

**ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ ТА ЙОГО ВПЛИВ
НА ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ДИКЛОФЕНАКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

Встановлено основні параметри гострої токсичності гідроген сульфїду при його внутрішньочеревному введенні. Показано, що в дозі 3 мг/кг (1/20 від LD₅₀) гідроген сульфїд посилював протизапальний ефект диклофенаку, про що свідчить зростання антиексудативної активності досліджуваного антифлогістика на моделі карагенінового набряку в мишей, і водночас не збільшував показника гострої токсичності диклофенаку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гідроген сульфїд, диклофенак, гостра токсичність, карагеніновий набряк.

ВСТУП. Однією з біологічно активних молекул, яка все більше привертає до себе увагу дослідників, є гідроген сульфїд (H₂S). Він бере участь в регуляції судинного тонуусу, скоротливості міокарда, нейротрансмісії, секреції інсуліну тощо [6, 9, 10]. Останнім часом в літературі зустрічаються дані щодо здатності гідроген сульфїду модулювати активність запального процесу. Однак це питання не до кінця з'ясовано, а результати часто протирічать один одному [5, 7]. Залишається невизначеним також вплив цього газотрансмітера на фармакологічну активність нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Метою даної роботи було дослідити вплив гідроген сульфїду на прояви ексудативного запального процесу та реалізацію антифлогістенної дії диклофенаку.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експерименти виконано на 90 білих нелінійних мишах масою 22–26 г, яких отримали з віварію Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. Гостру токсичність (LD₅₀) гідроген сульфїду, диклофенаку та їх комбінації при внутрішньочеревному введенні визначали за експрес-методом Т. В. Пастушенка [2]. Протизапальну дію гідроген сульфїду та його комбінації з диклофенаком (8 мг/кг внутрішньочеревно) визначали на моделі карагенінового набряку, який викликали субплантарним введенням 0,1 мл 1 % розчину карагеніну ("Sigma", США). Через 3 год (пік розвитку на-

бряку) мишей виводили з досліду шляхом передозування ефіру та проводили вимірювання параметрів, що характеризують антиексудативну активність [1]. Піддослідних тварин поділили на чотири групи по 10 тварин у кожній: щурам 1-ї та 3-ї груп перед початком експерименту 5 днів внутрішньочеревно вводили донор гідроген сульфїду (NaHS·H₂O, "Sigma", США) на фосфатному буфері (рН 7,4); тваринам 2-ї групи 5 днів вводили розчинник в еквівалентних об'ємах; 4-та група була контрольною.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження гострої токсичності гідроген сульфїду, диклофенаку та їх комбінації наведено в таблиці 1.

Було виявлено, що гідроген сульфїд належить до сполук із середньою токсичністю. У тварин, які загинули в ході досліду, спостерігались судоми та порушення дихання. Смерть наставала переважно протягом 1-ї години після введення. У тварин, які вижили, не було виявлено відмінності в споживанні їжі та масі тіла порівняно з контролем і відхилень у поведінці та клінічних симптомів інтоксикації. В подальших дослідженнях впливу H₂S на гостру токсичність диклофенаку, а також на ексудативне запалення та антифлогістенну дію досліджуваного НПЗЗ нами була обрана умовно-терапевтична доза гідроген сульфїду (3 мг/кг), що складає приблизно 1/20 від LD₅₀. Встановлено, що в цій дозі H₂S не збільшував параметри гострої токсичності диклофенаку: LD₅₀

при їх комбінованому застосуванні становив 96,3 мг/кг, тоді як аналогічний показник диклофенаку складав 85,8 мг/кг.

Результати вивчення протизапальної дії досліджуваних сполук (табл. 2) показали, що введення H_2S у вищезазначеній дозі проявило суттєву протизапальну дію, про що свідчить значно менший ступінь набрякості кінцівки в групі мишей, яким вводили H_2S , порівняно з тваринами контрольної групи. Антинабрякова активність цієї сполуки становила 32,3 %. Крім того, нами відмічено, що введення гідроген сульфїду тваринам, які отримали як протизапальний агент диклофенак, посилювало антифлогенну дію останнього. Так, протинабрякова активність цієї комбінації склала 81,9 %, тоді як диклофенак, який вводили окремо, зменшував ступінь карагенінового набряку лише на 54,9 %.

Виявлена нами протизапальна дія гідроген сульфїду може бути пов'язана з його дозозалежними цитопротекторними, антиапоптотичними властивостями та потужною антиоксидантною дією [3, 4, 8]. Ці механізми зіставляються з патогенезом протизапального ефекту НПЗЗ, що і може бути причиною його синергічної дії на протизапальний ефект диклофенаку. Однак є можливим існування також і інших механізмів впливу цього газотрансмітера на прояви запального процесу.

ВИСНОВОК. Подальші дослідження впливу гідроген сульфїду на інші базові фармакологічні ефекти НПЗЗ, а також на прояви небажаних ефектів препаратів цієї групи дадуть змогу вважати дану біологічно активну молекулу модулятором фармакологічного профілю НПЗЗ.

Таблиця 1 – Середньосмертельні дози гідроген сульфїду, диклофенаку та їх комбінації

Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Кількість тварин, які загинули	LD ₅₀ , мг/кг
NaHS*H ₂ O			
56,2	3	1	60,2 (51,9÷68,6)
63,0	3	2	
66,8	3	2	
Диклофенак			
79,4	3	1	85,8 (78,2÷93,3)
84,0	3	1	
89,0	3	2	
Диклофенак+NaHS*H ₂ O			
89,0 + 3	3	1	96,3 (89,0÷103,6)
94,4 + 3	3	1	
100,0 + 3	3	2	

Таблиця 2 – Антиексудативна активність гідроген сульфїду та його комбінації з диклофенаком у мишей

Група тварин	Препарат	Середня маса кінцівки, мг		Приріст маси, мг	Антиексудативна активність, %
		здорові	набрякла		
1-ша	NaHS*H ₂ O	1118,0±50,5	1494,0±64,9	376,0±57,7*	32,3
2-га	Диклофенак	1100,0±34,2	1350,0±46,5	250,0±40,3	54,9
3-тя	Диклофенак+NaHS*H ₂ O	1100,0±35,7	1200±30,7	100,0±33,2**	81,9
4-та	Контроль	955,0±3,7	1510,0±70,2	555,0±51,9	0

Примітка. * – вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно з контролем; ** – вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно з диклофенаком.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : ВД "Авіцена", 2001. – С. 292–301.
2. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ / Т. В. Пастушенко, Л. Б. Марушин, А. А. Жуков, Ю. А. Пилипенко // Гигиена и санитария. – 1985. – № 6. – С. 46–48.
3. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: role of antioxidant and antiapoptotic signaling. / S. Jha, J. W. Calvert, M. R. Duranski [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – **295**. – P.801–806.
4. Kimura Y. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mito-

chondria / Y. Kimura, Y. Goto, H. Kimura // *Antioxid. Redox Signal.* – 2010. – **12**, № 1. – P. 1–13.

5. Li L. Hydrogen sulphide - a novel mediator of inflammation? / L. Li, M. Bhatia, P. K. Moore // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2006. – **6**, № 2. – P. 125–129.

6. Lowicka E. Hydrogen sulfide (H₂S) – the third gas of interest for pharmacologists / E. Lowicka, J. Beltowski // *Pharmacological reports.* – 2007. – **59**. – P. 4–24.

7. Mok Y. Y. Hydrogen sulphide is pro-inflammatory in haemorrhagic shock / Y. Y. Mok, P. K. Moore // *Inflamm. Res.* – 2008. – № 57. – P. 512–518.

8. Reactivity of hydrogen sulfide with peroxyntirite and other oxidants of biological interest / S. Carballal, M. Trujillo, E. Cuevasanta, [et al.] // *Free Radical Biology & Medicine.* – 2011. – **50**. – P.196–205.

9. Tan B. H. Hydrogen sulfide: A novel signaling molecule in the central nervous system / B. H. Tan, P. T.-H. Wong, J.-S. Bian // *Neurochemistry International.* – 2010. – № 56. – P. 3–10.

10. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? / R. Wang // *FASEB J.* – 2002. – **16**. – P. 1792–1798.

Н. И. Волощук, И. В. Таран

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ДИКЛОФЕНАКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме

Установлены основные параметры острой токсичности гидроген сульфида при внутрибрюшном введении. Показано, что в дозе 3 мг/кг (1/20 от LD₅₀) гидроген сульфид усиливал противовоспалительный эффект диклофенака, о чем свидетельствует увеличение антиэкссудативной активности исследуемого антифлогистика на модели каррагенинового отека у мышей, и в то же время не увеличивал показателя острой токсичности диклофенака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гидроген сульфид, диклофенак, острая токсичность, каррагениновый отек.

N. I. Voloshchuk, I. V. Taran

M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ACUTE TOXICITY OF HYDROGEN SULFIDE AND ITS INFLUENCE ON THE ANTIINFLAMMATORY EFFECT OF DICLOPHENAC IN EXPERIMENT

Summary

The main parameters of acute toxicity of hydrogen sulfide after intraperitoneal administrations were established. It was shown that hydrogen sulfide in dose 3 mg/kg (1/20 from LD₅₀) increased the antiinflammatory activity of diclophenac on the model of carrageenan edema in mice without influence the acute toxicity of NSAID.

KEY WORDS: hydrogen sulfide, diclophenac, acute toxicity, carrageenan edema.

Отримано 10.10.11

Адреса для листування: Н. І. Волощук, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна.