

УДК 615.099:661.743.2:577.125+577.158

СУБХРОНИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОБМЕН ЛИПИДОВ, ОКСИДА АЗОТА И ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС

Палагина И.А., Лалыменко О.С., Кудря М.Я., Устенко Н.В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, lab-tox@ukr.net

Цель исследования заключалась в выяснении особенностей воздействия сукцинатсодержащих соединений на процессы липопероксидации, обмен оксида азота и липидов в организме крыс. Изучали антидиабетическое средство фенсукцинал (ФС) и метаболиты I фазы его биотрансформации – 2-гидроксифенил- и ЖЖбетаЖЖ-фенилэтилсукцинамид (2-ГФСА и ЖЖбетаЖЖ-ФЭСА). Установлено, что ФС в эффективной дозе (25 мг/кг м.т.) и его метаболиты в эквимольных дозах проявляют гиполлипидемическую и антиокислительную активность. В субтоксических дозах ФС и 2-ГФСА вызывают дислипидемию, кроме того оба метаболита и ФС стимулируют процессы липопероксидации, в том числе за счет снижения активности NO-синтазного звена метаболизма NO. При введении малых доз изменения в системе NO-NOS носят адаптивный характер и направлены на установление баланса свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Метаболиты ФС в различной степени влияют на его биологические эффекты.

Ключевые слова: сукцинатсодержащие соединения, липидный обмен, метаболиты оксида азота, липопероксидация.

Введение

Наиболее опасными и распространенными осложнениями сахарного диабета (СД) 2 типа являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в развитии которых значительную роль играют нарушения липидного обмена, приводящие к атеросклерозу. При гипертриглицеридемии и снижении уровня

холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) увеличивается содержание мелких, более плотных фракций липопротеидов низкой плотности (гликозилированных ЛПНП), обладающих атерогенностью вследствие высокой склонности к окислительной модификации [1].

Характерная для СД 2 типа дислипидемия патогенетически взаимосвязана с интенсификацией свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), основными субстратами которого являются ненасыщенные жирные кислоты (ННЖК), а продукты ПОЛ, в свою

очередь, участвуют в регулировании состава липидов мембран и их проницаемости [2, 3]. Оксидативный стресс при СД сопровождается снижением потенциала антиоксидантной защиты (АОЗ), а также нарушениями функции эндотелия, что проявляется в виде падения уровня NO за счет ингибирования эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), участвующей в релаксации гладкомышечных клеток и агрегации тромбоцитов. С повышением активности индуцибельной iNOS связывают ускоренный апоптоз β -клеток поджелудочной железы, что способствует развитию СД [4, 5].

Для коррекции липидного обмена при ССЗ у пациентов с СД 2 типа высокий положительный эффект может иметь применение антидиабетических средств (АДС) с антиоксидантной активностью. Оригинальным АДС является β -фенилэтиламинид 2-оксисукцинаниловой кислоты (фенсукцинал), который, обладая выраженным антиокислительным потенциалом, способен снижать риск указанных

осложнений СД 2 типа, что подтверждено клинико-экспериментальными исследованиями. Установлено, что фенсукцинал (ФС) стимулирует регенерацию, секреторную функцию β -клеток поджелудочной железы и снижает инсулинорезистентность [6]. Возможность клинического применения ФС предусматривает оценку его безопасности с учетом особенностей фармакокинетики. В I фазе биотрансформации ФС образуются потенциально активные метаболиты: 2-гидроксифенилсукцинамид (2-ГФСА) и β -фенилэтилсукцинамид (β -ФЭСА), которые могут влиять на его специфические и токсические свойства.

Цель работы – определить особенности изменений липидного обмена, состояния ПОЛ и метаболизма NO в организме крыс при воздействии сукцинатсодержащих соединений: фенсукцинала и его метаболитов I фазы.

Материалы и методы исследований

Исследования проведены на 96 белых беспородных крысах-самцах массой 200-280 г, которые были разделены на опытные и контрольные группы по 8 особей в каждой. Животные опытных групп получали вещества в виде суспензии на Твин-80 перорально натошак в течение 30 дней. ФС вводили в эффективной и субтоксической дозах: 25 мг/кг массы тела (м.т.) и 100 мг/кг м.т., 2-ГФСА – в дозах 17 мг/кг м.т. и 68 мг/кг м.т., β -ФЭСА – 18 мг/кг м.т. и 72 мг/кг м.т. Дозы метаболитов рассчитывались как эквивалентные указанным дозам ФС. Контрольным животным вводили Твин-80 в идентичных количествах. На протяжении эксперимента все животные содержались на стандартном рационе в условиях вивария. Эксперименты выполнены с соблюдением норм и общепринятых этических принципов экспериментов на животных (Киев, 2001). Для получения исследуемого биоматериала животных умерщвляли декапитацией под эфирным наркозом.

Исследовали липидный состав сы-

воротки крови: уровень общих липидов и общего холестерина (ОХС) с использованием тест-наборов фирмы «Филисит-Диагностика» (Днепропетровск), концентрацию триглицеридов (ТГ) колориметрическим, энзиматическим методом с глицерофосфорной оксидазой согласно инструкции к тест-набору «PZ Cormay S.A.» (Польша), содержание ХС-ЛПВП [7], рассчитывали концентрацию ХС-ЛПНП и липотропидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) [8].

Определяли показатели состояния ПОЛ: уровень диеновых конъюгатов (ДК), гидроперекисей липидов (ГПЛ) и ТБК-активных соединений (ТБК-АС) в гомогенате печени, сыворотке и цельной крови [9-11].

Состояние метаболизма NO оценивали по уровню нитрит-анионов (NO_2^-) и нитрат-анионов (NO_3^-) в плазме крови, моче и гомогенате печени [12], активности NO-синтазы (NOS) (КФ 1.14.13.19) в гомогенате печени [13].

Данные обрабатывали методами вариационной статистики системы Anova. Нормальность распределения в рядах определяли с использованием критерия Шапиро-Уилка (W). Множественное сравнение выполняли с помощью теста Тьюки. Результаты представлены в виде среднего арифметического и его статистической ошибки ($\bar{X} \pm S\bar{x}$). Расхождения между группами сравнения считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$ и близкими к статистически значимым при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты исследований и их обсуждение

Исследования липидограм показали (табл. 1), что при субхроническом воздействии ФС в дозе 25 мг/кг м.т. в сыворотке крови у крыс отмечается умеренное снижение (на 20 % относительно контроля) содержания ТГ, ассоциированное с падением уровня наиболее опасной атерогенной фракции ХС-ЛПОНП ($p < 0,05$). Липидный спектр сы-

Таблица 1.

Показатели липидного обмена, ПОЛ и метаболизма оксида азота при воздействии фенсуцинала в эффективной дозе и его метаболитов в эквиволярных дозах

Показатель	Контроль	Фенсуцинал, 25 мг/кг	2-ГФСА, 17 мг/кг	β-ФЭСА, 18 мг/кг
Общие липиды, г/л	3,09 ± 0,21	2,53 ± 0,08	3,16 ± 0,15	3,36 ± 0,29
Триглицериды, ммоль/л	1,31 ± 0,09	1,05 ± 0,07 p ₁ < 0,05	1,23 ± 0,08 p ₃ < 0,05	0,94 ± 0,03 p ₁ < 0,005; p ₃ < 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	2,97 ± 0,1	3,02 ± 0,08	2,21 ± 0,12 p ₁ < 0,03; p ₂ < 0,02; p ₃ < 0,006	3,13 ± 0,29 p ₃ < 0,006
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,98 ± 0,07	1,11 ± 0,04	0,96 ± 0,12 p ₃ < 0,01	1,43 ± 0,05 p ₁ < 0,02; p ₃ < 0,01
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,59 ± 0,07	1,42 ± 0,08	0,80 ± 0,04 p ₁ < 0,0002; p ₂ < 0,002	1,12 ± 0,21 p ₁ < 0,03
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,59 ± 0,03	0,47 ± 0,03 p ₁ < 0,05	0,55 ± 0,04 p ₃ < 0,05	0,43 ± 0,02 p ₁ < 0,006; p ₃ < 0,05
ДК: сыворотка, мкмоль/л	3,23 ± 0,1	2,66 ± 0,07 p ₁ < 0,08	2,41 ± 0,19 p ₁ < 0,002	2,04 ± 0,14 p ₁ < 0,0002; p ₂ < 0,05
печень, нмоль/мг белка	0,2 ± 0,01	0,14 ± 0,02 p ₁ < 0,04	0,16 ± 0,01 p ₃ < 0,02	0,1 ± 0,02 p ₁ < 0,0004; p ₃ < 0,02
ТБКАС: кровь, мкмоль/л	1,28 ± 0,07	1,03 ± 0,07	1,59 ± 0,08 p ₁ < 0,1; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,0007	0,96 ± 0,13 p ₃ < 0,0007
печень, нмоль/мг белка	0,23 ± 0,01	0,25 ± 0,02	0,29 ± 0,02 p ₁ < 0,01	0,26 ± 0,05
ГПЛ: сыворотка, мкмоль/л	3,38 ± 0,27	3,07 ± 0,22	3,00 ± 0,15	2,88 ± 0,12
печень, нмоль/мг белка	0,51 ± 0,05	0,58 ± 0,14	0,70 ± 0,09 p ₁ < 0,1; p ₃ < 0,03	0,35 ± 0,04 p ₁ < 0,1; p ₃ < 0,03
NO ₂ : плазма крови, мкмоль/л	5,6 ± 0,4	2,12 ± 0,14 p ₁ < 0,0002	1,25 ± 0,09 p ₁ < 0,0002; p ₃ < 0,0003	4,25 ± 0,45 p ₁ < 0,08; p ₃ < 0,0003
моча, мкмоль/л	9,1 ± 0,3	4,63 ± 0,38 p ₁ < 0,0002	8,90 ± 0,23 p ₂ < 0,0002	7,85 ± 0,18 p ₁ < 0,1; p ₂ < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	42,3 ± 1,3	25,2 ± 1,5 p ₁ < 0,0002	46,2 ± 1,1 p ₂ < 0,0002	42,9 ± 1,9 p ₂ < 0,0002
NO ₃ : плазма крови, мкмоль/л	27,4 ± 0,9	13,5 ± 1,7 p ₁ < 0,0002	12,0 ± 0,6 p ₁ < 0,0002; p ₃ < 0,0002	23,9 ± 0,4 p ₁ < 0,1; p ₃ < 0,0002
моча, мкмоль/л	66,8 ± 1,9	44,7 ± 1,9 p ₁ < 0,0002	61,9 ± 1,3 p ₂ < 0,0002	60,7 ± 0,9 p ₁ < 0,1; p ₂ < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	55,4 ± 1,8	36,6 ± 2,2 p ₁ < 0,0004	49,2 ± 1,1	59,6 ± 2,3 p ₂ < 0,0002
Активность NOS, нмоль НАДФН/ мг белка Ч мин.	3,1 ± 0,29	2,18 ± 0,09 p ₁ < 0,04	1,30 ± 0,14 p ₁ < 0,0003	1,58 ± 0,14 p ₁ < 0,09

Примечание:

P₁ — достоверные различия с показателями группы контроля;

P₂ — достоверные различия с показателями группы «фенсуцинал, 25 мг/кг»;

P₃ — достоверные различия между показателями групп «2-ГФСА, 17 мг/кг» и «β-ФЭСА, 18 мг/кг».

воротки крови на фоне изолированного введения метаболитов ФС характеризуется снижением уровня ХС-ЛПНП: на 50 % и 23,3 %, соответственно, для 2-ГФСА и β-ФЭСА относительно контроля (p < 0,05). Причем при воздействии 2-ГФСА уровень ХС-ЛПНП заметно ниже по сравнению с ФС (p < 0,05). В случае 2-ГФСА изменение данного показателя отражается на снижении содержания ОХС (на 25,6 % к контролю, 27 % и 30 % относительно ФС и β-ФЭСА; p < 0,05), а при поступлении в организм β-ФЭСА сочетается с умеренным понижением уровня ТГ, ХС-ЛПОНП (относительно контроля и 2-ГФСА; p < 0,05) и одновременным значительным повышением содержания ХС-ЛПВП в сыворотке (на 46 % сравнительно с контролем и в такой же степени относительно 2-ГФСА; p < 0,05). Представленные данные свидетельствуют о том, что ФС и оба его метаболита обладают гиполипидемическим действием. Его проявления сходны при воздействии ФС и β-ФЭСА, а, следовательно, влияние этого метаболита, примененного в дозе 18 мг/кг м.т., в большей степени может сказываться на данном виде активности АДС. Снижение уровня сывороточных ТГ и ХС-ЛПОНП, возможно, связано с замедлением их синтеза печенью вследствие снижения интенсивности липоли-

за и концентрации в кровотоке легко окисляемых ННЖК. Можно предположить, что эти изменения обусловлены специфической активностью ФС, связанной, по-видимому, с повышением чувствительности висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, и, возможно, реализуемой при участии β-ФЭСА. Не исключено также повышение катаболизма ТГ и ЛПОНП в случае стимуляции эндотелиальной липопроотеинлипазы.

Исследованиями состояния окислительного гомеостаза установлено, что ФС и оба его метаболита при изолированном введении снижают активность реакций ПОЛ, что проявляется в виде уменьшения содержания ДК в сыворотке крови, наиболее выраженного под воздействием β-ФЭСА (снижение ДК на 36,8 % к контролю и на 23,3 % к ФС; p < 0,05). Отмечено достоверно сниженное содержание ТБКАС в крови на 39,6 % после воздействия β-ФЭСА и двукратное при введении ФС сравнительно со значениями показателя в крови крыс, получавших 2-ГФСА (табл. 1). В печени содержание ДК также уменьшено: под влиянием ФС на 30 % к контролю (p < 0,05), β-ФЭСА – на 50 % и 37,5 % относительно контроля и 2-ГФСА, соответственно (p < 0,05). β-ФЭСА в печени вы-

зывает и снижение уровня ГПЛ на 31,4 % относительно контроля ($0,05 < p < 0,1$). Изменения показателей ПОЛ указывают на наличие антиокислительного потенциала у ФС, в реализации которого больший вклад из двух его метаболитов вносит β -ФЭСА. Определенные ограничения процессов ПОЛ под влиянием ФС и его метаболитов закономерно взаимосвязаны со снижением уровня атерогенных процессов, что важно учитывать при целевом использовании АДС.

Анализируя состояние системы NO/NOS при субхроническом воздействии ФС в дозе 25 мг/кг м.т. и его метаболитов в эквимольных дозах установлено, что у животных подопытной группы снижается активность NOS в гомогенате печени под влиянием ФС, 2-ГФСА и β -ФЭСА, соответственно, на 30 %, 58 % и 49 % относительно контроля (табл. 1). Ингибирование NOS отражается на падении концентрации $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в плазме крови и моче, что, вероятно, обусловлено взаимодействием высокореакционного NO с тиол-, SH-, и гемсодержащими соединениями с образованием более стабильных транспортных форм и последующим депонированием в тканях. Замедление темпов мочевого экскреции NO_2^- и NO_3^- при действии ФС и его метаболитов, по-видимому, связано с усилением их канальцевой реабсорбции и направлено на сохранение физиологических констант этих анионов в плазме крови, а снижение тканевых пулов $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ при воздействии ФС (на 39 % и 34 % относительно контроля; $p < 0,05$) является закономерным следствием ингибирования NOS (табл. 1). В целом, изменения в системе NO/NOS носят адаптивный характер, обеспечивая установление оптимального физиологического баланса процессов свободнорадикального окисления (СРО) и активности АОЗ в условиях воздействия ФС и его метаболитов, проявляющих антиокислительную активность. Кроме того, увеличение использования NO в реакциях нейтрализации супероксидного ради-

кала можно рассматривать как проявление своеобразного «антиоксидантного» эффекта NO, определяющего интенсивность детоксикации потенциально активных форм кислорода.

При воздействии ФС в субтоксической дозе (100 мг/кг м.т.), в отличие от эффективной, наблюдается повышение содержания в сыворотке крови общих липидов (на 38,4 % к контролю, $p < 0,05$), ОХС, в том числе за счет ХС-ЛПНП (возрастание на 42 % к контролю, $p < 0,05$), сопровождающееся увеличением уровня ГПЛ ($p < 0,05$), что, в свою очередь, является признаком интенсификации ПОЛ в целостном организме (табл. 2). При этом в печени содержание ДК и ТБКАС снижается, соответственно, на 26 % и 47, 4 % к контролю ($p < 0,05$), что характеризует развитие компенсаторных реакций, направленных, очевидно, на снижение синтеза липидов, в том числе ХС, в клетках печени, а, возможно, и активацию рецепторного захвата гепатоцитами ЛПНП из крови. Под влиянием ФС в печени практически втрое снижется суммарная активность NOS и, как следствие этого, происходит падение концентрации NO_2^- и NO_3^- анионов, что взаимосвязано со снижением интенсивности ПОЛ (табл. 2). Зарегистрировано выраженное снижение уровня NO_2^- , в меньшей степени NO_3^- в плазме крови и моче, что, вероятнее всего, связано с падением активности eNOS и может отражаться на повышенной продукции супероксиданиона, пероксинитрита и обуславливать возможное развитие эндотелиальной дисфункции.

Изменения липидного профиля сыворотки при введении 2-ГФСА в дозе 68 мг/кг м.т. аналогичны выявленным под влиянием ФС. Отличие заключается в более высоком уровне ОХС (повышение на 33 % к контролю и на 18 % относительно ФС; $p < 0,05$) и одновременном компенсаторном возрастании содержания антиатерогенной фракции ХС-ЛПВП в сыворотке (на 18 % к контролю; $p < 0,05$). Этот же метаболит ФС оказывает

Таблица 2.

Показатели липидного обмена, ПОЛ и метаболизма оксида азота при воздействии фенсуцинала и его метаболитов в субтоксических дозах

Показатель	Контроль	Фенсуцинал, 100 мг/кг	2-ГФСА, 68 мг/кг	β-ФЭСА, 72 мг/кг
Общие липиды, г/л	2,94 ± 0,18	4,09 ± 0,41 p ₁ < 0,05	4,04 ± 0,07 p ₁ < 0,09	3,87 ± 0,38
Триглицериды, ммоль/л	1,42 ± 0,06	1,24 ± 0,19	1,34 ± 0,03	1,50 ± 0,16
Общий холестерин, ммоль/л	3,00 ± 0,09	3,38 ± 0,06 p ₁ < 0,04	3,98 ± 0,08 p ₁ < 0,0002; p ₂ < 0,001; p ₃ < 0,0002	3,29 ± 0,06 p ₃ < 0,0002
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,26 ± 0,04	1,09 ± 0,02 p ₁ < 0,07	1,48 ± 0,02 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,0002	1,51 ± 0,04 p ₁ < 0,0004; p ₂ < 0,0002
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,21 ± 0,09	1,72 ± 0,07 p ₁ < 0,04	1,69 ± 0,06 p ₁ < 0,002; p ₃ < 0,0005	1,05 ± 0,09 p ₂ < 0,004; p ₃ < 0,0005
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,64 ± 0,03	0,54 ± 0,09	0,60 ± 0,02	0,73 ± 0,06 p ₂ < 0,1
ДК: сыворотка, мкмоль/л	3,19 ± 0,16	3,74 ± 0,21	5,12 ± 0,46 p ₁ < 0,0003; p ₂ < 0,01; p ₃ < 0,0002	2,35 ± 0,16 p ₃ < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	0,23 ± 0,01	0,17 ± 0,01 p ₁ < 0,07	0,19 ± 0,03 p ₃ < 0,06	0,13 ± 0,01 p ₁ < 0,0007; p ₃ < 0,05
ТБКАС: кровь, мкмоль/л	0,96 ± 0,07	0,80 ± 0,05	1,16 ± 0,05 p ₂ < 0,03	1,28 ± 0,06 p ₁ < 0,05; p ₂ < 0,003
печень, нмоль/мг белка	0,38 ± 0,02	0,20 ± 0,02 p ₁ < 0,03	0,39 ± 0,07 p ₂ < 0,02	0,52 ± 0,03 p ₁ < 0,07; p ₂ < 0,0002
ГПЛ: сыворотка, мкмоль/л	3,11 ± 0,13	5,16 ± 0,56 p ₁ < 0,007	5,92 ± 0,44 p ₁ < 0,0002; p ₃ < 0,02	4,37 ± 0,35 p ₁ < 0,07; p ₃ < 0,02
печень, нмоль/мг белка	0,48 ± 0,03	0,53 ± 0,04	0,55 ± 0,10	0,48 ± 0,05
NO ₂ ⁻ : плазма крови, мкмоль/л	6,25 ± 0,51	1,69 ± 0,06 p ₁ < 0,0002	4,07 ± 0,52 p ₁ < 0,03; p ₂ < 0,02	3,40 ± 0,29 p ₁ < 0,003
моча, мкмоль/л	9,26 ± 0,31	3,88 ± 0,65 p ₁ < 0,0002	2,97 ± 0,34 p ₁ < 0,0002	4,14 ± 0,66 p ₁ < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	51,60 ± 3,23	40,2 ± 4,7 p ₁ < 0,02	29,5 ± 2,3 p ₁ < 0,02	33,4 ± 3,2 p ₁ < 0,01
NO ₃ ⁻ : плазма крови, мкмоль/л	19,6 ± 0,8	14,5 ± 0,5 p ₁ < 0,005	12,6 ± 1,0 p ₁ < 0,0002	11,4 ± 0,5 p ₁ < 0,0002
моча, мкмоль/л	59,6 ± 1,9	38,3 ± 3,7 p ₁ < 0,0002	27,3 ± 1,5 p ₁ < 0,0002; p ₂ < 0,09	32,5 ± 3,0 p ₁ < 0,0002
печень, нмоль/мг белка	58,6 ± 1,9	41,5 ± 4,5 p ₁ < 0,05	40,0 ± 6,5	50,0 ± 4,6
Активность NOS, нмоль НАДФН/мг белка Ч мин.	4,65 ± 0,39	1,42 ± 0,17 p ₁ < 0,0004	3,09 ± 0,37 p ₁ < 0,03	3,48 ± 0,43 p ₁ < 0,1; p ₂ < 0,02

Примечание:

P₁ – достоверные различия с показателями группы контроля;

P₂ ? достоверные различия с показателями группы «фенсуцинал, 25 мг/кг»;

P₃ – достоверные различия между показателями групп «2-ГФСА, 17 мг/кг» и «β-ФЭСА, 18 мг/кг».

более выраженное стимулирующее действие на процессы ПОЛ, что приводит к накоплению ДК и ГПЛ в сыворотке (до 60 % и 90 % относительно контроля; p < 0,05). Уровень ДК и ТБКАС после введения 2-ГФСА на 37 % и 45 % выше сравнительно со значениями показателей на фоне воздействия ФС (табл. 2).

Другой метаболит ФС – β-ФЭСА в дозе 72 мг/кг м.т. вызывает умеренное возрастание уровня ХС-ЛПВП к контролю (p < 0,05), а уровень ХС-ЛПНП на его фоне существенно ниже сравнительно с ФС (p < 0,05). Вместе с тем β-ФЭСА стимулирует процессы ПОЛ, повышая содержание ГПЛ и ТБКАС в сыворотке крови (на 40,5 % и на 33,3 % к контролю; p < 0,05), а также двукратно увеличивая уровень ТБКАС в печени (табл. 2).

Оба метаболита в субтоксических дозах проявляют более выраженную прооксидантную активность, чем сам ФС, а из них двоих несколько активнее в этом плане 2-ГФСА, вызывающий дислипидемию в виде гиперхолестеринемии и повышения уровня ХС-ЛПНП.

Изменения оксидазотного статуса при введении субтоксических доз метаболитов ФС характеризовалось ингибированием основных этапов метаболизма NO, в частности, отмечено падение активности NOS печени при воздействии

2-ГФСА на 33 % (p < 0,03), а под влиянием β-ФЭСА на 25 % по отношению к контролю (p < 0,1), инициирующее снижение плазменных концентраций NO₂⁻/NO₃⁻ и уменьшение темпов их мочевой экскреции. Обращает внимание более выраженное падение плазменных концентраций NO₂⁻/NO₃⁻ на фоне действия β-ФЭСА (на 46 % и 42 % к контролю p < 0,003), что в условиях активации процессов ПОЛ возможно свидетельствует о неспособности NO в данных условиях взаимодействовать с пероксильными и алкоксильными радикалами липидов с образованием нитроперокси- и нитросоединений. В свою очередь, 2-ГФСА в большей степени затрагивает внутрипочечные механизмы регуляции системы NO/NOS, вызывая снижение экскреции NO₂⁻/NO₃⁻ (на 68 % и 54 % относительно контроля p < 0,0002). Необходимо отметить, что специфическая ренальная активность 2-ГФСА по степени выраженности сдвигов основных контролируемых показателей превосходит сам фенсуцинал (на 29 % p < 0,09). В ткани печени под влиянием обоих метаболитов отмечено снижение тканевого пула только NO₂⁻ (на 42 % под воздействием 2-ГФСА и на 36 % – β-ФЭСА p < 0,01), концентрация которого напрямую зависит от экспрессии NOS.

Выводы

1. Сукцинатсодержащие соединения: фенсукцинал в эффективной дозе и его метаболиты в эквимольных дозах, обладают гипополидемическим действием, снижая уровень атерогенных процессов, а также антиокислительной активностью, проявляющейся в виде торможения процессов ПОЛ в организме крыс.
2. В субтоксических дозах фенсукцинал и его метаболит 2-ГФСА вызывают дислипидемию с увеличением в сыворотке уровня холестерина и его атерогенных фракций, что отличает их от b-ФЭСА, введение которого стимулирует адаптивное повышение уровня антиатерогенных процессов. В этих же дозах сукцинатсодержащие соединения способны в различной степени стимулировать процессы ПОЛ в организме крыс.
3. Фенсукцинал и его метаболиты вызывают снижение активности NO-синтазного звена метаболизма оксида азота. Эти изменения в малых дозах носят адаптивный характер и взаимосвязаны со снижением интенсивности ПОЛ и липолиза, обеспечивая установление баланса СРО и АОЗ. В субтоксических дозах уменьшение уровня NO может служить одним из факторов, способствующих усилению окислительных процессов.
4. Из двух метаболитов фенсукцинала более выраженная антиатерогенная и антиокислительная активность присуща b-ФЭСА, который может вносить больший вклад в реализацию данных видов активности антидиабетического средства, примененного в эффективной дозе. В субтоксических дозах фенсукцинал уступает своим метаболитам, а b-ФЭСА менее активен, чем 2-ГФСА по степени токсических изменений, в числе которых активация ПОЛ, ингибирование NOS и развитие дислипидемии.

Литература

1. Аметов, А. С. Нарушение липидного обмена при сахарном диабете 2 типа и их коррекция / А. С. Аметов, Е. В. Сокарева // Рус. мед. журнал. – 2009. – Т. 17, № 24. – С. 48-55.
2. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете : современные концепции и лечение / Х. Е. Родбард // Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 20-24.
3. Балаболкин, М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин // М. Мед., 2000. – 672 с.
4. Потапенко, Р. І. Вплив ліпопротеїдів на продукцію стабільних метаболітів оксиду азоту аортою дорослих і старих щурів / Р. І. Потапенко, О. В. Ніжанковська, С. М. Новікова [та ін.] // Буков. Медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 210-212.
5. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете / В. А. Метельская, С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 8. – С.63–68.
6. Горбенко, Н. І. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсукцинала в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень (експериментальне дослідження) : автореф. дис. д-ра біол. наук : 14.01.14 / Горбенко Наталія Іванівна ; Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України. – Х., 2004. – 36 с.
7. Burstein, M. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions / M. Burstein, H. R. Scholnick, R. Morfin // J. Lipid Res. – 1980. – Vol. 11. – P. 583 – 595.
8. Friedwald, W. T Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedwald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499 – 502.
9. Плацер, З. Определение диеновых конъюгатов и общих гидроперекисей в биологических материалах / З. Плацер, М. Видлакова, Л. Купила // Чехосл. мед. обзор. – 1970. – Т. 16, № 1. – С. 30 – 34.
10. Asakawa, T. Colorings conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushite // Lipids. – 1980. – Vol. 15. – P. 137 – 140.
11. Стальная, И. Д. Метод определения ма-

- лонового диальдегида с по-мо-щью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Га-ри-швили // *Соврем. методы в биохимии.* – М., 1977. – С. 66 – 68.
12. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в био-ло-гических жидкостях (инструкция по применению) : утв. М-вом здравоохранения республики Беларусь 19.03.01. – Витебск : [Б.и.], 2001. – 9 с.
 13. Сумбаев, В. В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В. В. Сумбаев, И. М. Яси-н-ская // *Соврем. пробл. токсикологии.* – 2000. – № 3. – С. 3 – 7.

References

1. Ametov, A. S. Defection of Lipids Metabolism under Type II Diabetes Mellitus and Their Correccion // Ametov A. S., Sokaryeva E.V. // *Russ. Med. J.* – 2009. – Vol. 17, No 24/ — P. 48-55 (in Russian).
2. Defection of Lipids Metabolism under Diabetes Mellitus: Contemporary Conceptions and Treatment / H. E. Rodbard // *Diabetes Mellitus.* – 2004. – No 2. – P. 20-24 (in Russian).
3. Balabolkin, M. I. Diabetology / M. I. Balabolkin // Moscow: Medicine, 2000. – 672 pp (in Russian).
4. Potapenko, R. I. Impact of Lipoproteids on Production of Stable Metabolites of Nitrogen Oxide by Aorta of Adult and Old Rats / R. I. Potapenko, O. V. Nyzhankovs'ka, S. M. Novikova [e.a.] // *Buk. Med. Herald.* – 2005. – Vol. 9, No 2. – P. 210-212 (in Ukrainian).
5. Role of Nitrogen Oxide in Formation of Endothelial Dysfunction under Diabetes Mellitus / V. A. Metel'skaya, S. G. Dzugkoev, F. C. Dzugkoeva // *Cardiovasc. Therapy and Prophylaxis.* – 2010. – No 8. – P. 63–68 (in Russian).
6. Gorbenko, N. I. Pathogenetical Substantiation of Effectiveness of a Succinic Acid Derivative (Phensuccinal) in the Therapy of Diabetes Mellitus and Its Vascular Complications (Experimental Study): Autoref. Thes. D.Sc. (Biology): 14.01.14 / Gorbenko Natalya Ivanivna; V.Y. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, AMS of Ukraine. – Kharkiv, 2004. – 36 pp (in Ukrainian).
7. Burstein, M. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions / M. Burstein, H. R. Scholnick, R. Morfin // *J. Lipid Res.* – 1980. – Vol. 11. – P. 583–595.
8. Friedwald, W. T. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge / W.T. Friedwald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18. – P. 499 – 502.
9. Platzer, Z. Definition of Dienic Cojugates and General Hydroperoxides in Biological Samples / Z. Platzer, M. Vydlovakova, L. Kupila // *Czechoslovak Med. Survey.* – 1970. – Vol. 16, No 1. – P. 30–34 (in Russian).
10. Asakawa, T. Colorings Conditions of Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushite // *Lipids.* – 1980. – Vol. 15. – P. 137–140.
11. Stal'naya, I. D. Method of Detecting Malonic Aldehyde Using Thiobarbituric Acid / I. D. Stal'naya, T. G. Garishvili // *Contem. Methods in Biochemistry.* – Moscow, 1977. – P. 66–68 (in Russian).
12. Photometrical Method of Detecting the Nitrates and Nitrites in Biological Liquids (Methodology Instruction) : Appr. by Ministry of Health Protection of Belarus Republic 19.03.01. – Vitebsk: [w/o publ.], 2001. – 9 pp (in Russian).
13. Sumbayev, V. V. Impact of DDT on Activeness of NO-synthase in the Liver, Lungs and Brain of Rats / V. V. Sumbayev, I. M. Yasinskaya // *Contem. Probl. of Toxicol.* – 2000. – No 3. – P. 3-7 (in Russian).

Резюме

СУБХРОНІЧНИЙ ВПЛИВ СУКЦИНАТВМІСНИХ СПОЛУК НА ОБМІН ЛІПІДІВ, ОКСИДУ АЗОТУ ТА ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

Палагіна І.А., Лалименко О.С.,
Кудря М.Я., Устенко Н.В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, lab-tox@ukr.net

Метою дослідження було з'ясування особливостей впливу сукцинатвмісних сполук на процеси ліпопероксидації, обміну оксиду азоту та ліпідів в організмі щурів. Вивчено антидіабетичний засіб фенсукцинал (ФС) та метаболіти I фази його біотрансформації – 2-гідрокси-

феніл- і β-фенілетилсукцинамід (2-ГФСА і β-ФЕСА). Встановлено, що ФС в ефективній дозі (25 мг/кг м.т.) та його метаболіти в еквімолярних дозах проявляють гіполіпідемічну та антиокислювальну активність. У субтоксичних дозах ФС і 2-ГФСА викликають дисліпідемію, крім того обидва метаболіти та ФС стимулюють процеси ліпопероксидації, у тому числі за рахунок зниження активності NO-синтазного ланцюга метаболізму NO. За малих доз зміни у системі NO-NOS мають адаптивний характер і спрямовані на встановлення балансу вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту. Метаболіти ФС різною мірою впливають на його біологічні ефекти.

Ключові слова: сукцинатвмісні сполуки, ліпідний обмін, метаболіти оксиду азоту, ліпопероксидація.

Summary

SUBCHRONICAL IMPACT OF SUCCINATE-CARRYING COMPOUNDS ON METABOLISM OF LIPIDS, NITROGEN OXIDE AND PROCESSES OF LIPIDS PEROXIDATION IN RATS ORGANISM

*Palagina I.A., Lalimenko O.S.,
Kudria M.Ya., Ustenko N.V.*

State Institution "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, NAMS of Ukraine", Kharkov, lab-tox@ukr.net

Aim of our study was to investigate the peculiar impact of succinate-carrying compounds on the state of lipid

peroxidation, NO and lipids metabolism in rats organism. We examined an anti-diabetic medicine Phensuccinal (PhS) and metabolites of its 1st phase biotransformation – 2-hydroxyphenylsuccinamide (2-HPhSA) and Я-phenilethylsuccinamide (Я-PhESA). We found that PhS in an effective dose (25 mg/kg of b.w.) and its metabolites in equimolar doses showed the hypolipidemic and antioxidant activeness. In sub-toxic doses PhS and 2-HPhSA proved to cause dislipidemia; beside that, PhS and both of its metabolites stimulated processes of lipid peroxidation, amongst other by decreasing the NO-synthase chain of NO metabolism activeness. When injected in small doses, all three compounds brought to NO-NOS system the changes exclusively that exclusively enhanced its adaptability and stroke a balance between the free radical oxidation and antioxidant protection. We concluded that PhS metabolites could vary by their influence on its biological effects.

Key words: succinate-carrying compounds, lipids metabolism, nitrogen oxide metabolites, lipid peroxidation.

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*