

ВЛИЯНИЕ ФЕНСУКЦИНАЛА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН У КРЫС В УСЛОВИЯХ СУБХРОНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Кудря М. Я., Палагина И. А., Мищенко Т. В., Устенко Н. В.,
Павленко Т. А., Жураковская М. В.

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

Исследованиями в аспекте внутриклеточной регуляции метаболических процессов установлена тесная взаимосвязь нарушений энергетического обмена с развитием хронических заболеваний и состояний, например сахарного диабета (СД) 2 типа, метаболического синдрома (МС) и др. [1]. Сахарный диабет — одно из наиболее распространенных и тяжелых эндокринных заболеваний, характеризующихся нарушением всех основных видов обмена: углеводного, белкового, липидного, минерального, водно-солевого. Основной причиной ранней инвалидизации и высокой смертности больных СД является развитие осложнений: нефро- и ретинопатии, гангрены нижних конечностей, инфаркта миокарда, инсульта, поражения гепатобилиарной системы.

Установлено, что нарушение гликолитических процессов при инсулиновой недостаточности приводит к угнетению углеводного обмена и ослаблению дыхательной цепи в результате снижения мощности цикла Кребса. На этом фоне отмечается превалирование энергетических процессов в метаболизме белков и жиров, усиление распада белков и кетогенез [1, 2].

Современные пероральные антидиабетические препараты, применяемые для лечения СД 2 типа, способны, помимо антигипергликемического действия, оказывать влияние на основные биохимические процессы, в частности на метаболизм углеводов и биоэнергетические ре-

акции. В ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» разработан антидиабетический препарат — фенсукцинал (β -фенилэтиламид 2-оксисукцинаниловой кислоты), который предназначен для ослабления клинической манифестации СД, коррекции инсулинорезистентных состояний, в частности МС, предотвращения диабетических макро- и микроангиопатий. Фенсукцинал имеет выраженную антигипергликемическую и антиоксидантную активность, способен стимулировать регенерацию и секреторную функцию β -клеток поджелудочной железы и защищать их от деструкции диабетогенными факторами, снижать инсулинорезистентность различного генеза. Молекулярные механизмы комплексного антидиабетического действия фенсукцинала связаны с улучшением биоэнергетических процессов и угнетением оксидативного стресса в митохондриях, снижением неферментативного гликозилирования [3]. Фенсукцинал является производным янтарной кислоты и характеризуется низкой токсичностью.

В настоящее время ведется активная работа по улучшению биодоступности фенсукцинала и в связи с этим проводятся исследования его фармакокинетики и безопасности при пероральном применении. Особое место в этих исследованиях отводится изучению особенностей биологического действия потенциальных метаболитов фенсукцинала, которые могут оказать существенное вли-

яние на фармако- и токсикокинетические / динамические свойства самого лекарственного средства.

Известно, что большинство лекарственных средств при поступлении в организм подлежат биотрансформации в двухфазном процессе: метаболическое превращение в реакциях окисления, восстановления, гидролиза и других, которые приводят к появлению функциональных групп, повышающих полярность молекулы и действующих как центры для следующей фазы процесса. Во второй фазе активные метаболиты вступают в реакции конъюгации с эндогенными молекулами или группами (глюкуроновая, серная кислота, аминокислоты, метильные и другие алкильные группы), в результате которых становятся более полярными, менее жирорастворимыми и поэтому легко выводятся из организма [4]. Метаболические реакции, в том числе и детоксикация, происходят при участии многих ферментов. Однако центральное место среди них занимает система цитохромов, на активность которой могут влиять как сами лекарственные средства, так и их метаболиты.

Большинство лекарственных средств в процессе метаболизма инактивируются. Однако возможна и обратная ситуация, когда происходит их активация с изменением даже характера действия [5, 6]. Следовательно, метаболизм лекарств также может стать причиной образования токсичных метаболитов, которые, в свою очередь, приводят к проявлению побочных эффектов [7]. Учитывая сказанное, сведения о метаболической судьбе лекарственных средств яв-

ляются очень ценными для более полной информации об их фармакологической активности и проявлении возможных токсических эффектов.

Установлено, что фенсукцинал лишь частично выводится из организма в неизменном виде через почки, остальная его часть подвергается биотрансформации. На настоящий момент из метаболитов фенсукцинала идентифицированы в организме глюкурониды 2-гидроксифенилсукцинамида (2-ГФСА) и β -фенилэтилсукцинамида (β -ФЭСА), то есть метаболиты II фазы превращения [8]. Исходя из теории метаболизма, можно с большой долей вероятности предположить, что в I фазе биотрансформации фенсукцинала в результате реакции гидролиза образуются 2-ГФСА и β -ФЭСА. Именно эти два соединения и представляют наибольший интерес для исследований, принимая во внимание, что метаболиты I фазы, как правило, обладают большей биологической активностью, чем продукты превращения II фазы в виде конъюгатов.

Учитывая ведущую роль аэробного метаболизма глюкозы в функциональном состоянии митохондрий и организма в целом при СД, изучение биоэнергетического обмена в этой связи представляет значительный интерес для раскрытия механизма возникающих при СД осложнений и поиска средств их фармакологической коррекции [9–11].

Цель данной работы — оценить состояние углеводного обмена и некоторых биоэнергетических процессов в условиях субхронического воздействия фенсукцинала и его метаболитов — 2-ГФСА и β -ФЭСА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 104 нелинейных белых крысах-самцах массой 180–250 г, которые были разделены на четыре подопытные и четыре контрольные группы.

Животные подопытных групп получали исследуемые вещества перорально натощак в течение 30 дней. В качестве растворителя был использован Твин-80. На протяжении эксперимента все животные содержались на стандартном рационе в условиях вивария.

Первой подопытной группе вводили фенсукцинал в дозе 25 мг/кг массы тела (м. т.), что соответствует его эффективной дозе. Вторая подопытная группа получала фенсукцинал в дозе, превышающей эффективную в 4 раза — 100 мг/кг м. т. Животным третьей и четвертой подопытных групп вводили 2-ГФСА и β -ФЭСА в дозах 17 мг/кг м. т. и 18 мг/кг м. т., соответственно. Эти дозы являлись эквимолярными эффективной дозе фенсукцинала. Контрольные группы жи-

вотных получали растворитель в идентичных дозах.

По окончании эксперимента животные подвергались декапитации под легким эфирным наркозом. Все манипуляции с животными, которые вызывают стресс, дискомфорт и боль, осуществляли с соблюдением «Общих этических принципов экспериментов на животных» [12].

Исследование углеводного обмена проводили с учетом содержания глюкозы в крови с помощью ферментативного анализатора глюкозы «Эксан-Г» (Литва), концентрации молочной [13] и пировиноградной кислоты [14] в сыворотке крови, уровня гликогена в печени [15], активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке [16].

Состояние энергетического обмена оце-

нивали путем определения активности оксидоредуктазы цикла Кребса — сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [17] и дыхательной цепи митохондрий — цитохром-с-оксидазы (ЦХО) [18] в гомогенате и митохондриальной фракции печени. Гомогенизацию печени осуществляли с помощью гомогенизатора с тефлоновым пестиком при температуре 0–4 °С. Митохондриальную фракцию печени выделяли методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 0,25 М сахарозы (рН = 7,4) [17].

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с применением параметрического t-критерия Стьюдента и использованием пакета программ Biostat 4.03.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При воздействии фенсукцинала в дозе 25 мг/кг у животных отмечена тенденция к повышению содержания конечного продукта гликолиза — молочной кислоты (табл. 1) и активности ЛДГ в сыворотке крови, а также тенденция к снижению уров-

ня гликогена в печени (табл. 2). В последующем эксперименте с повышением дозы фенсукцинала до 100 мг/кг выявлено статистически значимое увеличение содержания молочной кислоты (на 43,9%, $p < 0,05$) и коэффициента лактат/пируват ($p < 0,05$)

Т а б л и ц а 1
Показатели углеводного обмена у крыс в условиях субхронического воздействия фенсукцинала и его активных метаболитов (2-ГФСА, β -ФЭСА)

Группа	Глюкоза, ммоль/л	Гликоген, мкг / 100 мг ткани	Молочная кислота, ммоль/л	Пировиноградная кислота, ммоль/л	Коэффициент лактат/пируват
Фенсукцинал, 25 мг/кг					
Контроль	3,85 ± 0,07	1784 ± 94,8	3,79 ± 0,21	0,443 ± 0,046	9,35 ± 1,02
Опыт	3,66 ± 0,14	1478 ± 107,8**	4,51 ± 0,37**	0,414 ± 0,032	10,52 ± 1,19
Фенсукцинал, 100 мг/кг					
Контроль	3,85 ± 0,07	2164 ± 102,6	3,71 ± 0,19	0,458 ± 0,022	8,17 ± 0,46
Опыт	4,1 ± 0,22	1809 ± 115,9*	5,34 ± 0,40*	0,470 ± 0,039	10,76 ± 0,48*
2-ГФСА, 17 мг/кг					
Контроль	4,0 ± 0,1	1743 ± 130,8	3,96 ± 0,52	0,426 ± 0,015	10,03 ± 0,87
Опыт	4,3 ± 0,2	1442 ± 61,2*	3,86 ± 0,39	0,410 ± 0,009	9,22 ± 0,74
β -ФЭСА, 18 мг/кг					
Контроль	4,0 ± 0,1	1529 ± 229,8	5,13 ± 0,44	0,426 ± 0,015	12,53 ± 0,64
Опыт	4,3 ± 0,08	2489 ± 390,3*	6,41 ± 0,46**	0,505 ± 0,012*	12,46 ± 1,11

Примечание. * — статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$); ** — отклонение стремится к достоверному по отношению к контролю ($0,05 < p < 0,1$).

в сыворотке. В этих же условиях экспозиции уровень гликогена в печени снижался на 16,4% ($p < 0,05$), что может быть обусловлено активацией процесса гликолиза. Последнее подтверждается статистически значимым повышением активности ЛДГ (до $10,27 \pm 0,82$ мккат/л в опыте по сравнению с $7,00 \pm 0,91$ мккат/л в контроле; $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что фенсукцинал способен оказывать дозозависимое стимулирующее действие на метаболизм глюкозы в анаэробных условиях.

Исследования состояния углеводного обмена при воздействии метаболитов фенсукцинала показали, что 2-ГФСА и β -ФЭСА по-разному влияют на уровень гликогена в печени. Так, под влиянием 2-ГФСА отмечено снижение уровня гликогена на 17,3% ($p < 0,05$), что можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма в ответ на введение данного метаболита, поскольку изменений уровня глюкозы в крови, накопления основных продуктов гликолиза в сыворотке крови в ходе исследования выявлено не было, однако активность ЛДГ при этом повышалась на 53% ($p < 0,05$).

При воздействии β -ФЭСА имело место увеличение содержания гликогена на 63% ($p < 0,05$). На этом фоне наблюдалось повышение уровня субстрата дыхательной цепи — пирувата на 18,5% ($p < 0,05$) и тенден-

ция к повышению уровня лактата в сыворотке крови (табл. 1). Увеличение содержания пирувата может быть причиной усиления процессов окислительного декарбоксилирования и нарастания мощности цикла лимонной кислоты.

При исследовании ферментативной активности системы энергетического обмена у животных, получавших фенсукцинал в дозе 25 мг/кг, наблюдали достоверное повышение активности СДГ в митохондриальной фракции печени — на 35,7% ($24,7 \pm 2,6$ нмоль/мг белка·мин в опыте против $18,2 \pm 1,0$ нмоль/мг белка·мин в контроле; $p < 0,05$). Изменения активности СДГ, по-видимому, связаны с тем, что фенсукцинал, являясь по своей природе производным янтарной кислоты, служит дополнительным источником субстрата цикла лимонной кислоты. Кроме того, повышение активности СДГ также указывает на усиление окислительных процессов в митохондриях печени [19, 20]. На этом фоне отмечена тенденция к увеличению активности ЦХО в гомогенате печени (табл. 2), что, возможно, отражает изменение направленности процесса тканевого дыхания в сторону усиления.

В условиях воздействия фенсукцинала в дозе 100 мг/кг также отмечены изменения ферментативной активности рассматриваемых звеньев системы энергетического обмена. В частности, статистически значимо (на

Т а б л и ц а 2

Показатели активности ферментов энергетического обмена у крыс в условиях субхронического воздействия фенсукцинала и его активных метаболитов (2-ГФСА, β -ФЭСА)

Группа	СДГ, гомогенат печени, нмоль/мг белка·мин.	ЦХО, гомогенат печени, $\text{ЕО}_2 \cdot 10^{-3}$ / мг белка·мин.	ЛДГ, сыворотка, мккат/л
Фенсукцинал, 25 мг/кг			
Контроль	$4,08 \pm 0,41$	$3,68 \pm 0,25$	$7,25 \pm 0,95$
Опыт	$8,30 \pm 1,6^*$	$4,70 \pm 0,48^{**}$	$9,67 \pm 0,77^{**}$
2-ГФСА, 17 мг/кг			
Контроль	$4,66 \pm 0,35$	$4,24 \pm 0,21$	$6,67 \pm 1,01$
Опыт	$5,31 \pm 0,51$	$5,98 \pm 0,42^*$	$10,20 \pm 0,53^*$
β -ФЭСА, 18 мг/кг			
Контроль	$4,67 \pm 0,35$	$3,17 \pm 0,22$	$6,55 \pm 1,07$
Опыт	$6,82 \pm 1,19^{**}$	$3,06 \pm 0,20$	$7,73 \pm 0,66$

Примечание. Как в табл. 1.

44 %), снижалась по отношению к контролю активность СДГ в гомогенате печени крыс (до $2,26 \pm 0,32$ против $4,08 \pm 0,41$ нмоль/мг белка-мин, соответственно; $p < 0,05$); наблюдалась тенденция к усилению активности ЦХО митохондриальной фракции печени крыс ($2,80 \pm 0,43$ $\text{ЕО}_2 \cdot 10^{-2}$ /мг белка-мин в опыте при $1,96 \pm 0,09$ $\text{ЕО}_2 \cdot 10^{-2}$ /мг белка-мин в контроле; $0,05 < p < 0,1$). Разнонаправленность изменений активности ферментов энергетического обмена может свидетельствовать о снижении защитно-приспособительных резервов организма под действием достаточно высокой дозы фенсукцинала.

При воздействии 2-ГФСА изменений активности СДГ не отмечалось, однако при этом происходило повышение активности ЦХО на 50 % ($p < 0,05$), что свидетельствует об интенсификации процесса тканевого дыхания [21]. Активность ЛДГ на этом фоне также возрастала. Можно предположить, что обнаруженные изменения связаны с увеличением поступления митохондриальных источников восстановительных эквивалентов на этапе I ферментного комплекса дыхательной цепи в результате усиления процесса гликолиза, а повышение активности ЛДГ при этом указывает на реокисление NADH путем образования лактата, что, в конечном итоге, приводит к снижению уровня гликогена в печени.

Под воздействием β -ФЭСА отмечена лишь тенденция к увеличению активности

СДГ при отсутствии изменений со стороны других изучавшихся ферментов (табл. 2).

Таким образом, результаты исследований активности ферментов — СДГ, которая служит показателем интенсивности обменных процессов цикла Кребса, и ЦХО, как ключевого фермента дыхательной цепи митохондрий, дают возможность предположить, что фенсукцинал в дозе 25 мг/кг оказывает стимулирующее действие на биоэнергетические обменные процессы в печени крыс. Вклад в проявление данных свойств фенсукцинала, вероятно, вносят и его активные метаболиты. В частности, повышенная активность ЦХО в печени под влиянием фенсукцинала в эффективной дозе вероятнее всего обусловлена влиянием 2-ГФСА на терминальный участок дыхательной цепи, учитывая достоверное повышение ЦХО под его воздействием.

В то же время нельзя исключить, что определенную роль в усилении активности СДГ при введении фенсукцинала играет β -ФЭСА, судя по такой же направленности изменений активности этого фермента в случае введения данного метаболита.

Следовательно, оба метаболита фенсукцинала при изолированном поступлении в организм оказывают стимулирующее действие на различные звенья энергетического обмена, что, в конечном счете, реализуется при введении фенсукцинала, учитывая, что в этом случае в организме животных могут присутствовать сразу два метаболита.

ВЫВОДЫ

1. Введение фенсукцинала в дозе 25 мг/кг приводит к стимуляции анаэробной фазы процесса гликолиза, а также усилению биоэнергетических процессов в митохондриях печени, что проявляется повышением активности цитохромоксидазной активности дыхательной цепи и активности сукцинатдегидрогеназы, связанной с интенсификацией обменных процессов цикла Кребса.
2. Метаболиты фенсукцинала 2-ГФСА и β -ФЭСА оказывают стимулирующее влияние на различные звенья энергетического обмена: 2-ГФСА — на активность цитохром-с-оксидазы, β -ФЭСА — на активность сукцинатдегидрогеназы, оказывая влияние на терминальную стадию процесса гликолиза.
3. Усиление биоэнергетических процессов и анаэробного метаболизма глюкозы при введении фенсукцинала происходит не только за счет действия лекарственного средства, но и может быть обусловлено влиянием на эти процессы его метаболитов.
4. Фенсукцинал в дозе 100 мг/кг вызывает разнонаправленные изменения ак-

тивності сукцинатдегідрогенази и цитохром-с-оксидазы в сочетании с более выраженной, по сравнению с эф-

фективной дозой, активацией процесса гликолиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чурсина, Т. Я. Перспективы клинического применения комплексных регуляторных энерготропных препаратов [Текст] / Т. Я. Чурсина, В. Г. Клименко, Г. А. Кордеро // Биол. терапия. — 2009. — № 1. — С. 15–21.
2. Патологическая физиология [Текст]: учеб. для студентов мед. вузов / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А. В. Атаман [и др.] — К.: «Логос», 1996. — 651 с.
3. Горбенко, Н. І. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти — фенсукцинала в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень (експериментальне дослідження) [Текст]: 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.
4. Testa, B. The biochemistry Drug metabolism; two volume set [Text] / B. Testa, S. G. Kramer. — [S. L.]: Paperback, 2010. — 980 p.
5. Ковалев, И. Е. Система цитохрома Р-450 и сахарный диабет [Текст] / И. Е. Ковалев, Е. И. Румянцев // Пробл. эндокринологии. — 2000. — № 2. — С. 16–22.
6. Пружкіна, Е. В. Роль ферментов метаболизма ксенобиотиков в патологии [Текст]: (обзор) / Е. В. Пружкіна, Н. Н. Цыбиков // Естествознание и гуманизм: сб. науч. тр. — Томск, 2006. — Т. 3, вып. 3. — С. 102.
7. Testa, B. Pharmacokinetic profiling in drug research: biological, physicochemical and computational strategies [Text] / B. Testa. — [S. L.]: Hardcover, 2006. — 500 p.
8. Визначити біологічну активність та безпечність продуктів біотрансформації антидіабетичного засобу фенсукцинала [Текст]: звіт про НДР (пром. ін.): 03–11 / ДУ «ШПЕП НАМН України»; кер. М. Я. Кудря; вик.: І. А. Палагіна [та ін.]. — Харків, 2011. — 90 с. — № ДР 0111U000176.
9. Sivitz, W. I. Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: From Molecular Mechanisms to Functional Significance and Therapeutic Opportunities [Text] / W. I. Sivitz, M. A. Yorek // Antioxid Redox Signal. — 2010. — 12(4). — P.537–577.
10. Patti, M. The Role of Mitochondria in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes [Text] / M. Patti, S. Corvera // Endocr. Rev. — 2010. — 31 (3). — P. 364–395.
11. Yoon, Y. Mitochondrial Dynamics in Diabetes [Text] / Yoon Y., Chad A., Galloway C. A., Jhun B. S., Yu T. // Antioxid Redox Signal. — 2011. — 14 (3). — P. 439–457.
12. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах [Текст] // Ендокринологія. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142–145.
13. Биохимические методы исследования в клинике [Текст] / под ред. А. А. Покровского. — М.: Медицина, 1969. — 653 с.
14. Камышников, В. С. Клинико-биохимическая диагностика [Текст]. Т. 1 / В. С. Камышников. — Минск: Интерпрессервис, 2003. — 495 с.
15. Прохорова, М. И. Большой практикум по углеводному и липидному обмену [Текст] / М. И. Прохорова, З. Н. Тупикова. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1965. — 220 с.
16. Інструкція до набору реактивів для визначення активності лактатдегідрогенази в сироватці крові кінетичним методом (ЛДГ-кін) [Текст]: затв. Директором департаменту регуляторної політики у сфері обігу лікарських засобів та продукції у системі МОЗ України Ю. Б. Константиновим 03.12.09 р. — [Б. м.]: [«Спайнлаб»], 2010. — 2 с.
17. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) [Текст]: учебное пособие / под ред. М. И. Прохоровой. — Ленинград: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. — 263 с.
18. Рыбальченко, В. К. Структура и функции мембран [Текст]: практикум / В. К. Рыбальченко, М. М. Коганов. — К.: Выща шк. Главное издательство, 1988. — 312 с.
19. Иванская, Н. Н. Активность сукцинатдегидрогеназы в печени крыс при острой циркуляторной гипоксии [Текст] / Н. Н. Иванская, Л. В. Просина, И. Н. Дементьев, Ю. Н. Басьева // Фундаментальные исследования. — 2004. — № 2. — С. 135–136.
20. Ленингжер, А. Основы биохимии: В 3 т. Т. 2. [Текст] / А. Ленингжер; пер М. Г. Дуниной, С. Н. Преображенского. — М.: Мир, 1985. — 368 с.
21. Марри, Р. Биохимия человека: в 2 т. Т. 1. [Текст] / Р. Марри, Д. Гренер, П. Мейс [и др.] — М.: Мир, 1993. — 381 с.

ВПЛИВ ФЕНСУКЦИНАЛУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ТА ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ОБМІН У ЩУРІВ ЗА УМОВ СУБХРОНІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

Кудря М. Я., Палагіна І. А., Мищенко Т. В., Устенко Н. В., Павленко Т. О., Жураковська М. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

В експерименті на щурах досліджено вплив фенсукцинала і його активних метаболітів І фази на показники вуглеводного обміну і біоенергетичних процесів. Встановлено, що введення фенсукцинала в ефективній дозі призводить до посилення процесу гліколізу і підвищення активності ключових ферментів енергетичного обміну — сукцинатдегідрогенази і цитохром-с-оксидази. В ці зміни роблять внесок активні метаболіти фенсукцинала, враховуючи односпрямованість ефектів при їх ізольованому надходженні в організм в еквімолярних дозах.

К л ю ч о в і с л о в а: фенсукцинал, метаболіти, вуглеводний метаболізм, ферменти енергетичного обміну.

ВЛИЯНИЕ ФЕНСУКЦИНАЛА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН У КРЫС В УСЛОВИЯХ СУБХРОНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Кудря М. Я., Палагина И. А., Мищенко Т. В., Устенко Н. В., Павленко Т. А., Жураковская М. В.

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

В эксперименте на крысах исследовали влияние фенсукцинала и его метаболитов I фазы на показатели углеводного обмена и биоэнергетических процессов. Установлено, что введение фенсукцинала в эффективной дозе приводит к усилению процесса гликолиза и повышению активности ключевых ферментов энергетического обмена — сукцинатдегидрогеназы и цитохром-с-оксидазы. В эти изменения вносят вклад активные метаболиты фенсукцинала, учитывая однонаправленность эффектов при их изолированом поступлении в организм в эквиволярных дозах.

К л ю ч е в ы е с л о в а: фенсукцинал, метаболиты, углеводный метаболізм, ферменты энергетического обмена.

INFLUENCE OF PHENSUCCINAL AND ITS METABOLITES ON CARBOHYDRATE AND ENERGY METABOLISM AT RATS IN THE CONDITIONS OF SUBCHRONIC EXPERIMENT

M. Y. Kudria, I. A. Palagina, T. V. Mishenko, N. V. Ustenko, T. A. Pavlenko, M. V. Zhurakovskaya

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

It studied the effects of Phensuccinal and its I phase's metabolites on carbohydrate metabolism and bioenergetic processes in rats. We found that Phensuccinal influence at effective dose proved to intensification of glycolysis and increased activity of energy metabolism key enzymes — succinate dehydrogenase and cytochrome-c-oxidase. We concluded that Phensuccinal active metabolites can made contribution to these changes considering one-pointedness of the effects under its isolated administration in equimolar doses.

Key words: Phensuccinal, metabolites, carbohydrate metabolism, enzymes of energy metabolism.