

**Н.І. Волощук**

## **ВПЛИВ РІВНЯ ТЕСТОСТЕРОНУ У САМЦІВ ЩУРІВ НА ГАСТРОТОКСИЧНУ ДІЮ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ**

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*

*кафедра фармакології*

*(зав.– проф. Г.І. Степанюк)*

*м. Вінниця, 21000, Україна*

*Pirogov national medical university, Vinnitsa*

*pharmacology department*

*Vinnitsa, 21000, Ukraine*

*e-mail: admission@vsmu.vinnica.ua*

**Ключові слова:** *гастротоксичність, тестостерон, диклофенак, німесулід, целекоксиб, щури*

**Key words:** *gastrotoxicity, rats, testosterone, diclophenac, nimesulid, celecoxib*

**Реферат.** Влияние уровня тестостерона у самцов крыс на гастротоксичность нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Волощук Н.И. В работе исследовано влияние разной степени насыщенности организма крыс тестостероном на гастротоксичность диклофенака натрия, нимесулида и целекоксиба. Выявлено, что тестостерон способствовал повышению повреждающего действия НПВС на желудок. У самцов после гонадэктомии множественность и тяжесть поражения желудка снижались в 2,5 раза. Заместительная терапия тестостероном повышала язвобразующую способность диклофенака в 2,9 раза по сравнению с гонадэктомированными животными, избыточное введение тестостерона способствовало еще большему язвобразованию. Исследование биохимических показателей «защитных барьеров» СОЖ у крыс в зависимости от уровня тестостерона показало, что мужской половой гормон является фактором, снижающим защитный потенциал желудка у самцов крыс. Гонадэктомия самцов способствовала повышению содержания ГАГ, увеличению уровня нитратов и нитритов (на 17,7%), активности СОД (на 16,9%), при одновременном снижении МДА (на 17,3%). Заместительное и избыточное введение тестостерона вызывало противоположное действие. 7-дневное введение диклофенака натрия самцам крыс приводило к появлению макроскопических изменений в желудке крыс, а также сопровождалось снижением продукции ГАГ, нитратов и нитритов, активности СОД, и повышением содержания МДА. Выявленные изменения выявили прямую корреляционную зависимость с уровнем насыщенности организма крыс тестостероном. Таким образом, учет уровня насыщенности организма тестостероном даст возможность корректировать дозу вводимых НПВС и открывает новые перспективы для выбора оптимальных препаратов-корректоров язвобразующей способности НПВС.

**Abstract.** The influence of testosterone level in male rats on gastrotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Voloshchuk N.I. In experiments on male rats the influence of different degree of saturation of rats organism with testosterone on gastrotoxicity of diclophenac-sodium, nimesulide and celecoxib was investigated. It was shown that testosterone promoted increase of damaging action of NSAIDs on the stomach. After gonadectomy the multiplicity and severity of gastric lesion were by 2,5 less than in intact rats. Replacement therapy with testosterone increased ulcerogenic action of diclophenac by 2,9 times in comparison with rats after gonadectomy. Excessive introduction of testosterone promoted more intensive gastrotoxicity in comparison with intact rats. Investigation of biochemical markers of protective barriers of gastric mucosa in male rats has shown that testosterone is the factor which decreases stomach mucosal defense. Gonadectomy of male rats increases production of glycosaminoglycans, nitrite/nitrates (by 17,7%), and SOD activity (by 16,9%) and at the same time decreases MDA level (by 17,3%). Substitutive and excessive introduction of testosterone caused opposite effect. Introduction of diclophenac sodium during 7 days resulted in macroscopic changes in gastric mucosa and was accompanied with decreasing of glycosaminoglycans, nitrite/nitrates and SOD activity and increasing of MDA level. These changes directly correlated with the level of saturation with testosterone in male organism. Thereby accounting level of androgen saturation in organism of male rats gives possibility to correct the dose of NSAIDs and opens new perspectives for selection of optimal drug-correctors of NSAIDs gastrotoxicity.

Симпатоматичні ушкодження гастродуоденальної зони досить часто є наслідком дії різних факторів, серед яких важливе місце посідає вживання язвобразуючих лікарських засобів. Частота

виникнення таких виразок становить 22,5% [5]. До препаратів із виразною пошкоджуючою дією на ШКТ зараховують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Так, за даними літератури,

прийом НПЗЗ, особливо у пацієнтів похилого віку, підвищує ризик розвитку виразки та кровотечі з гастродуоденальної зони в 10 разів [7]. Ця небажана дія не тільки обмежує ефективність лікування, але й має суттєвий економічний та соціальний вплив. Серед факторів ризику гастроінтестинальних ускладнень при прийомі НПЗЗ виділяють такі: вік старше 65 років, виразковий анамнез, одночасний прийом глюкокортикоїдів або антикоагулянтів, наявність супутніх захворювань серця, печінки й нирок та необхідність тривалої терапії НПЗЗ [17]. Проте питання щодо впливу такого ендогенного чинника як стать на ризик розвитку побічних ефектів НПЗЗ залишається до кінця нез'ясованим. Дані літератури щодо статевої детермінації уражень шлунково-кишкового тракту при прийомі НПЗЗ є суперечливими [2, 3, 4]. Різні етапи розвитку організму (репродуктивний період, старіння), супутні захворювання, прийом гормональних та антигормональних лікарських препаратів супроводжуються досить суттєвим коливанням рівня статевих гормонів. Проте питання, яким чином ці зміни можуть впливати на токсичність НПЗЗ, і зокрема, на гастротоксичність, залишається відкритим. Тому метою нашої роботи було дослідження різного рівня насиченості організму щурів тестостероном на гастротоксичність нестероїдних протизапальних засобів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди виконані на 160 самцях щурів середнього віку (3 місяці), які перебували в стандартних умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Кастрація тварин виконувалась під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) згідно із загальноприйнятими методиками. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) проводили через 21 день після кастрації за допомогою тестостерону пропіонату (завод ООО «Фармадон», м. Ростов-на-Дону) 1 мг/кг підшкірно 1 раз на день протягом 14 днів. Ефект замісної терапії оцінювали за рівнем тестостерону в сироватці крові імуноферментним методом стандартним набором DRG Estradiol Elisa фірми DRG (USA) згідно з інструкцією фірми-виробника. Аналогічні кількості статевих гормонів вводили тваринам без попередньої кастрації (таким чином створювали надлишок статевих гормонів). Контрольні тварини отримували еквівалентні кількості розчинників. Залежно від рівня андрогену самців щурів було розподілено на декілька груп. Кастровані тварини були виділені в окрему групу (група 1). Інші тварини (некастровані та кастровані після замісної гормонотерапії) були розподілені на 3 підгрупи за

рівнем статевих гормонів згідно з методом перцентилів. Групу 2 склали тварини з рівнем гормонів від 0 до 25 перцентилів, наступна група (3) – від 25 до 75, і група 4 – від 75 до 100 перцентилів.

Як нестероїдні протизапальні засоби використовували неселективний інгібітор ЦОГ-1 та ЦОГ-2 диклофенак натрію («Вольтарен», Novartis) у дозі 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 шлунка оцінювали візуально в балах. Вираховували множинність, тяжкість виразкоутворення, а також виразковий індекс [8]. У гомогенаті слизової шлунка визначали рівень глікозаміногліканів (ГАГ) за вмістом у них гексозамінів. Вміст нітритів та нітратів визначали за реакцією з реактивом Гріса. Рівень малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, а активність супероксиддисмутази (СОД) - за ступенем пригнічення окиснення кверцитину. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм «Ексел» з використанням t-критерію Стьюдента, кореляційного та перцентильного аналізу.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження ми виявили, що самці щурів вирізняються більшою схильністю до гастротоксичної дії НПЗЗ, ніж самки. При дослідженні гастротоксичності диклофенаку, німесуліду й целекоксибу (табл. 1) було встановлено, що множинність та тяжкість ураження шлунка під впливом цих препаратів у самців щурів порівняно із самками була більшою в 1,6, 2,3 та 2,5 рази відповідно ( $p < 0,05$ ). Найбільшу гастротоксичність виявляв диклофенак, який викликав перфоративні та пенетруючі виразки у більшості тварин, особливо чоловічої статі, та загибель частини тварин. Целекоксиб виявився менш токсичним, ніж диклофенак, проте він також викликав загибель 1 щура з групи самців. За показником множинності та тяжкості виразкового ураження целекоксиб переважав німесулід, який не спричиняв загибелі тварин протягом 7 днів експерименту, і був найменш токсичним. У самок щурів німесулід не викликав тяжких виразок (II, III та IV ступенів) і лише у 3 самок – поодинокі виразки I ступеня. У той же час у всіх самців були виявлені виразки I ступеня тяжкості, а у деяких – II ступеня.

**Множинність та тяжкість ураження шлунка при введенні диклофенаку натрію, німесулід та целекоксибу у самців і самок щурів ( $M \pm m$ ,  $n = 10 - 15$ )**

Умови досліджу	Самці		Самки	
	множинність	тяжкість	множинність	тяжкість
Диклофенак натрію (5 мг/кг)	20,43±1,94	2,05±0,06	12,29±1,70*	1,57±0,06*
Німесулід (15 мг/кг)	7,29±1,84	1,10±0,12	3,14±0,77*	0,88±0,14
Целекоксиб (20 мг/кг)	6,50±1,60	1,31±0,17	2,64±0,87*	0,85±0,25

Примітки: \* – позначено статистично вірогідна різниця ( $p < 0,05$ ) між самцями та самками

У подальшому на прикладі типового представника нестероїдних протизапальних засобів – диклофенаку натрію - ми дослідили, якою мірою зміни виразкоутворення, спричинені цим НПЗЗ, залежать від рівня чоловічого статевого гормону. Результати показали, що тестостерон проявляв себе як чинник, що збільшував пошкоджуючу дію НПЗЗ на шлунок (табл. 2). Так, у самців після гонадектомії множинність та тяжкість ураження шлунка зменшувались в 2,5 разу ( $p < 0,05$ ). На тлі замісного введення тестостерону

кастрованим самцям спостерігалось підвищення показника множинності виразкоутворення диклофенаку в 2,9 разу порівняно з гонадектованими тваринами, і практично відповідало показнику інтактних тварин. Надлишкове введення андрогену інтактним самцям сприяло ще більшому зростанню показників множинності виразкоутворення, яке становило 18,3% ( $p < 0,05$ ), порівняно з тваринами без змін гормонального статусу.

**Ульцерогенний ефект диклофенаку у самців щурів за умов гонадектомії, замісної гормональної терапії та надлишкового введення тестостерону ( $M \pm m$ )**

Показник	Інтактні	Інтактні +тестостерон	Гонадектомія	Гонадектомія+тестостерон
Множинність	21,2±1,12	25,1±1,23*	9,00±1,40*	26,8±1,94*#
Тяжкість	1,99±0,04	1,99±0,04	1,30±0,08*	1,98±0,11#
Виразковий індекс	4,67	4,8	2,67	4,2

Примітки: 1. \* – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами; 2. # –статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) порівняно з тваринами після гонадектомії

Таким чином, ми показали, що гастротоксичність диклофенаку натрію у самців суттєво змінюється залежно від вмісту чоловічого статевого гормону.

Відомо, що гастротоксична дія НПЗЗ має мультимодальний характер і пов'язана з негативним впливом на захисний потенціал СОШ [12], який проявляється пригніченням всіх рівнів

захисту СОШ (передепітеліальних, епітеліальних та постепітеліальних). Одну з головних ролей у механізмах протизапальної, анальгезуючої та інших ефектів НПЗП відіграє антипростагландинова дія. Проте саме ця дія відіграє ключову роль і в механізмі гастроентеротоксичності цих засобів (особливо вплив на ПГІ та ПГЕ2). Не менш важливим є вплив НПЗП на судинні механізми захисту СОШ, які підтримуються належною продукцією оксиду азоту та інших вазоактивних молекул [6, 17].

Для того, щоб з'ясувати причини більшої вразливості слизової шлунка тварин чоловічої статі, у наступній частині роботи ми дослідили, як змінюються біохімічні показники стану захисних систем слизової оболонки шлунка у самців інтактних щурів із різним вмістом андрогенів. Ми досліджували вміст глікозаміногліканів (ГАГ), нітратів і нітритів, стан оксидантно-антиоксидантної системи (активність СОД та концентрацію МДА). Виявилось, що гонадектомія самців викликала тенденцію до підвищення вмісту ГАГ та вірогідного зростання рівня нітратів і нітритів і активності СОД на 17,7 та 16,9% відповідно ( $p < 0,05$ ), при одночасному спаданні рівня МДА на 17,3% ( $p < 0,05$ ). Введення тестостерону кастрованим самцям викликало зниження вмісту ГАГ практично до рівня інтактних тварин. Вміст МДА за цих умов підвищувався, відповідно на 23,4 та 23,1% ( $p < 0,05$ ), а рівень нітратів та нітритів, як і активність СОД, знижувались на 16,1 та 13,4% відповідно ( $p < 0,05$ ). Подібний ефект тестостерону виявлявся і при його введенні самцям без змін гормонального статусу. Порівняно зі щурами, які не отримували тестостерон, вміст ГАГ, МДА був вірогідно вищим, а активність СОД та вміст нітратів і нітритів – нижчими. Тобто тестостерон сприяє зменшенню захисного потенціалу СОШ, роблячи шлунок особин чоловічої статі більш вразливим до дії пошкоджуючих факторів, зокрема і НПЗП.

Для підтвердження цієї думки на наступному етапі ми дослідили ульцерогенну дію диклофенаку натрію у самців щурів з різним рівнем андрогену (табл. 3). Було встановлено, що виявлені нами макроскопічні ознаки пошкодження СОШ у тварин після введення НПЗП супроводжуються також і виразними біохімічними змінами, а саме зменшенням продукції слизу, вмісту вазодилатуючих молекул та активності ферментів антиоксидантного захисту, на тлі підвищення гастродуоденальної проникності та вмісту продуктів пероксидації. Ця дія диклофенаку зменшувалась у кастрованих самців та значно

посилювалась в умовах замісного і надлишкового введення тестостерону. Так, якщо у самців без змін гормонального статусу 7-денне введення диклофенаку натрію викликало вірогідне зниження рівня ГАГ на 29,8%, то у кастрованих тварин це зниження становило лише 21,7%, а у тварин, які отримували замісне та надлишкове введення андрогену, цей показник змінювався більш помітно - на 27,1 та 38,0%. Водночас, після введення диклофенаку зареєстровано підвищення вмісту МДА та зниження активності СОД, яке у інтактних самців становило 114,6 і 38,5%, тоді як у кастрованих самців - 71,0 і 31,0% відповідно. У кастрованих тварин замісне введення тестостерону підвищувало рівень МДА і знижувало активність СОД на 110,2 та 37,6%, відповідно, а введення цього гормону інтактним щурам супроводжувалось більш масштабними змінами досліджуваних показників: підвищенням рівня МДА на 136,1% і зниженням активності СОД на 52,7%. Зменшення рівня нітратів і нітритів у СОШ, яке викликав диклофенак у самців, теж було найбільш виразним у групі щурів з надлишком тестостерону (57,5% проти 47,2% у тварин без змін гормонального статусу), у той час як найменших змін (34,4%) цей показник зазнав у кастрованих самців. Замісна гормонотерапія посилювала негативний вплив диклофенаку на продукцію нітратів та нітритів СОШ: за цих умов зменшення вмісту цих молекул становило 34,4%.

Персентильний аналіз дав додаткові докази тісного зв'язку між функцією шлунково-кишкового тракту та рівнем андрогенів і підтвердив наявність негативного впливу тестостерону на СОШ за умов дії диклофенаку натрію (табл. 4). Високий рівень тестостерону у тварин асоціювався з найвищим вмістом МДА та виявив вірогідний негативний кореляційний зв'язок з активністю СОД, вмістом ГАГ та нітратів і нітритів в СОШ інтактних самців. Дані таблиці 4 демонструють, що введення диклофенаку натрію у самців щурів у групі 1, де рівень тестостерону був найнижчим, викликало найменше ушкодження СОШ. Порівняно з контролем вміст МДА зростав у 1,6 разу, а нітратів та нітритів, ГАГ та активність СОД - зменшувались відповідно на 25,9, 17,0 та 29,4%. Натомість у групі 4, де рівень тестостерону був майже в 28 разів вищим, вміст МДА зростав у 1,8 разу, порівняно з тваринами до введення диклофенаку, що супроводжувалось значно більшими, ніж у групах з нижчим рівнем андрогену, спаданням вмісту ГАГ, нітратів та нітритів та активності СОД, які становили в групі 4 - 48,6, 50,9 та 46,8% відповідно.

**Вплив диклофенаку натрію на вміст ГАГ, СОД, МДА, нітратів та нітритів шлунка самців щурів за умов гонадектомії, замісного та надлишкового введення тестостерону ( $M \pm m$ )**

№	Групи тварин	Контроль (перед введенням диклофенаку натрію)	Після 7-денного введення диклофенаку натрію
<b>Глікозаміноглікани, мг/г сирової тканини</b>			
1	Інтактні, n=15	4,03±0,16	2,83±0,17#
2	Тестостерон, n=10	3,68±0,17	2,28±0,14*#
3	Гонадектомія, n=15	4,37±0,18	3,42±0,18*#
4	Гонадектомія + тестостерон, n=10	3,98±0,19	2,90±0,21#
<b>Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка</b>			
1	Інтактні, n=15	6,71±0,38	14,4±1,05#
2	Тестостерон, n=10	8,64±0,50*	20,4±1,49*#
3	Гонадектомія, n=15	5,55±0,25*	9,49±0,68*#
4	Гонадектомія + тестостерон, n=10	6,85±0,22	14,4±1,07#
<b>Нітрити та нітрати в шлунку, нмоль/г тканини</b>			
1	Інтактні, n=15	299,4±17,2	158,2±10,2#
2	Тестостерон, n=10	240,4±16,4*	102,0±8,29*#
3	Гонадектомія, n=15	347,9±13,8*	228,3±13,3*#
4	Гонадектомія + тестостерон, n=10	291,9±7,44*	163,5±8,73#
<b>Супероксиддисмутаза, нмоль/хв на 1 мг білка</b>			
1	Інтактні, n=15	16,0±0,79	9,84±0,63#
2	Тестостерон, n=10	13,2±0,58*	6,24±0,49*#
3	Гонадектомія, n=15	18,7±0,70*	12,9±0,65*#
4	Гонадектомія + тестостерон, n=10	16,2±0,69	10,1±0,63#

Примітки: 1. # – статистично вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) відносно контролю, 2. \* – вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо інтактних самців

**Зв'язок функціонального стану слизової оболонки ШКТ самців щурів та гастротоксичності диклофенаку натрію з рівнем тестостерону (M±m)**

Показники	Умови досліджу	Рівень статевих гормонів				Кореляції з рівнем тестостерону
		Кастрація, n=13	Некастровані тварини			
			0-25 перцентиль n=27	25-75 перцентиль n=48	75-100 перцентиль n=23	
			1	2	3	
Рівень тестостерону нг/дл	Контроль	7,12±0,62	74,2±1,86 p <sub>1,2</sub> <0,05	117,7±2,21 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05	198,6±10,6 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> <0,05 p <sub>3,4</sub> >0,05	1,0
Множинність виразкоутворення, число	Диклофенак	8,50±1,48	24,6±1,46 p <sub>1,2</sub> <0,05	20,6±1,55 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05	23,8±1,40 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> >0,05 p <sub>3,4</sub> >0,05	0,43*
Тяжкість виразкоутворення, бали	Диклофенак	1,25±0,13	2,00±0,08 p <sub>1,2</sub> <0,05	1,73±0,08 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05	1,82±0,09 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> >0,05 p <sub>3,4</sub> >0,05	0,41*
Нітрати та нітрити слизової оболонки, нмоль/г	Контроль	348±13,8	324±17,5 p <sub>1,2</sub> >0,05	280±9,62 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05	232±15,4 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> <0,05 p <sub>3,4</sub> <0,05	-0,45*
	Диклофенак	258±21,1	159±10,1 p <sub>1,2</sub> <0,05	159±13,0 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05	114±11,6 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> <0,05 p <sub>3,4</sub> <0,05	-0,36*
Малоновий діальдегід слизової оболонки, нмоль/мг білка	Контроль	5,55±0,25	7,79±0,71 p <sub>1,2</sub> >0,05	8,46±0,75 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05	10,6±1,35 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> >0,05 p <sub>3,4</sub> >0,05	0,35*
	Диклофенак	9,07±1,03	14,8±1,09 p <sub>1,2</sub> <0,05	15,3±1,21 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05	19,1±1,51 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> <0,05 p <sub>3,4</sub> >0,05	0,43*
Супероксиддисмутаза слизової оболонки, нмоль/хв на 1 мг білка)	Контроль	18,7±0,70	17,5±0,84 p <sub>1,2</sub> >0,05	15,7±0,59 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05	13,6±0,48 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> <0,05 p <sub>3,4</sub> <0,05	-0,29*
	Диклофенак	13,2±0,89	10,5±0,81 p <sub>1,2</sub> >0,05	9,82±0,72 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05	7,24±0,80 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> <0,05 p <sub>3,4</sub> <0,05	-0,37*
Глікозаміноглікани слизової оболонки, мг/г	Контроль	4,46±0,17	4,37±0,15 p <sub>1,2</sub> >0,05	3,92±0,12 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> <0,05	3,72±0,13 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> <0,05 p <sub>3,4</sub> >0,05	-0,33*
	Диклофенак	3,70±0,20	3,08±0,20 p <sub>1,2</sub> <0,05	2,83±0,16 p <sub>1,3</sub> <0,05 p <sub>2,3</sub> >0,05	2,41±0,18 p <sub>1,4</sub> <0,05 p <sub>2,4</sub> <0,05 p <sub>3,4</sub> <0,05	-0,37*

Примітка: Цифри біля p означають номери груп, з якими проводилось порівняння

Привертає увагу, що множинність і тяжкість виразкоутворення, яке викликав диклофенак у самців, також позитивно корелювали з рівнем тестостерону. У групі з найвищим рівнем тестостерону (група 4) ці показники були в 2,8 і 1,5 разу вищими ( $p < 0,05$ ), ніж у групі кастрованих щурів, де рівень гормону був найнижчим.

Ще одне підтвердження зв'язку між активністю про- та антиоксидантних процесів у ШКТ

та рівнем продукції глікозаміногліканів та гастротоксичністю диклофенаку натрію дав кореляційний аналіз (табл. 5). Виявилось, що у самців щурів ульцерогенність препарату позитивно корелювала з рівнем продукту пероксидації ліпідів і негативно корелювала з продукцією оксиду азоту, активністю антиоксидантного ферменту та вмістом глікозаміногліканів.

Таблиця 5

### Кореляційний зв'язок між гастротоксичною дією диклофенаку натрію та біохімічним складом слизової шлунка самців

Показники	Ульцерогенна дія диклофенаку натрію	
	множинність виразок	тяжкість виразок
Нітриди та нітрати	-0,50*	-0,50*
Малоновий діальдегід	0,51*	0,49*
Супероксиддисмутаза	-0,47*	-0,48*
Глікозаміноглікани	-0,49*	-0,39*

Примітка: \* – вірогідні відмінності ( $p \leq 0,05$ )

Отримані нами результати показують, що рівень насиченості організму статевими гормонами, зокрема андрогенами, суттєво впливає на фактори резистентності шлунково-кишкового тракту щурів. Низьку резистентність СОШ у самців можна пов'язати з наявністю у тестостерону вазоконстрикторної та проінфламаторної дії. Зокрема, тестостерон збільшує продукцію, стимулює утворення прозапальних інтермедіатів шляхом активації NF $\kappa$ B, ЦОГ-2 та індукцйбельної NO synthase (iNOS) та пригнічує синтез ПП12 [11, 14, 15]. Тестостерон має прооксидантні властивості, зменшує активність СОД, що було показано, що робить самців значно більш вразливими до гастротоксичної дії НПЗЗ [9]. Оксидативний стрес є одним з чинників розвитку шлунково-кишкової патології, зокрема НПЗЗ-гастропатії [10, 13]. Тому цілком зрозуміло, що стан оксидантно-антиоксидантної системи може бути одним з тих чинників, що визначають чутливість ШКТ до пошкоджуючої дії НПЗЗ, а викорис-

тання модуляторів цих систем може суттєво змінювати токсичність цієї групи лікарських засобів.

#### ПІДСУМОК

Отже гастротоксичність НПЗЗ у щурів суттєво змінюється залежно від вмісту статевих гормонів. За цих умов тестостерон чинить негативну дію на захисний потенціал СОШ. Отримані нами дані свідчать, що врахування вихідного рівня статевих гормонів та зміни насиченості організму тестостероном дасть змогу вибрати оптимальні дози нестероїдних протизапальних препаратів у особин чоловічої статі для покращення результатів фармакотерапії, та, за необхідності, модуляція рівня відповідних гормонів (використання препаратів з естрогеноподібною дією та фітоестрогенів) є одним з перспективних напрямків для створення нових агентів для попередження небажаної дії НПЗЗ на шлунок.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Викторов А.П. Побочные действия лекарств в пожилом и старческом возрасте [Электронный ресурс] / А.П. Викторов, В.И. Мальцев, Е.В. Матвеева, И.А. Логвина // Рациональная фармакотерапия. – 2007. - № 4. – Режим доступа до журн. <http://www.health-ua.org/article/rpt/51.html>
2. Ивашкин В.Т. Ненаркотические анальгетики и поражения желудочно-кишечного тракта: факторы

риска, лечение, профилактика / В.Т.Ивашкин, А.А. Шептулин, М.Л. Макарьянц // Клинич. медицина. – 2001. - № 3. – С. 4-7.

3. Каратеев А.Е. Распространенность, структура и факторы риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами / А.Е. Каратеев, В.А. Насонова // Рос.

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 34-39.

4. О желудочно-кишечных кровотечениях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами / Н.А. Шостак, А.В. Аксенова, А.А. Рябкова [и др.] // *Терапевт. архив.* – 2000. – № 5. – С.60-61.

5. Пономарев А.А. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // А.А. Пономарев, Е.П. Куликов. – Рязань: Узорочье, 2003. – 56 с.

6. Свиницкий А.С. Гастроуденальные осложнения противовоспалительной терапии в ревматологической практике / А.С. Свиницкий, О.Г. Пузанова // *Укр. ревматол. журнал.* – 2002. – № 2 (8). – С. 15-23.

7. Харченко Н.В. Современные подходы к лечению больных язвенной болезнью / Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, Д.В. Токар // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. – № 5. – С.89-94

8. Яковлева Л.В. Экспериментальне вивчення нових противиразкових препаратів / Л.В. Яковлева, Г.В. Оболенцева, Л.П. Брюзгінова // *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації* / під ред. О.В. Стефанова. – К.: ВД «Авіцена», 2001. – С.321-333.

9. Effects of gender on stress ulcer formation in rats / E. Uslu, S. Aydin, S. Carkman [et al.] // *Tohoku. J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 197, N 1. – P.17-26.

10. 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.

11. Gonzales R.J. Dihydrotestosterone stimulates cerebrovascular inflammation through NFκB, modulating contractile function / R.J. Gonzales, S.P. Duckles, D.N. Krause // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29, N 2. – P. 244–253.

12. 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.

13. 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.

14. The female intestine is more resistant than the male intestine to gut injury and inflammation when subjected to conditions associated with shock states / H. Homma, E. Hoy, Da-Zhong Xu [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2005. – Vol.288. – P. G466-G472.

15. The role of female and male sex hormones in the healing process of preexisting lingual and gastric ulcerations / A. Machowska, A. Szlachcic, M. Pawlik, [et al.] // *J. Physiology Pharmacology.* – 2004. – Vol.55, Suppl 2. – P. 91- 104.

16. Whittle B.J.R. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / B. J. R. Whittle // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol.17. – P. 301-313.

## REFERENCES

1. Viktorov AP, Maltsev VI, Matveeva EV, Logvina IA. Pobochnyie deystviya lekarstv v pozhilom i starcheskom vozraste. *Ratsionalnaya farmakoterapiya.* 2007;4:

2. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Makaryants ML. Narkoticheskie analgetiki i porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta: faktoryi riska, lechenie, profilaktika. *Klinich. meditsina.* 2001;3:4-7.

3. Karateev AE, Nasonova VA. Rasprostranennost, struktura i faktoryi riska razvitiya gastropatii, indutsirovannyih nesteroidnyimi protivovospalitelnyimi preparatami. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2000;4:34-39.

4. Shostak NA, Aksanova AV, Ryabkova AA. O zheludochno-kishechnyih krvotekheniyah, indutsirovannyih nesteroidnyimi protivovospalitelnyimi preparatami. *Terapevt. arhiv.* 2000;5:60-61.

5. Ponomarev AA, Kulikov EP. Neobyichnyie yazvyi zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki. *Ryazan: Uzorochye;* 2003.

6. Svintsitskiy AS, Puzanova OG. Gastroduodenalnyie oslozhneniya protivovospalitelnoy terapii v revmatologicheskoy praktike. *Ukr. revmatol. zhurnal.* 2002;2(8):15-23.

7. Harchenko NV, Opanasyuk ND, Tokar DV. Sovremennyye podhodyi k lecheniyu bolnyih yazvennoy boleznyu. *Suchasna gastroenterologiya.* 2009;5:89-94.

8. Yakovleva LV, Obolentseva GV, Bryuzginova LP. Eksperimentalne vivchennya novih protivirazkovykh preparativ. *doklinichni doslidzhennya likarskikh zasobiv: metod. rekomendatsiyi.* Avitsena; 2001.

9. Uslu E, Aydin S, Carkman S. Effects of gender on stress ulcer formation in rats. *Tohoku. J. Exp. Med.* 2002;197(1):17-26.

10. Girouard H, de Champlain J. Acute and chronic effects of free radicals on alpha1-adrenergic-induced vasoconstriction in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2005;23(4):807-14.

11. Gonzales RJ, Duckles SP, Krause DN. Dihydrotestosterone stimulates cerebrovascular inflammation through NFκB, modulating contractile function. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009;29(2):244–53.

12. Martin GR, Wallace JL. Gastrointestinal Inflammation: A Central Component of Mucosal Defense and Repair. *Exp. Biol. Med.* 2006;231:130–37.

13. Yung LM, Leung FP, Yao X. Reactive oxygen species in vascular wall. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* 2006;6(1):P. 1-19.

14. Homma H, Hoy E, Da-Zhong Xu, [et al.]. The female intestine is more resistant than the male intestine to gut injury and inflammation when subjected to conditions associated with shock states. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2005;288:466-72.

15. Machowska A, Szlachcic A, Pawlik M, [et al.]. The role of female and male sex hormones in the healing process of preexisting lingual and gastric ulcerations. *J. Physiology Pharmacology.* 2004;55(2):91- 104.

16. Whittle B.J.R. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003;17:301-13.

