых ферментов в организме крыс, однако эти изменения несколько отличаются для отдельных соединений. β -ФЭА-ОСАК вызывает снижение в гомогенате печени активности ГП и каталазы, которые способны обезвреживать перекисные радикалы, будучи функционально близкими. В гомогенате печени также выявлено снижение активности фермента GST, участвующего во второй фазе инактивации токсичных метаболитов, в том числе продуктов перекисного окисления, путем их конъюгации с глутатионом. Под влиянием β -ФЭСА снижается активность ГП в печени, 2-ГФСА – в эритроцитах, что сопровождается компенсаторным повышением активности каталазы в сыворотке крови, в случае β -ФЭСА – также и в печени. Кроме того, при введении β -ФЭСА зарегистрировано двукратное повышение активности ГР в эритроцитах и увеличение содержания GSH в крови (табл.).

Антиоксидантные ферменты являются адаптивными, их активность существенно зависит от состояния системы NO, также как и от концентрации в клетках продуктов липо-, протеинпероксидации и активных форм кислорода (АФК). Установлено, что молекула NO обладает самостоятельными антиоксидантными свойствами, а также способна влиять на продукцию глутатиона, активность ферментов АОС, координировать их взаимодействие, тем самым регулируя интенсивность свободнорадикального окисления в организме. NO выполняет роль высокореактивного мессенджера, свободно проникающего через биологические мембраны, который легко вступает в реакции с другими соединениями и способен воздействовать на клеточный метаболизм. Реактивные формы азота ($\text{NO}\bullet$ – нитроксид азота, $\text{ONOO}\bullet$ – пероксинитрит) вызывают окислительную модификацию биополимеров, что приводит к нарушению тканевого дыхания во внутренней мембране митохондрий и гидроксильного окисления в микросомах [16].

Ингибирование воздействием β -ФЭА-ОСАКта β -ФЭСА антиперекисных ферментов:

Таблица

Показатели метаболического гомеостаза у крыс при подостром воздействии β -фенилэтиламида 2-оксисукцинаниловой кислоты (β -ФЭА-ОСАК), 2-гидроксифенилсукцинамида (2-ГФСА) и β -фенилэтилсукцинамида (β -ФЭСА), ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Показатели	Контроль 1	β -ФЭА-ОСАК	Контроль 2	2-ГФСА	Контроль 3	β -ФЭСА
гомогенат печени						
Каталаза, нкат/мг белка	4,68±0,30	3,58±0,09*	3,79±0,63	3,03±0,35	3,41±0,20	4,15±0,22*
Супероксиддисмутаза, усл. ед./мин · мг белка	284±25	275±18	378±82	461±74	428±50	362±36
Глутатионпероксидаза, нмоль /мин · мг белка	143,9±6,4	113,9±1,7*	164,1±27,9	153,6±21,9	102,0±8,8	79,0±7,7**
Глутатион-S-трансфераза, нмоль /мин · мг белка	45,6±3,8	36,7±0,66*	57,8±7,6	71,9± 8,0	78,5±8,4	88,8±10,4
NO-синтаза, нмоль /мин · мг белка	2,51±0,34	1,42±0,17*	3,73±0,34	3,09±0,37	5,15±0,75	3,48±0,43**
Нитрит-анион, пмоль/мг белка	607±40	402±47*	350±26	295±23	407±28	334±32**
Нитрат-анион, нмоль/мг белка	58,7±3,2	41,5±4,5*	51,8±3,7	40,0±6,5	60,1±4,1	50,0±4,6
митохондрии печени						
Сукцинатдегидрогеназа, нмоль/мин · мг белка	14,9±2,9	16,7±2,5	13,8±1,7	8,1±1,1*	13,2±1,7	12,7±2,5
Цитохром-с-оксидаза, Ед.02·10-2/мин·мг белка	1,96±0,09	2,80±0,43**	1,22±0,14	1,23±0,11	1,15±0,15	1,12±0,12
гемолизат эритроцитов						
Глутатионпероксидаза, мкмоль/хв · г Hb	298,6±25,7	333,9±30,8	196,3±21,8	139,0±9,0*	174,7±16,0	169,0±14,0
Глутатионредуктаза, мкмоль/хв · г Hb	4,68±0,61	6,01±0,76	2,61±0,21	2,56±0,25	1,98±0,26	4,05±0,66*
Глутатион восстановленный крови, мг/100 мл	21,2±2,8	17,5±1,5	14,7±1,9	14,5±1,3	27,2±1,9	38,2±5,1**
плазма крови						
Нитрит-анион, нмоль/л	28,6±1,4	16,9±0,6*	80±4,1	40,7±5,2*	48,2±2,6	34,0±2,9*
Нитрат-анион, мкмоль/л	22,1±0,7	14,5±0,5*	19,5±1,2	12,6±1,0*	14,0±0,5	11,4±0,5*
сыворотка крови						
Каталаза, мкат/л	1,0±0,03	0,94±0,02	1,02±0,09	1,38±0,03*	0,96±0,07	1,24±0,08*
Лактатдегидрогеназа, мкат/л	7,0±0,91	10,3±0,8*	5,93±0,80	5,03±0,57	2,85±0,41	2,14±0,24
Молочная кислота, ммоль/л	3,71±0,19	5,34±0,40*	3,96±0,22	4,0±0,26	2,49±0,25	2,34±0,12
Пировиноградная кислота, ммоль/л	0,46±0,02	0,47±0,04	0,40±0,02	0,43±0,03	0,32±0,02	0,31±0,03
Коэффициент лактат/пируват	8,3±0,5	10,8±0,5*	9,8±0,2	9,3±0,4	8,0±0,7	9,6±1,2
Глюкоза крови, ммоль/л	3,85±0,07	4,11±0,22	3,64±0,19	3,56±0,07	3,52±0,20	3,35±0,11

Примечание: * $P \leq 0,05$; ** $0,05 < P \leq 0,1$ по сравнению с контролем.

ГП и каталазы, возможно, реализуется посредством уменьшения скорости реакций NO-синтазного пути метаболизма NO. Последнее характеризуется снижением в гомогенате печени активности NOS, содержания NO_2^- и NO_3^- , соответственно, на 43%, 34% и 29% для первого соединения, на 33%, 18% и 17% – для другого (табл.). Однако содержание метаболитов NO в печени снижается несколько в меньшей степени, чем активность NOS, что, очевидно, связано с возможностью их частичного восстановления в нитрит-/нитрат-редуктазных реакциях замкнутого цикла метаболизма NO или обеспечивается другими компенсаторными механизмами [16].

При введении крысам β -ФЭА-ОСАК, β -ФЭСА и 2-ГФСА также зарегистрировано снижение содержания NO_2^- и NO_3^- в плазме крови: на 41% и 34%; 30% и 20%; 50% и 35% (табл.). В случае β -ФЭА-ОСАК и β -ФЭСА эти изменения, в определенной мере, обусловлены ингибированием конститутивной NOS печени. Изученные сукцинамиды, вероятно, являются ингибиторами NOS эндотелия сосудов и тромбоцитов, от чего также зависит снижение интенсивности образования NO и высокотоксичного пероксинитрита. Уровень NO_2^- и NO_3^- в плазме крови определяется и способностью NO взаимодействовать с тиол- и гемсодержащими соединениями с образованием более стабильных транспортных форм и дальнейшим его депонированием в тканях [17, 18].

При воздействии производных ЯК, наряду с нарушениями состояния АОС и метаболизма NO, отмечаются также изменения некоторых показателей энергетического обмена. На фоне введения β -ФЭА-ОСАК снижение активности антиоксидантных ферментов, активности NOS, уровня NO_2^- и NO_3^- в биосубстратах сопровождается повышением на 43% активности ЦХО (терминальный комплекс IV дыхательной цепи переноса электронов) в митохондриях печени. Изменение активности этого фермента является индикатором усиления аэробного энергетического метаболизма, сопровождающего генерацией в дыхательной цепи митохондрий АФК, которые способны подавлять активность АОС и системы NO–NOS. Зарегистрировано увеличение на 47% активности ЛДГ в сыворотке кро-

ви, что вместе с ростом активности печеночной АЛТ ($24,7 \pm 2,1$ мкмоль/мин · г ткани в опыте vs $14,2 \pm 1,5$ мкмоль/мин · г ткани в контроле) может быть связано с необходимостью утилизации в печени лактата, уровень которого был повышен в сыворотке крови. Потребности в NAD^+ для окисления излишнего лактата обеспечиваются в результате активации дыхательной цепи митохондрий [19].

Действие 2-ГФСА, в отличие от β -ФЭА-ОСАК, реализуется за счет субстратной активности – сукцината, что характеризуется ингибированием СДГ, которая доставляет FADH_2 в дыхательную цепь митохондрий, передавая атомы водорода через коэнзим Q [21]. Указанный сдвиг свидетельствует о замедлении скорости окисления сукцината в цикле Кребса, возможно, вследствие нарушения функционирования фермента.

Таким образом, изученные сукцинамиды в дозе 100 мг/кг оказывают ингибирующее влияние на некоторые ферменты АОС, снижают активность системы NO–NOS и изменяют активность маркерных ферментов энергетического обмена в митохондриях, что можно рассматривать как отдельные звенья в механизме биологического действия этих соединений.

Заключение. В результате экспериментальных исследований установлены основные звенья механизма биологического действия β -ФЭА-ОСАК, 2-ГФСА и β -ФЭСА в дозе 100 мг/кг: нарушение баланса антиоксидантной системы, в основном, за счет изменения активности глутатионпероксидазы; снижение активности NO-синтазы и уменьшение содержания NO_2^- и NO_3^- в организме; влияние на активность ключевых ферментов энергетического обмена, тесно связанных с функционированием дыхательной цепи митохондрий печени. Механизм влияния изученных сукцинамидов на метаболический гомеостаз организма, выявленный в условиях подострого эксперимента, можно использовать при определении лимитирующих критериев их действия и подобных им соединений с целью биологического мониторинга и обоснования гигиенических нормативов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чекман И.С., Сырочая А.О., Макаров В.А., Макаров В.В., Лапшин В.В. Янтарь, янтарная кислота, сукцинаты (монография). Киев; Харьков: Планета-принт; 2017.
2. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А., Зеленская А.В., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний (обзор). Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016; 3: 16-30.
3. Горбенко Н.И. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсуциналу в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень: Автореф. дисс. ... д-ра біол. наук. Харків; 2004.
4. Guengerich F.P. Mechanisms of drug toxicity and relevance to pharmaceutical development. Drug Metab. Pharmacokin. 2011; 26 (1): 3 - 14.
5. Мишенева В.С., Горюхина Т.А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных. Вопросы онкологии. 1968; 14 (10): 46-49.
6. Овсяннікова Л.М., Альохіна С.М., Дробінська О.В., ред. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС: Методичні рекомендації. К; 1999.
7. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н., ред. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Методические рекомендации. СПб: Фолиант; 2000.
8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988; 1: 16-19.
9. Солодков А.П., Веремей И.С., Осочук

С.С., Щербинин И.Ю., Дедюн Г.В., Дубровская А.В. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях (инструкция по применению). Витебск; 2001.
 10. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс. Современные проблемы токсикологии. 2000; 3: 3-7.
 11. Прохорова М.И., ред. Методы био-

химических исследований (липидный и энергетический обмен): Учебное пособие. Л.: Изд-во Ленинградского университета; 1982.
 12. Рыбальченко В.К., Коганов М.М., ред. Структура и функции мембран: Практикум. К.: Вища школа; 1988.
 13. Покровский А.А., ред. Биохимические методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1969.
 14. Камышников В.С., ред. Клинико-био-

химическая диагностика. 3-е изд. т. 1. Минск: Интерпрессервис; 2003.
 15. Гаспаров В.С., Дегтярь В.Г. Определение белка по связыванию с красителем Кумасси бриллиантовым голубым G-250. Биохимия. 1994; 59 (6): 763-775.
 16. Mayer B., ed. Nitric oxide. New York: Springer Science & Business Media; 2012.
 17. Bian K., Doursout M.F., Murad F. Vascular system: role of nitric oxide

in cardiovascular diseases. J. Clin. Hypertens. 2008; 10 (4): 304-10.
 18. Toledo J.C.Jr., Augusto O. Connecting the chemical and biological properties of nitric oxide. Chem. Res. Toxicol. 2012; 25 (5): 975-989.
 19. Davison A., Milan A., Phillips S., Ranganath L., ed. Biochemistry & metabolism. UK: JP Medical Ltd Publ.; 2015.

REFERENCES:

1. Chekman I.S., Syrovaya A.O., Makarov V.A., Makarov V.V., Lapshin V.V. Amber, succinic acid, succinates (monograph). Kiev; Kharkov: Planeta-prints; 2017 (in Russian).
 2. Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Hananashvili Ya.A., Zelenskaya A.V., Nefedov D.A., Galenko-Jaroshevskiy P.A. Succinic and fumaric acid drugs for prevention and treatment of various diseases (review). Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii. 2016; 3: 16 - 30 (in Russian).
 3. Gorbenko N.I. Pathogenic basis of succinic acid derivative - phensuccinal efficacy in therapy of diabetes mellitus and its complications (experimental study). Dr. biol. sci. diss. Kharkiv; 2004 (in Ukrainian).
 4. Guengerich F.P. Mechanisms of drug toxicity and relevance to pharmaceutical

development. Drug Metab. Pharmacokinet. 2011; 26 (1): 3 - 14.
 5. Misheneva V.S., Goryuhina T.A. Presence of Glutathione in the normal and tumor tissues of animals and humans. Voprosy onologii. 1968; 14(10): 46-49 (in Russian).
 6. Ovsyannikova L.M., Alyokhina S.M., Drobinska O.V., ed. Biochemical and Biophysical methods of estimating disorders in oxidizing homeostasis in persons suffered from Chernobyl disaster. Method. Recomm. Kiev; 1999 (in Ukrainian).
 7. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N., ed. Methods of estimating the free-radical oxidation and anti-oxidant system of an organism. Method. Recomm. Sankt Petersburg; Foliant; 2000 (in Russian).
 8. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method of definition of the Catalase activeness. Laboratornoe delo. 1988; 1: 16 - 19 (in Russian).

9. Solodkov A.P., Veremey I.S., Osochuk S.S., Shcherbinin I.U., Dedyun G.V., Dubrovskaya A.V. Photometric method of defining nitrites and nitrates in biological liquids (Manual). Vitebsk; 2001 (in Russian).
 10. Sumbayev V.V., Yasinskaya I.M. DDT effect on rat liver, lungs and brain nitric oxide synthase activity. Sovremennye problemy toksikologii. 2000; 3: 3 - 7 (in Russian).
 11. Prokhorova M.I., ed. Methods of biochemical research (lipid and energetic metabolism): Tutorial. Leningrad: Leningrad. Univ. Publ.; 1982 (in Russian).
 12. Ryb'achenko V.K., Koganov M.M., ed. Structure and functions of membranes. Workshop. Kiev: Vyshcha shkola; 1988 (in Russian).
 13. Pokrovskiy A.A., ed. Biochemical methods of research in the clinic. Moscow.: Meditsina; 1969 (in Russian).

14. Kamyshnikov V.S., ed. Clinical and biochemical diagnostics. vol 1. Minsk: Interpresseris; 2003 (in Russian).
 15. Gasparov V.S., Degtyar' V.G. Definition of protein by its linkage to Kumassi Diamond light-blue G-250 dye. Biokhimiya. 1994; 59 (6): 763 - 775 (in Russian).
 16. Mayer B., ed. Nitric oxide. New York: Springer Science & Business Media; 2012.
 17. Bian K., Doursout M.F., Murad F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases. J. Clin. Hypertens. 2008; 10 (4): 304-10.
 18. Toledo J.C.Jr., Augusto O. Connecting the chemical and biological properties of nitric oxide. Chem. Res. Toxicol. 2012; 25 (5): 975 - 989.
 19. Davison A., Milan A., Phillips S., Ranganath L., ed. Biochemistry & metabolism. UK: JP Medical Ltd Publ.; 2015.

I.A. Palagina

SOME ASPECTS OF MECHANISM OF SUCCINAMIDES INFLUENCE ON METABOLIC HOMEOSTASIS OF THE ORGANISM

V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 61002, Kharkov, Ukraine

Succinate containing compounds possess many types of biological activity and are used for the development of drugs with the target and complex action. This paper is devoted to some aspects of the mechanism of succinamides' action in a dose of 100 mg/kg. We studied the influence of the compound with antidiabetic properties, β -phenylethylamide of 2-oxy succinanyl acid (β -PhEA-OSAA), and its metabolites such as 2-hydroxyphenylsuccinamide (2-HPhSA) and β -phenylethylsuccinamide (β -PhESA) on the marker indicators of energetic metabolism (EM), antioxidant system (AOS) and nitric oxide (NO) metabolism in subacute experiment on rats. Studies have shown that the action of β -FEA-OSAA on metabolic homeostasis is realized through stimulation of EM, reduction of intensity of NO-synthase metabolism and weakening of the AOS. The nature of the action of β -FES and 2-GFS, taking into account the indicators of the state of homeostasis, largely coincides with β -FEA-OSAA. It was found that the key links in the mechanism of toxic action of succinamides are the effect on antioxidant potential, NO metabolism and energy processes.

Keywords: succinamides, mechanism of biological action, metabolic homeostasis.

Материал поступил в редакцию 11.05.2018 г.

