

спричиняє значну дію на стан імунобіологічної реактивності, що проявляється в пригніченні показників імунітету тварин, а саме, в інгібіції функціональної активності Т- й В-лімфоцитів, їх кооперативній взаємодії при реалізації імунної відповіді на Т-залежний антиген (еритроцити барана).

4. Мікроскопія тканин тварин свідчила про те, що в печінці, серці, нирках, наднирковій залозі, головному мозку, селезінці під впливом Лапролу-504-2-100 спостерігаються дистрофічні й деструктивні процеси, які призводять до порушень окисно-

відновних процесів і тканинної гіпоксії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Додина Л. Г. Некоторые аспекты влияния антропогенного загрязнения окружающей среды на здоровье населения (обзор) / Л. Г. Додина // Гигиена и санитария. — 1998. — № 3. — С. 48-52.

2. Балаболкин И. И. Влияние экологических факторов на распространность аллергических болезней у детей / И. И. Балаболкин, А. А. Ефимова, Н. В. Авдеенко // Иммунология. — 1991. — № 4. — С. 34-36.

3. Сидоренко Г. И. Санитарное состояние окружающей среды и здоровье населения / Г. И. Сидоренко, Е. А. Можаев. — М.: Медицина, 1987. — 128 с.

4. Воробьев А. В. Общие подходы к определению экологической опасности антропогенных факторов окружающей среды / А. В. Воробьев, В. И. Коровкин, В. П. Падалкин // Гигиена и санитария. — 1991. — № 9. — С. 9-13.

5. Жуков В. И. Сравнительная характеристика структурно-функционального состояния внутренних органов белых крыс под влиянием простых полиэфиров в связи с гигиенической регламентацией их в воде водоемов / В. И. Жуков, Л. А. Бондаренко, О. В. Зайцева // Актуальные вопросы патологической анатомии. — Харьков: ХМИ, 1990. — С. 88-91.

6. Вознесенский В. Л. Первичная обработка экспериментальных данных / В. Л. Вознесенский. — Л.: Наука, 1962. — 82 с.

УДК 615.357-02:591.2:615.015:615.03

Н. І. Волощук

## ВПЛИВ ЕСТРОГЕННОЇ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ САМОК ЩУРІВ НА ГАСТРОТОКСИЧНУ ДІЮ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ, НІМЕСУЛІДУ ТА ЦЕЛЕКОКСИБУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

### Вступ

Гастроентеропатія є одним із найтипівіших побічних ефектів у пацієнтів, які приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Відомо, що серед споживачів цієї групи засобів переважають жінки, що пов'язано з більшою схильністю до аутоімунних захворювань і більш частим використанням цих препаратів для зняття болювого синдрому іншого походження (гінекологічного, запального, неврологічного тощо). Різні етапи розвитку жіночого організму (репродуктивний статус, вагітність, лактація, перед- і постменопаузний періоди), супровідні захворювання, прийом лікарських препаратів супроводжуються досить суттєвим коливанням рівня статевих гормонів. Проте питання, яким чином ці зміни можуть впливати на токсичність НПЗП, і зокрема

на гастротоксичність, залишається відкритим. Тому метою нашої роботи було дослідження різного рівня насиченості організму щурів естрогенами на гастротоксичність сучасних нестероїдних протизапальних засобів (диклофенаку натрію, німесуліду та целекоксибу).

### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконані на 160 самках щурів середнього віку (3 міс.), які перебували в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Кастрація тварин (оваріектомія) виконувалася під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) згідно з загальноприйнятими методиками. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) проводили естрадіолу гемігідратом («Естримакс», АО Гедеон Рихтер), 150 мг/кг внутрішньощлунково через 21 день піс-

ля кастрації протягом 14 днів. У частині дослідів статевий гормон вводили інтактним тваринам (без кастрації). Вміст естрадіолу у плазмі крові самок визначали імуноферментним методом стандартним набором DRG Estradiol Elisa фірми DRG (USA) згідно з інструкцією фірми-виробника. Залежно від рівня естрогенів, самок щурів було поділено на кілька груп. Кастровані тварини були виділені в окрему групу (1-ша група). Інші тварини (некастровані та кастровані після замісної гормонотерапії) були поділені на 3 підгрупи за рівнем статевих гормонів згідно з методом процентилів. Другу групу утворили тварини з рівнем гормонів від 0 до 25 процентилів, наступна група (3-тя) — від 25 до 75 і 4-та група — від 75 до 100 процентилів.

Як нестероїдні протизапальні засоби використовували не-



селективний інгібітор ЦОГ-1 і ЦОГ-2 диклофенак натрію («Вольтарен», Novartis) дозою 5 мг/кг, селективний інгібітор ЦОГ-2 німесулід («Німесіл», Menarini Group) (15 мг/кг), а також специфічний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб («Целебрекс», Pfizer) (20 мг/кг). Для оцінки гастротоксичного ефекту препарати вводили внутрішньошлунково 1 раз на день, 7–10 днів. Стан слизової оболонки шлунка оцінювали візуально в балах. Виразковий індекс, тяжкість виразкоутворення, а також виразковий індекс [1]. У гомогенаті слизової оболонки шлунка визначали рівень глікозаміногліканів (ГАГ) за вмістом у них гексозамінів за реакцією з ацетилацетоном і пара-диметилбензальдегідом [2]. Вміст нітритів і нітратів визначали за реакцією з реактивом Гріса [3]. Рівень малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [4], а активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) — за ступенем пригнічення окиснення кверцетину [5]. Проникність стінки кишечника у щурів вивчали після одноразового перорального введення їм 0,5 г сахарози (4 мл 12,5%-го водного розчину). Сечу збирали 8 год і в ній визначали сахарозу після гідролізу останньої до глюкози інвертазою дріжджів [6]. Вміст глюкози, що утворилася, визначали специфічним ферментативним глюкозоксидазно-пероксидазним методом (набори ТОВ НПП Філісіт-діагностика, Дніпропетровськ). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм «Excel» із використанням t-критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні гастротоксичності диклофенаку, німесуліду та целекоксибу у самок інтактних щурів було встановлено, що найнегативніший вплив на слизову оболонку шлунка (СОШ) проявляв неселективний інгібітор ЦОГ-1 і ЦОГ-2 диклофенак: після його 7-денного введення множинність виразко-

утворення становила (12,50±0,83) виразок, а тяжкість — (1,50±0,03) бала (табл. 1). Деяко меншу ульцерогенність зареєстровано у селективних інгібіторів ЦОГ-2 целекоксибу і німесуліду. За показником множинності вони поступалися диклофенаку в 2,8 і 3,9 разу, а за тяжкістю — в 4,0 і 4,3 разу відповідно. Гонадектомія самок суттєво посилювала негативний вплив усіх досліджуваних НПЗП на шлунок. Так, у кастрованих самок на фоні диклофенаку, німесуліду та целекоксибу множинність виразкоутворення зростала в 1,5; 1,6 та 2,1 разу відповідно. Естрадіол проявляв себе як фактор, що зменшував ушкоджувальну дію НПЗП на шлунок. Після замісного введення естрадіолу кастрованим і надмірного введення гормону інтактним самкам множинність виразкоутворення на фоні диклофенаку зменшувалася відповідно в 1,4 та 1,4 разу, а тяжкість — на 12,7 та 16 % порівняно з інтактними тваринами, які не отримували гормонотерапії. Аналогічна тенденція зафіксована і при введенні решти НПЗП. Так, множинність виразкоутворення піс-

ля 10-денного введення німесуліду та целекоксибу самкам, які отримували ЗГТ, зменшувалась у 1,2 та 1,16 разу порівняно з інтактними, а тяжкість — відповідно в 1,20 та 1,28 разу. Надмірне введення естрадіолу також сприяло зменшенню множинності виразкоутворення після введення німесуліду та целекоксибу в 1,6 та 2,1 разу, а тяжкості — в 1,3 та 1,3 разу відповідно порівняно з інтактними тваринами.

Таким чином, нами показано, що гастротоксичність усіх трьох досліджуваних НПЗП у самок суттєво змінюється залежно від вмісту жіночих статевих гормонів. Для більш детального дослідження зміни різних «рівнів» захисту шлунково-кишкового тракту (ШКТ) від дії шкідливих агентів при різній кількості естрогенів у організмі самок, у наступній частині дослідження нами вивчався вміст глікозаміногліканів (ГАГ), нітратів і нітритів, стан оксидантно-антиоксидантної системи (активність СОД і концентрація МДА), а також зміни однієї з перших доклінічних ознак гастротоксичності НПЗП — гастродуоденальної проникності для

Таблиця 1

### Ульцерогенний ефект диклофенаку, німесуліду та целекоксибу у самок щурів за умов гонадектомії, замісної гормональної терапії та надмірного введення естрогенів, M±m, n=10–15

Показник	Інтактні	Інтактні + естрадіол	Гонадектомія	Гонадектомія + естрадіол
Диклофенак натрію (5 мг/кг внутрішньошлунково 7 днів)				
Множинність	12,50±0,83	8,60±1,19*	18,20±1,21*	8,70±1,14**
Тяжкість	1,50±0,03	1,31±0,13	1,68±0,04*	1,26±0,09**
Виразковий індекс	3,2	2,8	4,27	2,9
Німесулід (15 мг/кг внутрішньошлунково 10 днів)				
Множинність	3,20±0,63	2,00±0,56*	5,57±0,83*	2,75±0,60#
Тяжкість	0,86±0,14	0,64±0,14	1,47±0,11*	1,00±0,10#
Виразковий індекс	0,88	0,69	1,78	0,99
Целекоксиб (20 мг/кг внутрішньошлунково 10 днів)				
Множинність	4,42±0,74	2,13±0,63*	6,67±0,51*	3,80±0,90#
Тяжкість	0,83±0,15	0,62±0,14	1,43±0,08*	1,06±0,04#
Виразковий індекс	1,25	1,08	2,83	1,6

Примітка. \* — статистично вірогідні відмінності порівняно з інтактними тваринами; # — статистично вірогідні відмінності порівняно з тваринами після гонадектомії.



**Вплив диклофенаку натрію на вміст ГАГ, СОД, МДА, нітратів та нітритів і гастродуоденальну проникність для сахарози шлунка самок щурів за умов гонадектомії, замісної гормональної терапії та надмірного введення естрогенів,  $M \pm m$ ,  $n=10-15$**

Група тварин	Вихідні дані (перед введенням диклофенаку натрію)	Після 7-денного введення диклофенаку натрію
Глікозаміноглікани, мг/г сирової тканини		
Інтактні, $n=15$	4,57±0,17	3,46±0,19*
Естрадіол, $n=10$	5,19±0,20#	4,65±0,15*
Гонадектомія, $n=15$	3,92±0,21#	2,58±0,14*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	4,38±0,16	3,27±0,18*
Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка		
Інтактні, $n=15$	5,59±0,20	10,70±0,70*
Естрадіол, $n=10$	4,43±0,25#	6,77±0,31*
Гонадектомія, $n=15$	7,49±0,32#	16,80±1,25*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	5,77±0,33	10,80±0,75*
Нітрити та нітрати в шлунку, нмоль/г тканини		
Інтактні, $n=15$	349,4±13,0	210,0±11,0*
Естрадіол, $n=10$	413,9±18,3#	291,0±11,6*
Гонадектомія, $n=15$	276,9±10,6#	124,20±8,32*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	340,6±15,3	201,0±13,6*
Супероксиддисмутаза, нмоль/хв на 1 мг білка		
Інтактні, $n=15$	18,90±0,67	13,30±0,70*
Естрадіол, $n=10$	23,00±1,00#	19,40±0,60*
Гонадектомія, $n=15$	15,20±0,58#	9,03±0,46*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	18,50±0,68	12,90±0,73*
Екскреція сахарози з сечею, % від введеної дози		
Інтактні, $n=15$	0,300±0,021	0,610±0,023*
Естрадіол, $n=10$	0,240±0,018#	0,410±0,032*
Гонадектомія, $n=15$	0,370±0,023#	0,880±0,048*
Гонадектомія + естрадіол, $n=10$	0,290±0,022	0,610±0,030*

*Примітка.* \* — статистично вірогідні відмінності порівняно з тваринами після введення диклофенаку натрію; # — вірогідні відмінності порівняно з інтактними тваринами.

сахарози в інтактних, кастрованих самок щурів, а також на фоні замісного та надмірного введення естрадіолу (табл. 2). Було встановлено, що гонадектомія самок знижує вміст ГАГ (на 14,2 %), нітратів і нітритів та активність СОД (на 20,7 та 19,6 % відповідно) й одночасно підвищує гастродуоденальну проникність для сахарози та концентрації МДА (на 23,3 та 34,0 % відповідно) порівняно з інтактними тваринами. Натомість замісне та надмірне введення естрадіолу діє протилежним чином, тобто жіночі статеві гормони сприяють підвищенню захисних властивостей слизової оболонки шлунка і кишечнику, що підтверджується також і даними літератури [7; 8].

У наступній частині роботи нами було досліджено ульцерогенну дію найбільш типового препарату групи НПЗП — диклофенаку — у самок щурів з різним рівнем гонадальних гормонів (див. табл. 2). Було встановлено, що гастротоксична дія лікарського засобу супроводжувалася не тільки візуальними ознаками ульцерогенності, але і біохімічними змінами: зменшенням продукції слизу, вмісту вазодилатуючих молекул і активності ферментів антиоксидантного захисту на фоні підвищення гастродуоденальної проникності та вмісту продуктів пероксидації. Ця дія диклофенаку значно посилювалася в умовах гонадектомії самок і зменшувалася за умов замісного та надмірного введення естрадіолу. Так, після 7-денного введення диклофенаку натрію рівень ГАГ у кастрованих самок знижувався на 34,2 % (порівняно з 24,2 % у інтактних), а у тварин, які отримували ЗГТ та надмірне введення гонадального гормону, рівень ГАГ знижувався лише на 25,4 та 10,4 % порівняно з вихідним значенням. Водночас, якщо підвищення рівня МДА та зниження активності СОД під впливом диклофенаку в інтактних самок становило 91,4 та 29,6%, то у тварин після оваріектомії ці зміни були більш вираженими і становили відповідно 124,3 та

40,6 %. У кастрованих й інтактних самок, що отримували естрадіол, підвищення МДА становило 87,2 та 52,8 %, а зниження активності СОД — 30,3 та 15,6 % відповідно. Зменшення рівня нітратів і нітритів у СОШ, яке спричинив диклофенак у інтактних, кастрованих самок і після замісного та надмірного введення естрадіолу, було 39,9; 55,1; 41,0 і 29,7 % відповідно. Підвищення гастродуоденальної проникності для сахарози за цих умов експерименту становило відповідно 2,03; 2,38; 2,1 і 1,71 разу, тобто естроге-

нам притаманна захисна дія щодо ШКТ самок щурів за умов токсичної дії нестероїдних протизапальних засобів.

Відомо, що гастро- й ентеротоксична дія НПЗП є мультифакторною і реалізується як через локальні, так і системні механізми, але частіше через їх комбінацію [9]. Ушкоджувальна дія цих препаратів на ШКТ пов'язана, перш за все, з тим, що ті фактори, які забезпечують різні «рівні» захисту слизових оболонок ШКТ від дії численних екзо- й ендогенних токсикантів, і є головною мішенню в меха-



Зв'язок функціонального стану слизової оболонки ШКТ самок щурів і гастротоксичності диклофенаку натрію з рівнем статевих гормонів, М±m

Показники	Рівень естрадіолу, нг/дл	Гастроудоденальна проникність для сахарози, % від введеної дози		Множинність виразкоутворення, кількість бали		Нітрати та нітрити, нмоль/г		МДА, нмоль/мг білка		СОД, нмоль/хв на 1 мг білка		ГАГ, мг/г	
		Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак	Контроль	Диклофенак
Умови дослідження													
Рівень статевих гормонів													
Кастрація, n=13	0,96±0,02	0,380±0,026	0,90±0,05	18,23±1,39	1,69±0,04	281,0±13,1	123,00±9,52	7,36±0,39	17,00±1,44	15,50±0,70	9,05±0,52	3,96±0,24	2,59±0,15
Некастровані тварини													
0–25 процентилів, n=27	3,50±0,15 P <sub>1,2</sub> <0,05	0,35±0,02 P <sub>1,2</sub> >0,05	0,770±0,036 P <sub>1,2</sub> >0,05	15,18±1,05 P <sub>1,2</sub> >0,05	1,65±0,07 P <sub>1,2</sub> >0,05	306,0±11,5 P <sub>1,2</sub> >0,05	167,00±9,37 P <sub>1,2</sub> <0,05	6,64±0,29 P <sub>1,2</sub> >0,05	13,80±0,74 P <sub>1,2</sub> >0,05	15,90±0,57 P <sub>1,2</sub> >0,05	10,00±0,58 P <sub>1,2</sub> >0,05	4,05±0,18 P <sub>1,2</sub> >0,05	2,92±0,15 P <sub>1,2</sub> >0,05
25–75 процентилів, n=48	5,58±0,06 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	0,27±0,01 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	0,35±0,03 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	9,38±0,88 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	1,31±0,07 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	368,00±12,12 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	256,0±16,0 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	5,25±0,21 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	9,10±0,58 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	20,10±0,64 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	15,60±0,83 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	4,67±0,12 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05	3,84±0,17 P <sub>1,3</sub> <0,05 P <sub>2,3</sub> <0,05
75–100 процентилів, n=23	7,82±0,22 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> >0,05	0,25±0,02 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> >0,05	0,46±0,04 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> >0,05	9,00±1,25 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> >0,05	1,33±0,10 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> >0,05	424,0±12,7 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> <0,05	300,0±12,4 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> <0,05	4,33±0,20 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> <0,05	6,91±0,35 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> <0,05	23,30±0,76 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> <0,05	19,30±0,62 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> <0,05	5,24±0,14 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> <0,05	4,57±0,13 P <sub>1,4</sub> <0,05 P <sub>2,4</sub> <0,05 P <sub>3,4</sub> <0,05
Кореляція з рівнем естрогену	1,0	-0,35*	-0,46*	-0,48*	-0,42*	0,36*	0,44*	-0,32*	-0,39*	0,39*	0,38*	0,33*	0,42*

Примітка. P — вірогідність відмінностей між відповідними групами.

нізмі дії НПЗП [10]. Одну з головних ролей у механізмах проти-запального, анальгезуючого й інших ефектів НПЗП відіграє антипростагландинова дія. Проте саме ця дія відіграє ключову роль і в механізмі гастроентеротоксичності цих засобів (особливо вплив на ПГ1 та ПГЕ2). Не менш важливим є вплив НПЗП на судинні механізми захисту СОШ, які підтримуються належною продукцією оксиду азоту й інших вазоактивних молекул [11; 12]. У механізмах реалізації захисного впливу оваріальних естрогенів на функцію ШКТ провідне місце належить позитивному впливу естрогенів на судинний тонус, у тому числі й мезентеріальних судин [13], які реалізуються головним чином через негеномні механізми, а саме через вплив на екзонуклеарні естрогенні рецептори й іонні канали [7; 14].

Отримані нами дані також свідчать про позитивний вплив естрогенів на рівень оксиду азоту в ШКТ через збільшення активності синтази оксиду азоту у самок щурів. Дані літератури свідчать, що не тільки ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS) регулюється естрогенами геномним шляхом, гостре призначення естрогенів також може активувати eNOS, що доводить, що вазодилатуюча дія естрогенів опосередковується навіть через вплив на ендотелій-незалежну (макрофагальну, нейрональну) NO-синтазу [15]. Крім того, естрогени підвищують продукцію вазодилаторних і зменшують продукцію вазоконстрикторних дериватів циклооксигенази, а також інших потужних вазоконстрикторів, наприклад ендотеліну [7; 14].

Процентильний і кореляційний аналіз дав додаткові докази тісного зв'язку між функцією ШКТ та рівнем естрогенів і підтвердив наявність гастропротекторного ефекту естрадіолу за умов дії диклофенаку натрію (табл. 3). Високий рівень естрадіолу, який спостерігався в 4-й групі, асоціювався з найвищим вмістом у слизовій оболонці ГАГ, нітритів і нітратів та мав негативні кореляційні зв'язки з



**Кореляційний зв'язок між гастродуоденальною проникністю для сахарози, гастротоксичною дією диклофенаку натрію та біохімічним складом слизової оболонки шлунка самок щурів**

Показники	Гастродуоденальна проникність для сахарози		Ульцерогенна дія диклофенаку натрію	
	Інтактні щури	Після введення диклофенаку	Множинність виразок	Тяжкість виразок
Нітрити та нітрати	-0,36*	-0,39*	-0,42*	-0,46*
Малоновий діальдегід	0,38*	0,42*	0,47*	0,45*
Супероксиддисмутаза	-0,28*	-0,47*	-0,38*	-0,39*
Глікозаміноглікани	-0,29*	-0,35*	-0,48*	-0,49*

*Примітка.* \* — вірогідні відмінності ( $P \leq 0,05$ ).

вмістом МДА і гастродуоденальною проникністю для сахарози в інтактних самок щурів.

За умов введення диклофенаку натрію високий рівень естрадіолу асоціюється з мінімальною ушкоджувальною дією препарату на ШКТ, а низький рівень естрадіолу, навпаки, — з посиленням гастротоксичності диклофенаку. Тому в 1-й групі, де рівень естрадіолу був найнижчим, після введення диклофенаку натрію зареєстровано найвищий ступінь зростання гастродуоденальної проникності для сахарози (2,4 разу), множинності та тяжкості виразкоутворення, а також вмісту МДА в слизовій оболонці шлунка (2,3 разу) та зменшення рівня ГАГ, нітратів і нітритів та активності СОД (в 1,5; 2,3 та 1,7 рази).

У той же час, у 4-й групі, де вміст гормону був максимальним, відмінності, порівняно з інтактними тваринами, виявилися найнижчими (зростання гастродуоденальної проникності та вмісту МДА в 1,8 та 1,6 рази відповідно, падіння активності СОД та рівня нітратів і нітритів і ГАГ — в 1,2; 1,4 та 1,15 рази відповідно).

Множинність і тяжкість виразкоутворення у самок у 4-й групі були в 2,00 і 1,27 рази меншими, ніж у 1-й групі (кастровані самки).

Наші результати свідчать, що висока насиченість організму самок щурів естрогенами є фактором, що протидіє токсичним впливам диклофенаку натрію на ШКТ, а механізм протекторної дії естрогенів, як вказують наші дані, може бути пов'язаний не тільки з їх стимулювальною дією на продукцію оксиду азоту, але і гальмуючим впливом на продукцію активних форм кисню поряд із активацією процесів антиоксидантного захисту. Оксидативний стрес є одним із факторів розвитку шлунково-кишкової патології, у тому числі НПЗП-гастропатії [14; 16; 17], тому цілком зрозуміло, що стан оксидантно-антиоксидантної системи може бути одним із тих факторів, що визначають чутливість ШКТ до уш-

коджувальної дії НПЗП, а використання модуляторів цих систем може суттєво змінювати токсичність цієї групи лікарських засобів.

Додаткові докази наявності зв'язку між активністю про- й антиоксидантних процесів у ШКТ і рівнем продукції глікозаміногліканів і гастро- й ентеротоксичністю диклофенаку натрію дав кореляційний аналіз (табл. 4). Виявилось, що у самок щурів величина гастродуоденальної проникності для сахарози й ульцерогенність препарату позитивно корелювали з рівнем продукту пероксидації ліпідів і негативно корелювали з продукцією оксиду азоту, активністю антиоксидантного ферменту і вмістом глікозаміногліканів.

Естрогени, як показують отримані нами результати, сприяють зменшенню продуктів пероксидації та підвищують активність антиоксидантних систем у ШКТ самок щурів. Дані літератури також підтверджують цю думку, оскільки свідчать, що антиоксидантні ефекти естрогенів, які зумовлюють менший ступінь ендотеліальної дисфункції у самок щурів, можуть бути пов'язані з модуляторним впливом естрогенів на активність НАДФН у судинах [14]. З другого боку, антиоксидантна дія оваріальних естрогенів пов'язана зі зменшенням продукції вільних радикалів, оскільки естрогени підвищують процеси окиснювального фос-

форилування та водночас зменшують процеси продукції активних форм кисню в мітохондріях клітин судинної стінки [18].

Все вищезгадане, на нашу думку, ще раз підтверджує висновки про значну роль судинного компонента і факторів, які можуть модулювати його, у тому числі й жіночих гонадальних гормонів, у підтриманні адекватного захисту ШКТ.

Отримані нами дані свідчать, що ідентифікація ключових ендогенних факторів, які беруть участь у забезпеченні захисних властивостей слизової оболонки ШКТ, до яких належать стать і рівень насиченості організму статевими гормонами, та, за необхідності, модуляція рівня відповідних гормонів (використання препаратів із естрогеноподібною дією та фітоестрогенів) є одним із перспективних напрямків для створення нових агентів для запобігання небажаній дії НПЗП на шлунок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Яковлева Л. В. Экспериментальное вивчення нових противиражковий препаратів / Л. В. Яковлева, Г. В. Оболенцева, Л. П. Брюзгінова // Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. О. В. Стефанова. — К.: ВД «Авіценна», 2001. — С. 321-333.
2. Ludowieg J. Colorimetric differentiation of hexosamines / J. Ludowieg, J. D. Benmaman // Anal. Biochem. — 1967. — Vol. 19, N 1. — P. 80-88.
3. Коренман И. М. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. — М.: Химия, 1975. — 360 с.



4. *Владимиров Ю. В.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. В. Владимиров, А. И. Арчаков. — М.: Наука, 1972. — С. 252.
5. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. — 1990. — № 2. — С. 88-91.
6. *Davies N. M.* Sucrose urinary excretion in the rat measured using a simple assay: a model of gastroduodenal permeability / N. M. Davies, B. W. Corrigan, F. Jamali // *Pharm. Res.* — 1995. — Vol. 12. — N 11. — P. 1733-1736.
7. *Keung W.* Nongenomic responses to 17 $\beta$ -estradiol in male rat mesenteric arteries abolish intrinsic gender differences in vascular responses / W. Keung, P. M. Vanhoutte, R. Y. K. Man // *Br. J. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 146, N 8. — P. 1148-1155.
8. *Zhang Y.* Effect of estrogen replacement on vasoconstrictor responses in rat mesenteric arteries / Y. Zhang, S. T. Davidge // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 34. — P. 1117-1122.
9. *MacDonald T. M.* Epidemiology and pharmaco-economic implications of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity / T. M. MacDonald // *Rheumatology.* — 2000. — Vol. 39, Suppl. 2. — P. 13-20.
10. *Martin G. R.* Gastrointestinal Inflammation: A Central Component of Mucosal Defense and Repair / G. R. Martin, J. L. Wallace // *Exp. Biol. Med.* — 2006. — Vol. 231. — P. 130-137.
11. *Свинцицкий А. С.* Гастродуоденальные осложнения противовоспалительной терапии в ревматологической практике / А. С. Свинцицкий, О. Г. Пузанова // *Український ревматологічний журнал.* — 2002. — № 2 (8). — С. 15-23.
12. *Whittle B. J. R.* Gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs / B. J. R. Whittle // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 301-313.
13. *Acute* vascular effects of the selective estrogen receptor modulator EM-652 (SCH 57068) in the rat mesenteric vascular bed / R. Tatchum-Talom, C. Martel, F. Labrie [et al.] // *Cardiovascular Research.* — 2003. — Vol. 57, N 2. — P. 535-543.
14. *Miller V. M.* Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications / V. M. Miller, S. P. Duckles // *Pharmacol. Rev.* — 2008. — Vol. 60. — P. 210-241.
15. *Vasorelaxant* action of 17 $\beta$ -estradiol in rat uterine arteries: role of nitric oxide synthases and estrogen receptors / P. A. Scott, A. Tremblay, M. Brochu [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2007. — Vol. 293. — P. H3713-H3719.
16. *Girouard H.* Acute and chronic effects of free radicals on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard, J. de Champlain // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — N 4. — P. 807-814.
17. *Reactive* oxygen species in vascular wall / L. M. Yung, F. P. Leung, X. Yao [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* — 2006. — Vol. 6, N 1. — P. 1-19.
18. *Estrogen* and mitochondria: a new paradigm for vascular protection? / S. P. Duckles, D. N. Krause, C. Stirkone [et al.] // *Mol. Interv.* — 2006. — N 6. — P. 26-35.

УДК 616.1:577.16-02:591.85:547.425.5

Н. В. Заїчко

## ПОРУШЕННЯ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ ЩУРІВ, ІНДУКОВАНІ НАВАНТАЖЕННЯМ МЕТІОНІНОМ, І ПРОФІЛАКТИЧНА ДІЯ ВІТАМІНІВ В6, В9, В12

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів  
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є незалежним фактором ризику артеріальних і венозних тромбозів. Єдиним джерелом гомоцистеїну (ГЦ) в організмі є незамінна амінокислота метіонін, надмірне надходження якої блокує цикл метилування та зумовлює розвиток ГГЦ [1]. Гіпергомоцистеїнемічна дія надлишку метіоніну посилюється в кілька разів на фоні дефіциту вітамінів В6, В9, В12, причетних до обміну сірковмісних амінокислот (САК) [1]. Водночас метіонін досить широко використовують як донор метильних груп у фармакотерапії захворювань

печінки, цукрового діабету, атеросклерозу, алкоголізму та інших патологічних станів, які часто супроводжуються мікронутрієнтною недостатністю, у тому числі й за вітамінами В6, В9, В12. Імовірно, що на фоні скомпрометованого стану судинної стінки, що спостерігається при згаданих захворюваннях, навіть нетривале підвищення рівня ГЦ може спровокувати тромбози та тромбоемболічні ускладнення. Незважаючи на те, що індуковані високими рівнями ГЦ розлади в окремих ланках системи гемостазу активно досліджувалися в остан-

ні роки, питання, як реагує система гемостазу в цілому на тимчасове підвищення рівня метіоніну та ГЦ у плазмі крові, остаточно не з'ясоване. Також не визначено, які ланки системи гемостазу є найчутливішими до гострих порушень обміну САК і якою мірою прийом вітамінів В6, В9, В12 здатний запобігати розладам у різних ланках системи гемостазу.

**Мета** роботи — вивчити вплив гострого навантаження метіоніном на різні ланки (тромбоцитарну, коагулянтну, антикоагулянтну, фібринолітичну) системи гемостазу щурів, визна-

