

-0,47 та -0,52; $p < 0,05$) та прямо корелює з рівнем гідроген сульфідів ($r = 0,61$; $p < 0,05$) в сироватці крові.

3. Високий рівень тестостерону та низький рівень естрадіолу в крові асоціюються з високим рівнем гомоцистеїну, цистеїну та низьким рівнем гідроген сульфідів

в сироватці крові.

Подальші дослідження в цьому напрямку дозволять розширити існуючі уявлення про біохімічні механізми, через які реалізується вплив статевих гормонів на рівень сірковмісних метаболітів у крові.

Список літератури

1. Барна О. М. Гендерна кардіологія. Проекція на аритмії у жінок / О.М. Барна // Медицинские аспекты здоровья Женщины. - 2007. - Т. 4, № 7. - С. 14-18.
2. Визначення вмісту гідроген сульфідів в сироватці крові / Н. В. Заїчко, Н. О. Пентюк, Л. О. Пентюк, А. В. Мельник // Вісник наукових досліджень. - 2009. - №1. - С. 29-32.
3. Ali B. H. Sex Difference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy / B.H. Ali, T.H. Ben Ismail, A.A. Basir // Indian Journal of Pharmacology. - 2001. - Vol. 33. - P. 369-373.
4. Aloisi A. M. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats / A.M. Aloisi, I. Ceccarelli, P. Fiorenzani // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 2003. - Vol. 1007. - P. 232-237.
5. Gaitonde M. K. A spectrophotometric method for direct determination of cysteine in the presence of other naturally occurring amino acid / M.K. Gaitonde // Biochem. J. - 1967. - Vol. 104, № 2. - P. 627-633.
6. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats / M. Yuzurihara, Y. Ikarashi, M. Noguchi, Y. Kase // Urology. - 2003. - Vol. 62, № 5. - P. 947-951.
7. Key role of estrogens and endothelial estrogen receptor α in blood flow-mediated remodeling of resistance arteries / K. Tarhouni, A.L. Guihot, M.L. Freidja [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2013. - Vol. 33 (3). - P. 605-611.
8. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization / S.A. Joshi, S. Shaikh, S. Ranpura, V.V. Khole // Reproduction. - 2003. - Vol. 125, № 4. - P. 3495-3507.

Мельник А.В.

СВЯЗЬ УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ С СОДЕРЖАНИЕМ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ И ГИДРОГЕН СУЛЬФИДА В КРОВИ

Резюме. В работе показано, что половые гормоны вовлечены в регуляцию уровня серосодержащих аминокислот и гидроген сульфидов в сыворотке крови. Содержание тестостерона в крови прямо коррелирует с уровнем гомоцистеина и цистеина и обратно коррелирует с уровнем гидроген сульфидов в сыворотке крови. Корреляционные связи также регистрируются с уровнем в крови эстрадиола, однако их направленность является противоположной. На основе перцентильного анализа показано, что высокий уровень тестостерона и низкий уровень эстрадиола в крови ассоциируются с высоким уровнем гомоцистеина, цистеина и низким уровнем гидроген сульфидов в сыворотке крови.

Ключевые слова: тестостерон, эстрадиол, гомоцистеин, цистеин, сыворотка крови.

Melnik A.V.

RELATIONS BETWEEN SEX HORMONES LEVELS AND SULFUR AMINO ACIDS AND HYDROGEN SULFIDE IN BLOOD

Summary. It is shown that sex hormones involved in regulation of serum sulfur-containing amino acids and hydrogen sulfide levels. The content of testosterone in the blood directly correlates with the serum homocysteine and cysteine levels and inversely correlated with the serum hydrogen sulfide. Correlation is also registered with estradiol levels, but their direction is opposite. Based on percentile analysis shown that high testosterone and low estradiol levels are associated with high serum homocysteine, cysteine and low serum hydrogen sulfide.

Key words: testosterone, estradiol, homocysteine, cysteine, blood serum.

Рецензент - д.мед.н., проф. Волощук Н.І.

Стаття надійшла до редакції 29.11.2016 р.

Мельник Андрій Володимирович - к.мед.н., доц. кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38(093)6702708; anderneting@gmail.com

© Якубовська В.В.

УДК: 661.833:547.856:547.29:616-002:615.212.4-001.5

Якубовська В.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра фармакології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВПЛИВ НАТРІЄВОЇ СОЛІ 4-(3-МЕТИЛ-2-ОКСО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІН-6-ІЛ) БУТАНОВОЇ КИСЛОТИ (DSK-38) НА ПРОЛІФЕРАТИВНУ, АЛЬТЕРАТИВНУ ФАЗИ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ ТА ОЦІНКА ЖАРОЗНИЖУЮЧОЇ ДІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. У дослідгах на щурах встановлено, що натрієвій солі 4-(3-метил-2-оксо-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (DSK-38, 4 мг/кг), як і диклофенаку (8 мг/кг), притаманна антипроліферативна дія (модель ватної

гранульоми) та сприятливий вплив на альтеративну фазу запальної реакції (прискорення загоювання шкірних ран). Введення щурам DSK-38 на тлі пірогенної реакції подібно до диклофенаку викликає жарознижуючий ефект.

Ключові слова: DSK-38, диклофенак, проліферативна та альтеративна фази запалення, жарознижуюча дія.

Вступ

Низка побічних (небажаних) реакцій, притаманних нестероїдним протизапальним засобам (НПЗЗ), в першу чергу, їх гастро-, нефро- та гепатотоксичність, спонукає до пошуку нових молекул, придатних для створення на їх основі більш безпечних нестероїдних антифлогістиків [1, 3]. У цьому плані перспективною є натрієва сіль 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (DSK-38), яка проявляє достатньо виразну протизапальну (антиексудативну) дію на моделі карагенінового набряку задньої лапи щура і при цьому за активністю вдвічі перевершує диклофенак-натрію: ЕД₅₀ становить відповідно 4,0 та 8,0 мг/кг при внутрішньоочеревинному введенні в організм [6]. DSK-38 є також більш безпечною речовиною, ніж вказаний НПЗЗ, відносно кишково-шлункового тракту, оскільки за величиною виразкового індексу в 15 разів переважає останній [4].

Вплив DSK-38 на проліферативну та альтеративну фази запалення, а також її антипірогенна дія не вивчалися, що і стало підставою для проведення даного дослідження.

Мета дослідження - охарактеризувати вплив DSK-38 у порівнянні з диклофенаком на проліферативну та альтеративну фази запальної реакції, оцінити ступінь жарознижуючого ефекту в експерименті.

Матеріали та методи

Антипроліферативну дію досліджували на 21 нелінійному щурі обох статей масою тіла 170-230 г з використанням моделі ватної гранульоми [7]. Наркотизованим (етамінал натрій, 40 мг/кг в/оч) щурам в асептичних умовах підшивали під шкіру спини стерильну ватну кульку масою 15 мг. Тварини були розподілені на 3 групи по 7 щурів у кожній: 1 - контрольна група; 2 та 3 - щури, які отримували в/оч відповідно DSK-38 (4 мг/кг) та референс-препарат диклофенак-натрій (8 мг/кг). Досліджувані речовини використовували в дозах, що становлять їх ЕД₅₀ за антиексудативною активністю, і вводили за 1 год. до операції, а далі щоденно 1 раз на добу протягом 7 днів. Контрольні тварини в цей час отримували еквіоб'ємну кількість 0,9% розчину NaCl. На 8 добу експерименту під ефірним наркозом імплантовану кульку з утвореною навколо неї грануляційною тканиною видаляли і висушували при t°=55°C до постійної маси, визначали масу грануляційної тканини (в мг).

Антипроліферативну активність (АПА) речовин розраховували за формулою і виражали у %:

$$A = 100 - (M_k - M_d) \times 100 / M_k,$$

де: M_k - середня маса грануляційної тканини у щурів контрольної групи;

M_d - середня маса грануляційної тканини щурів дослідної групи.

Вплив на альтеративну фазу запалення вивчали на 21 нелінійному щурі обох статей масою 175-210 г, розбитих на 3 групи по 7 особин у кожній: 1 - щури із моделлю асептичного запалення шкіри без лікування (контроль), які отримували в/оч еквіоб'ємну кількість 0,9% розчину NaCl; 2 та 3 - тварини із асептичним запальним процесом шкіри, яким вводили відповідно DSK-38 (4 мг/кг в/оч) та диклофенак (8 мг/кг в/оч). Асептичне запалення шкіри відтворювали на спині однократним підшкірним введенням 0,5 мл 9% розчину оцтової кислоти з одночасним в/оч введенням 6% розчину декстрану (300 мг/кг для підсилення некротичних процесів [8]). Лікування проводили з 7-ої по 21-шу добу експерименту. Ефективність терапії оцінювали за динамікою (%) площі ран відносно контролю.

Антипірогенну дію речовин досліджували на моделі молочної лихоманки у нелінійних щурів (n = 21) обох статей, масою тіла 180-220г. Пірогенну реакцію викликали внутрішньом'язовим введенням тваринам у праве стегно знежиреного коров'ячого молока із розрахунку 0,5 мл на 100 г маси [7]. Щури були розділені на 3 групи: 1 - неліковані тварини (контроль), яким вводили в/оч еквіоб'ємну кількість 0,9% розчину NaCl; 2 та 3 - щури, яким на тлі максимального підвищення температури тіла (4-та год.) вводили в/оч відповідно DSK-38 (4мг/кг) та диклофенак (8мг/кг). Вимірювання ректальної температури проводили за допомогою електротермометра ТЕМП - 60 перед введенням пірогенного агента, а далі через 4, 5, 6 та 7 год. після цього. Показник антипірогенної активності (АПА) речовин визначали за їх спроможністю (в %) знижувати підвищену температуру тіла тварин дослідних груп відносно контролю і розраховували за формулою:

$$АПА = (\Delta T_k - \Delta T_d / \Delta T_k) \times 100\%,$$

де ΔT_k - приріст температури у контрольних щурів;

ΔT_d - приріст температури у дослідних тварин.

Дослідження проводили при кімнатній температурі 24-26°C.

Цифрові дані у всіх дослідах обробляли методом варіаційної статистики з використанням t - критерію Стьюдента. Вірогідними вважали зміни показників при $p \leq 0,05$ [2].

Результати. Обговорення

Оцінка антипроліферативної дії. Із представлених у таблиці 1 даних видно, що середня маса сухої грануляційної тканини у контрольних тварин становила 48,6±3,0 мг, що вказує на наявність локального запального процесу у нелікованих щурів.

Курсове введення щурам сполуки DSK-38 (4 мг/кг в/оч) подібно до диклофенаку (8 мг/кг в/оч) гальмувало утворення грануляційної тканини відповідно на

Таблиця 1. Антипроліферативна активність (АПА) досліджуваних речовин на моделі ватної гранульоми у щурів, ($M \pm m$, $n=7$).

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Маса сухої грануляційної тканини, мг	Інгібування, % відносно контролю
Контроль	-	48,6 \pm 3,0	-
DSK-38	4,0	40,3 \pm 3,3*	17,1
Диклофенак	8,0	38,9 \pm 2,7*	20,0

Примітка. * - $p \leq 0,05$ щодо контролю.

17,1 та 20 відсотків ($p < 0,05$). При цьому за величиною антипроліферативного ефекту сполука DSK-38 в дозі 4 мг/кг практично прирівнювалась до еталонного НПЗЗ в дозі 8 мг/кг.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна вважати, що сполуці DSK-38 (4 мг/кг) притаманна помірна антипроліферативна дія.

Оцінка впливу на альтеративну фазу запалення. Із даних, представлених у таблиці 2, видно, що лікування асептичного запалення шкіри у щурів за допомогою сполуки DSK-38 (4 мг/кг в/оч), подібно до диклофенаку (8 мг/кг в/о) прискорювало загоювання шкірних дефектів, що було помітно вже, починаючи з 14 доби експерименту.

У зазначений період експерименту площа ран на тлі вказаних речовин була вірогідно меншою відносно контрольної групи тварин відповідно на 53% та 41% ($p < 0,05$). При цьому вірогідної різниці між вказаними показниками не виявлено ($p > 0,05$).

На 21 добу експерименту в контролі у одного щура із 7 (14,3%) зареєстровано повне загоювання шкірного дефекту в той час, як на тлі DSK-38 та диклофенаку це

явище в даний період досліджу спостерігалось відповідно у 5 (71,4%) та 4 (57,1%) дослідних тварин. У зазначений термін показники середньої площі шкірних дефектів в групах тварин, які отримували DSK-38 та диклофенак, були меншими від контрольного показника відповідно у 8,4 та 3 рази. При цьому за ефективністю сполука DSK-38 вірогідно переважала препарат-порівняння (табл. 2).

Таким чином, оцінюючи отримані дані, можна зазначити, що сполуці DSK-38 в дозі 4 мг/кг у більшій мірі, ніж диклофенаку (8 мг/кг), притаманна властивість прискорювати репаративні процеси в ділянці асептичного запалення. Така дія DSK-38 може бути віддзеркаленням наявності у неї судинорозширюючого ефекту [5], завдяки якому вона здатна покращувати трофіку тканин.

Оцінка жарознижуючої дії. У контрольних щурів та тлі дії пірогенного фактора ректальна температура тіла була максимально підвищеною по відношенню до фонового показника на 4-5 год. спостереження відповідно на 2,7 та 2,42 $^{\circ}$ C в середньому. В подальшому мало місце поступове зниження величини цього показника. На 7 год. експерименту ректальна температура контрольних щурів залишилась підвищеною і була в середньому на 1,3 $^{\circ}$ C вищою від початкового рівня (табл. 3).

Введення щурам на пікові гіпертермії (4 год.) сполуки DSK-38 подібно до диклофенаку супроводжувалось виразною антипірогенною дією протягом 3-х годин спостереження. Максимальний жарознижуючий ефект DSK-38, як і диклофенаку, відмічено через 1 год. після їх введення, тобто на 5 год експерименту: на тлі вказаних речовин ректальна температура щурів була відповідно на 33,9% та 46,3% нижчою відносно нелікованих

Таблиця 2. Вплив досліджуваних речовин на загоювання шкірних дефектів щурів, $M \pm m$, $n=7$.

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Площа ран (мм ²) за термінами спостереження			Кількість тварин з повним загоєнням ран у кінці досліджу, абс/%
		7 доба	14 доба	21 доба	
Контроль	-	224,0 \pm 21,1	132,0 \pm 10,6	64,0 \pm 5,4	1/14,3
DSK-38	4,0	236,0 \pm 3,0	62,0 \pm 5,1*	7,6 \pm 1,7*#	5/71,4
Диклофенак	8,0	218,0 \pm 18,1	78,0 \pm 6,0*	21,4 \pm 4,8*	4/57,1

Примітки: * 1) - $p \leq 0,05$ відносно контролю; 2) # - $p \leq 0,05$ відносно диклофенаку.

Таблиця 3. Вплив досліджуваних речовин на величину показника ректальної температури щурів з моделлю молочної лихоманки, $M \pm m$, $n = 7$.

Умови досліджу	Доза, мг/кг	ФОН, t° C	4 год		5 год		Динаміка відносно контролю, %	6 год		Динаміка відносно контролю, %	7 год		Динаміка відносно фону, %
			t° C	Δt° C	t° C	Δt° C		t° C	Δt° C		t° C	Δt° C	
Контроль	-	37,5 \pm 0,24	40,2 \pm 0,32*	2,7 \pm 0,16	39,9 \pm 0,49*	2,42 \pm 0,20	-	39,5 \pm 0,24*	2,00 \pm 0,12	-	38,9 \pm 0,24*	1,4 \pm 0,11	-
DSK-38	2,0	37,6 \pm 0,42	40,1 \pm 0,15*	2,5 \pm 0,15	39,2 \pm 0,47*	1,6 \pm 0,12#	33,9	39,1 \pm 0,42*	1,5 \pm 0,13#	25,0	38,7 \pm 0,49*	1,1 \pm 0,08	21,4
Диклофенак	4,0	37,4 \pm 0,36	40,0 \pm 0,18*	2,6 \pm 0,18	38,7 \pm 0,25*	1,30 \pm 0,09#	46,3	38,6 \pm 0,32*	1,2 \pm 0,09#	40,0	38,3 \pm 0,35*	0,9 \pm 0,09#	35,7

Примітки: 1) * - $p < 0,05$ щодо фонового показника; 2) # - $p \leq 0,05$ щодо відповідного контрольного показника.

тварин. При цьому за ефективністю сполука DSK-38 у зазначений період експерименту, як і на 6 та 7 год. спостереження, практично співставлялась з еталонним НПЗЗ, оскільки між величинами їх показників зниження температури тіла не відмічено статистичної вірогідності ($p > 0,05$).

Отримані дані вказують на наявність у сполуки DSK-38, як і у диклофенаку, антипірогенної дії, за величиною якої вона практично зрівнюється із еталонним НПЗЗ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Натрієву сіль 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триа-

зино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38, 4мг/кг), можна віднести до НПЗЗ, оскільки вона подібно до диклофенаку (8мг/кг) має антипроліферативну дію (гальмує утворення грануляційної тканини у вогнищі запалення) та сприятливо впливає на альтеративну фазу асептичної запальної реакції (прискорює загоювання шкірної рани).

2. DSK-38, як і диклофенаку, притаманна жарознижуюча дія.

У подальшому доцільно дослідити ЦОГ- залежні механізми протизапальних та антипірогенних властивостей DSK-38 для з'ясування її відношення до ЦОГ-1 та ЦОГ-2, як одного із основних факторів ульцерогенності класичних НПЗЗ.

Список літератури

1. Гастродуоденальні ускладнення фармакотерапії нестероїдними протизапальними препаратами, як актуальна проблема медицини / А.С. Свінцицький, Н.І. Хомченкова, А.І. Таран [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. - 2001. - № 1 (3). - С. 22-28.
2. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. - К.: Морион, 2002. - 640 с.
3. Нестероїдні протизапальні препарати: їх ефективність і доступність, прийнятність для пацієнта / І.С. Чекман, О.П. Вікторов, Н.О. Горчакова [та ін.]. - Київ: Поліграф Плюс, 2011. - 118 с.
4. Порівняльна характеристика впливу натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти та диклофенаку на динаміку гематологічних показників і безпечність у щурів з ад'ювантним артритом / В.В. Гриб, О.М. Дорошенко, Н.В. Заїчко, Н.Г. Степанюк // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2015. - № 6 (46). - С. 53-57.
5. Семененко Н.О. Церебропротекторні властивості похідних (3 -R -2 -оксо -2H -[1,2,4]триазино[2,3 -с]хіназолін -6 -іл) карбонових кислот (експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Н.О. Семененко. - Одеса, 2014. - 20 с.
6. Спрямований пошук і характеристика протизапальної активності натрій (3 -R -2 -оксо -2H -[1,2,4]триазино[2,3 -с]хіназолін -6 -іл) алкілкарбоксилатів та їх галогеновмісних аналогів / В.В. Якубовська, Н.М. Серединська, О.Ю. Воскобойнік [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - 2016. - № 1 (20). - С. 61-66.
7. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / Стефанов О. В. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
8. Тринус Ф. П. Нестероїдні протизапальні засоби / Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. - К.: Здоров'я, 1975. - 240 с.

Якубовская В.В.

ВЛИЯНИЕ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 4-(3-МЕТИЛ-2-ОКСО-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХИНАЗОЛИН-6-ИЛ) БУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ (DSK-38) НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ, АЛЬТЕРАТИВНУЮ ФАЗЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ОЦЕНКА ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. В опытах на крысах установлено, что натриевой соли 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил) бутановой кислоты (DSK-38, 4мг/кг), как и диклофенаку (8мг/кг), присуще антипролиферативное действие (модель ватной гранулемы) и благоприятное влияние на альтеративную фазу воспалительной реакции (ускорение заживления кожных ран). Введение крысам DSK-38 на фоне пирогенной реакции, как и диклофенака, вызывает жаропонижающий эффект.

Ключевые слова: DSK-38, диклофенак, пролиферативная и альтеративная фазы воспаления, жаропонижающее действие.

Yakubovska V.V.

INFLUENCE OF THE SODIUM SALT OF 4-(3-METHYL-2OKSO-2H-[1,2,4] TRIAZINE [2,3-C] QUINAZOLIN-6-YL) BUTYRIC ACID (DSK-38) ON THE PROLIFERATIVE, ALTERATIVE PHASE INFLAMMATORY REACTION AND ANTIPYRETIC ACTION EVALUATION IN THE EXPERIMENT

Summary. In experiments on rats it was found that the sodium salt of 4-(3-methyl-2okso-2H-[1,2,4] triazine [2,3-c] quinazolin-6-yl) butyric acid (DSK-38, 4 mg/kg) as diclofenac (8 mg/kg), the antiproliferative effect inherent (cotton granuloma model) and the effect on alterative phase inflammatory response (acceleration of healing dermal wounds). Administering DSK-38 to rats on the background of amid pyrogenic reactions as diclofenac, causes antipyretic effect.

Key words: DSK-38, diclofenac, proliferative and alterative phase inflammatory, antipyretic effect.

Рецензент - д.мед.н., проф. Степанюк Г.І.

Стаття надійшла до редакції 30.11.2016р.

Якубовська Вікторія Володимирівна - аспірант кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; +38(097)7222339