*Н.Ю. КОРОПЕЦЬКА, Д.Д. ОСТАПІВ,
І.О. НЕКТЄГАЄВ, Р.Б. ЛЕСИК, О.Р. ПІНЯЖКО
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
e-mail: natalia_koropetska@ukr.net*

**Порівняльний аналіз впливу ретаболілу,
похідного тіопіранотіазолу (речовина LES-2222),
тестостерону пропіонату на білковий метаболізм
організму щурів при харчовій депривації**

Білки – найважливіша структурна частина живих організмів. Розуміння життя і його головні критерії – ріст, рух, розмноження, обмін речовин – тісно зв'язані з білковими структурами організму. Роль

білків у організмі багатопланова. Основними та специфічними є такі функції, як каталітична (ферментативна), структурна, транспортна, захисна, регуляторна, енергетична.

Порушення обміну білків спричинюється різними чинниками: недостатнім живленням або надмірним надходженням в організм, особливо на тлі нестачі інших компонентів живлення, зокрема цукру; порушенням перетравлювання в шлунку, кишківнику і всмоктування амінокислот; порушенням синтезу в організмі та виділення кінцевих продуктів їх обміну – аміаку, сечовини, креатиніну, сечової кислоти; порушенням обміну між печінкою і кров'ю; підвищеною потребою під час вагітності, лактації, стресів та захворювань; порушенням обміну амінокислот у органах і тканинах [1, 4].

На прискорення утворення та оновлення структурних частин клітин і тканин, насамперед м'язової, за стимуляції процесів синтезу білка та його регенерації спрямована дія анаболічних засобів.

Для оцінювання анаболічного ефекту того чи іншого препарату використовують анаболічний індекс – відношення анаболічна активність/ андрогенна активність. Проблема пошуку препарату з максимальною анаболічною активністю на тлі мінімального андрогенного впливу є відкритою та актуальною [7].

Мета дослідження – визначити рівень анаболічної дії ретаболілу, похідного тіопіранотіазолу (речовини LES-2222), тестостерону пропіонату на білковий метаболізм організму щурів у екстремальних умовах їх утримання (харчовій депривації).

Матеріали і методи дослідження. Для проведення досліджень добирали самців-аналоги щурів (*Rattus norvegicus* var. Alba, лінії Wistar віком 5–6 місяців; $n = 30$). Тварин утримували в стандартних умовах віварію по 6 голів у клітці. Експерименти з тваринами проводили згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин (Strasbourg: Council of Europe) [2] та Закону України „Про захист тварин від жорстокого поводження” [3].

Для виявлення впливу ретаболілу, речовини LES, тестостерону на обмінні процеси в організмі щурів сформували п'ять груп тварин, по шість голів у кожній: контрольна I – тварини отримували повноцінний раціон, контрольна II – піддавались харчовій депривації протягом 9 діб із вільним доступом до води, та дослідні, яким, на тлі харчової депривації, застосовували: I – ретаболіл, II – субстанцію LES-2222, III – тестостерону пропіонат. Фармакологічні речовини вводили впродовж 9 діб, щоденно: ретаболіл – внутрішньом'язово 2 мг/кг, субстанцію LES-2222 – внутрішньоочеревинно 20 мг/кг, тестостерону пропіонат (1% олійний розчин) – внутрішньом'язово 0,5 мг/кг маси тіла. Кров і зразки тканин для досліджень брали після декапітації тварин під легким ефірним наркозом.

Похідне тіопіранотіазолу – речовина LES-2222 синтезована на кафедрі органічної, біоорганічної та фармацевтичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького під керівництвом проф. Р.Б. Лесика.

Концентрацію протеїну в гомогенатах тканин визначали методом Лоурі [6].

Статистичну вірогідність визначали за Н.А. Плохінським [5].

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження вмісту загального білка сироватки крові піддослідних тварин показало, що у щурів, які отримували стандартний повноцінний раціон, показник становив $68,8 \pm 1,14$ г/л, а за умов харчової депривації був на 14,0 % ($p < 0,01$) нижчим (див. таблицю).

Концентрація протеїну в сироватці крові та цитозолі органів і тканин щурів за впливу анаболічних засобів, $M \pm m$, $n = 6$

Кров, тканини і м'язи	Вміст протеїну					
	Контроль		Дослід			η²
	I група	II група	Ретаболіл	Речовина LES-2222	Тестостерон	
у сироватці крові, г/л	68,8 ± 1,14	59,2 ± 2,40**	62,6 ± 2,21*	63,7 ± 1,30*	60,8 ± 2,32*	0,386
у тканинах, мг/мл: печінки	33,8 ± 1,25	26,4 ± 2,23*	29,5 ± 1,31*	31,8 ± 1,94	30,1 ± 1,20	0,314
селезінки	12,6 ± 1,42	10,3 ± 0,46	10,7 ± 1,12	12,4 ± 0,73	11,3 ± 0,39	0,128
нирки	36,0 ± 2,49	24,4 ± 0,67**	24,4 ± 0,75**	32,0 ± 2,48	28,3 ± 2,12	0,479
сім'яника	14,6 ± 1,10	9,8 ± 0,77**	12,2 ± 0,92	11,9 ± 0,85	12,0 ± 0,92	0,329
м'язів: серця	12,5 ± 1,62	9,0 ± 0,28	9,3 ± 0,86	11,1 ± 1,03	11,6 ± 0,46	0,310
скелетного	7,0 ± 0,32	4,9 ± 0,29***	6,0 ± 0,62	6,2 ± 0,70	5,9 ± 0,54	0,241

Примітка. * – різниця статистично вірогідна порівняно з I контрольною групою.

Отже, харчова депривація зумовлює вірогідне зниження вмісту загального білка в сироватці крові.

Аналогічні відмінності виявило порівняння вмісту загального білка у тварин дослідних груп. Зокрема, різниця між значенням показника у інтактних тварин і щурів, яким на тлі депривації застосовували ретаболіл, становить 9,1 % ($p < 0,05$), речовину LES-2222 – 7,5 % ($p < 0,05$) і тестостерону пропіонату – 11,3 % ($p < 0,05$).

Однак порівняння вмісту загального білка сироватки крові тварин на тлі харчової депривації за використання фармакологічних засобів та без них свідчить про особливості змін досліджуваного показника. Так, вміст загального білка сироватки крові щурів за використання тестостерону пропіонату і ретаболілу, порівняно з тваринами II контрольної групи, був вищим відповідно на 2,7 і 5,7 %, а за застосування речовини LES-2222 – на 7,6 %. Таким чином, на тлі харчової депривації використання фармакологічних речовин з анаболічною дією забезпечує вищий вміст загального білка в сироватці крові тварин.

Найвище значення показника зафіксовано при введенні речовини LES-2222 в організм щурів, порівняно з аналогами за харчової депривації. Про залежність вмісту загального білка сироватки крові від умов досліджень свідчить середня сила кореляційного відношення ($\eta^2 = 0,386$).

Подібні зміни загального білка виявлені під час дослідження тканини печінки. Так, у щурів I контрольної групи вміст розчинних білків тканини печінки становив 33,8 $\pm$ 1,25 мг/мл, а за харчової депривації – на 36,7 % ($p < 0,05$) нижчий. Менші значення, порівняно з інтактними, виявлені й у тварин, яким на тлі харчової депривації застосовували фармакологічні речовини. При цьому різниця між дослідними і контрольною групами в разі застосування ретаболілу становила 14,5 % ($p < 0,05$), речовини LES-2222 – 6,2% і тестостерону пропіонату – 12,2 %. У тканині печінки щурів вміст загального білка відрізнявся за умов харчової депривації без і з використанням фармакологічних речовин. Так, за однакових умов утримання, але при застосуванні речовин з анаболічними властивостями, показник вищий: за ретаболілу на 11,7 %, речовини LES-2222 – на 20,4 % і тестосте-

рону пропіонату – на 14,0 %. Аналіз залежності вмісту загального білка у тканині печінки від умов проведення досліджень свідчить про середню силу кореляційного зв'язку ($\eta^2 = 0,314$).

Отже, застосування речовини LES-2222 на тлі харчової депривації порівняно з аналогами в разі використання інших фармакологічних речовин чи без них забезпечує найвищий вміст розчинних білків у тканині печінки.

Вивчення вмісту загального білка у селезінці показало низький показник ($10,3 \pm 0,46$ мг/мл) у групі тварин, яких упродовж 9 діб утримували за умов харчової депривації. Майже таке ж значення зафіксовано в разі застосування ретаболілу ($10,7 \pm 1,12$ мг/мл). У тварин, яким застосовували речовину LES-2222 і тестостерону пропіонат, вміст загального білка в тканині селезінки вищий відповідно на 20,3 ($p < 0,05$) і 9,7 %, порівняно з II контрольною групою. Максимальне значення показника виявлено в селезінці інтактних тварин ($12,6 \pm 1,42$ мг/мл), що вище на 22,3 %, ніж у II контрольній групі, на 17,7%, ніж за використання ретаболілу, на 11,5% – тестостерону пропіонату і на 1,6 % – речовини LES-2222.

Отже, найменше знижувався вміст загального білка у тканині селезінки щурів за використання речовини LES-2222. Однак, як впливає з аналізу результатів впливу умов проведення досліджень на вміст загального білка у тканині селезінки, між ними існує слабкий кореляційний зв'язок ($\eta^2 = 0,128$).

Зміни вмісту розчинних білків виявлені також під час дослідження тканин нирок піддослідних тварин. Так, найнижче значення показника зафіксовано у нирках щурів ($24,4$ мг/мл) за харчової депривації та на цьому тлі за використання ретаболілу. За наявності тестостерону пропіонату і речовини LES-2222 вміст загального білка в тканині нирок тварин був вищий відповідно на 15,9 і 31,1 % ($p < 0,05$) порівняно з II контрольною групою. Найвищим значенням розчинних білків характеризувались нирки щурів I контрольної групи – $36,0 \pm 2,49$ мг/мл. Різниця між значеннями досліджуваного показника у нирках тварин I і II контрольних груп становить 47,5 % і статистично вірогідна ($p < 0,01$). Крім цього, вміст розчинних білків у тканині нирок тварин I контрольної групи вищий на 47,5 % ($p < 0,01$), ніж у разі застосування ретаболілу, на 27,2 % ($p < 0,05$) при використанні тестостерону пропіонату і на 12, 5% – речовини LES-2222.

Отже, за харчової депривації, порівняно з інтактними тваринами, порушується фізіологічне функціонування нирок. Використання тестостерону пропіонату і речовини LES-2222 на тлі харчової депривації гальмує процеси катаболізму у тканині нирок, забезпечуючи вищий вміст розчинних білків. Результати досліджень підтверджуються залежністю від умов проведення досліджень вмісту розчинних білків у тканині нирок щурів: кореляція середньої сили ($\eta^2 = 0,479$).

Уміст загального білка в сім'яниках інтактних тварин (I контрольна група) високий ($14,6 \pm 1,10$ мг/мл), а за харчової депривації – нижчий ($9,8 \pm 0,77$ мг/мл), що становить 48,9 % ($p < 0,01$). Також менший показник виявлено під час дослідження вмісту загального білка у сім'яниках щурів на тлі харчової депривації та введенні ретаболілу – на 16,5 %, речовини LES-2222 і тестостерону пропіонату – на 17,0 %. Однак застосування речовин з анаболічною дією забезпечує вищий вміст загального білка у сім'яниках за використання ретаболілу на 24,4 %, речовини LES-2222 і тестостерону пропіонату – відповідно на 21,4 і 22,4 % порівняно з тваринами II контрольної групи.

Таким чином, за харчової депривації виявляється тенденція до зниження вмісту загального білка в сім'яниках. Уведення речовин з анаболічною дією на тлі харчової депривації зменшує втрати загального білка сім'яників. Як впливає з аналізу результатів досліджень,

вміст розчинних білків тканини сім'яника залежить від умов проведення досліджень, а значення показника корелює з середньою силою ($\eta^2 = 0,329$).

У тканині м'яза серця вміст розчинних білків тварин за харчової депривації низький ($9,0 \pm 0,28$ мг/мл) і таке ж значення показника ($9,3 \pm 0,86$ мг/мл) отримано за введення ретаболілу. У разі застосування речовини LES-2222 і тестостерону пропіонату вміст розчинних білків у тканині м'яза серця щурів вищий порівняно з II контрольною групою відповідно на 23,3 і 28,9 % ($p < 0,05$). Найвищий показник ($12,5 \pm 1,62$ мг/мл) характерний для м'яза серця інтактних тварин. При цьому вміст розчинних білків у тканині м'яза серця тварин I контрольної групи вищий на 38,8 % ($p > 0,05$), ніж у щурів на тлі харчової депривації з вільним доступом до води, на 34,4 % – за використання ретаболілу та на 12,6 та 7,7 % відповідно – речовини LES-2222 і тестостерону пропіонату. Однак різниця між середніми значеннями не виходила за межі похибки середнього статистичного і була невірогідна.

Отже, харчова депривація зумовлює тенденцію до зменшення вмісту загального білка в тканині серцевого м'яза тварин, а введення тестостерону пропіонату і речовини LES-2222 частково гальмує зниження досліджуваного показника.

У скелетному м'язі найвищий вміст розчинного білка виявлено у тварин I контрольної групи ($7,0 \pm 0,32$ мг/мл), а найнижчий – II контрольної групи ($4,9 \pm 0,29$ мг/мл). Різниця між показниками I і II контрольних груп – 42,8 % ($p < 0,001$). Таким чином, харчова депривація призводить до вірогідних втрат розчинних білків з тканини м'яза. За введення тестостерону пропіонату вміст розчинних білків у скелетному м'язі тварин за харчової депривації нижчий на 15,8 %, за ретаболілу – на 14,3 % і речовини LES-2222 – на 11,5 %, ніж у інтактних щурів. Водночас показник за введення тестостерону пропіонату вищий на 20,4 %, за ретаболілу – на 22,4 % і речовини LES-2222 – на 26,5 %, ніж у тварин за харчової депривації. Отже, використання речовин з анаболічною дією за умов харчової депривації зумовлює тенденцію до підвищення концентрації розчинних білків у тканині скелетного м'яза.

Висновки. Харчова депривація призводить до зниження вмісту загального білка в органах і тканинах порівняно з інтактними. Використання таких фармакологічних речовин, як ретаболіл, речовина LES-2222 і тестостерону пропіонат, на тлі голодної дієти, гальмує процеси катаболізму, що виявляється меншими втратами розчинних білків у досліджених органах і тканинах організму щурів. Вищий вміст розчинних білків у тканинах і органах тварин дослідних груп виявлено за використання речовини LES-2222 на тлі харчової депривації у сироватці крові – на 14 %, у тканині печінки – на 36,7 %, у тканині селезінки – на 20,3 %, у тканині нирок – на 47,5 %, у сім'яниках – на 21,4 % і у тканині скелетного м'яза – на 26,5 %.

Рекомендовано до друку комісією з біоетики

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дарбре А. Практическая химия белка / А. Дарбре. – М. : Мир, 1989. – 623 с. (*Darbre A. Practical Chemistry protein / A. Darbre. – M. : Mir, 1989. – 623 p.*).
2. Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин (Strasbourg: Council of Europe 18.03.1986).
3. Закон України „Про захист тварин від жорстокого поводження” (21.02.2006 р.) (*Law of Ukraine “On protection of animals from abuse (21.02.2006)”*).
4. Замятнин А.А. Фрагментоміка природних пептидних структур / А.А. Замятнин // Успехи биологической химии. – 2009. – № 49. – С. 405–428 (*Zamyatnin A. Fragmentomika natural peptide structures / A. Zamyatnin // Advances Biological Chemistry. – 2009. – N 49. – P. 405–428*).
5. Плохинский Н.А. Биометрия / Н. Плохинский. – М. : Изд-во. МГУ, 1970. – С. 53–60 (*Plohinsky N. Biometrics / N.A. Plohinsky. – M. : Moscow State University, 1970. – P. 53–60*).
6. Lowry O.H. Protein measurement with the Folin

phenol reagent/ O.H.Lowry, N.J. Rosebrough, L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265–275. 7. Rubin C. Anabolism: Low mechanical signals strengthen long bones / C. Rubin, S.A. Turner, S. Bain [et al.] // Nature. – 2001. – Vol. 9, N 412. – P. 603–604.

Стаття надійшла до редколегії 11.12.14

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ РЕТАБОЛИЛА,
ПРОИЗВОДНОГО ТИОПИРАНОТИАЗОЛА (ВЕЩЕСТВО LES-2222),
ТЕСТОСТЕРОНА ПРОПИОНАТА НА БЕЛКОВЫЙ МЕТАБОЛИЗМ
ОРГАНИЗМА КРЫС ПРИ ПИЩЕВОЙ ДЕПРИВАЦИИ**

**Н.Ю. КОРОПЕЦКАЯ, Д.Д. ОСТАПИВ,
И.О. НЕКТЕГАЕВ, Р.Б. ЛЕСЫК, О.Р. ПИНЯЖКО**

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Для изучения влияния ретаболила, производного тиопиранотиазола (вещество LES-2222) и тестостерона пропионата на содержание белка в сыворотке крови, тканях внутренних органов и мышцах крыс в условиях пищевой депривации сформировали 5 групп животных, по 6 голов в каждой: I контрольная получала полноценный рацион, II контрольная подвергалась пищевой депривации на протяжении 9 суток со свободным доступом к воде; животным опытных групп на фоне пищевой депривации ежедневно вводили указанные фармакологические вещества также на протяжении 9 суток.

Установлено увеличение общего белка в исследуемых субстратах. При этом высокая величина показателя установлена при введении вещества LES-2222 в организм крыс по сравнению с аналогами других групп.

Как показали результаты исследований, содержание растворимых белков зависит от условий проведения исследований, подтверждается силой корреляционной связи, которая для сыворотки крови, печени, почек, семенников была средней (соответственно $\eta^2 = 0,386; 0,314; 0,479; 0,329$). В ткани селезенки существует слабая корреляционная связь ($\eta^2 = 0,128$).

Разница между средними величинами содержания растворимых белков в тканях мышцы сердца находилась в пределах погрешности среднего статистического и была недостоверной, а в ткани скелетной мышцы в условиях пищевой депривации использования исследуемых веществ обуславливает тенденцию к повышению концентрации растворимых белков.

Впервые изучено влияние производного тиопиранотиазола (вещества LES-2222) на белковый обмен у крыс.

Ключевые слова: белковый обмен, анаболическое действие, пищевая депривация, ретаболил, тестостерона пропионат, производное тиопиранотиазола (вещество LES-2222).

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE IMPACT OF RETABOLIL,
DERIVED TIOPIRANOTIAZOLU (SUBSTANCE LES-2222)
AND TESTOSTERONE PROPIONATE ON PROTEIN METABOLISM
IN THE BODY OF RATS AT FOOD DEPRIVATION**

**N. KOROPETSKA, D. OSTAPIV, I. NYEKTYEHAYEV,
R. LESYK, O. PINYAZHKO**

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

To study the effect of Retabolilum derivative tiopiranotiazolu (Compound LES-2222) and testosterone propionate on the protein content in blood serum, tissues, organs and muscle in rats at food deprivation 5 groups of animals, with 6 animals in each group, were formed: control received I-complete diet, II-exposed control of food deprivation for 9 days with free access to water. To the experimental animals against the background of food deprivation these pharmacological agents that are administered daily were also applied for 9 days. It has been established that food deprivation leads to a decrease of total protein in organs and tissues compared to intact, and the substrates investigated – increase total protein, with the highest index value is set when entering substances LES-2222 in rats compared to similar other groups.

Thus, the total protein content of rat serum testosterone propionate and use of retabolil compared to the control group II animals was higher, respectively, 2,7 and 5,7 %, and for the use of substances LES-2222 – 7,6 %.

In rat liver tissue indicators of total protein under conditions of food deprivation differed, but the value of the index was higher: for actions of retabolil 11,7 %, substance LES-2222 – 20,4% and testosterone propionate – 14,0 %. Analysis of the relationship of total protein in the liver tissue of the conditions of research indicates the average power correlation ($\eta^2 = 0,314$).

The smallest decrease of total protein in rat spleen tissue was found after the application of substances LES-2222. However, according to the analysis of the results of the effects of research on the content of total protein in spleen tissue between them there is a weak correlation ($\eta^2 = 0,128$).

The use of testosterone propionate and substance LES-2222, against the background of food deprivation inhibits catabolism processes in the kidney tissue, providing higher value content of soluble proteins. Established research results confirmed dependence on the conditions of the research content of soluble proteins in kidney tissue of rats: correlation of medium strength ($\eta^2 = 0,479$).

The introduction of substances with anabolic effect, against food deprivation, provides higher levels of total protein in testis by using retabolil 24,4 %, substance LES-2222 and testosterone propionate, respectively, 21,4 and 22,4 %, compared to the Breakfast II controls. According to the analysis of the results of our research the content of soluble proteins testis tissue depends on the conditions for research and value of the index is correlated with the average power ($\eta^2 = 0,329$).

Established difference between the values of the average values of the content of soluble proteins in the tissues of the heart muscle is within the statistical error of the mean and was unlikely; and skeletal muscle tissue under conditions of food deprivation, the use of these substances leads to a tendency of increasing of soluble proteins concentration by the action of testosterone propionate 20,4 % for retabolil – 22,4 % and substance LES-2222 – 26,5% than in animals for food deprivation

For the first time the impact of derivative tiopirantiazol (substances LES-2222) on the performance of protein metabolism in rats has been established.

Key words: protein metabolism, anabolic action, food deprivation, retabolil, testosterone propionate, tiopirantiazolu derivative (substance LES-2222).