УДК 615.1

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ХОФІТОЛУ НА РІВЕНЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ЩУРІВ НА ТЛІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Асадуллаєва Надія Яківна
к. фарм. н., асистент кафедри фармакології
Національного фармацевтичного університету
Кудіна Олеся Вікторівна
к. фарм. н., доцент, доцент кафедри фармакології
Національного фармацевтичного університету
Україна

Анотація. У статті наведені результати дослідження хофітолу, отриманого з екстракту листя артишока польового, на рівень статевих гормонів (естрадіолу та прогестерону) у щурів з плацентарною дисфункцією, що виникає на фоні гемореологічних розладів. Встановлено, що введення серотоніну гідрохлориду викликає спазм судин та порушує фетоплацентарний кровообіг, наслідком якого є порушення гормонсинтезуючої функції плаценти. Застосування хофітолу на тлі плацентарної дисфункції у щурів нормалізує рівень естрадіолу і прогестерону у сироватці крові, що є важливим аспектом його гравідопротекторної дії.
Ключові слова: *плацентарна дисфункція, серотонін гідрохлорид, хофітол, гравідопротекторна дія, статеві гормони.*

Постановка проблеми. Однією з актуальних проблем акушерства є плацентарна дисфункція (ПД), яка зустрічається у 3-4% вагітних жінок та супроводжує майже усі ускладнення вагітності. В той же час, ПД є однією з причин пологів високого ризику, значних показників перинатальних втрат, виражених відхилень у фізичному та розумовому розвитку дітей [16]. Для лікування цієї патології використовують гравідопротектори (від лат. "*gravitas*" - вагітність, "*protectio*" - захист) – лікарські препарати, які мають антиоксидантну, мембраностабілізуючу, токолітичну, антигіпоксичну, ендотелійпротекторну і антиагрегантну дію і здатні усувати порушення функції плаценти та забезпечувати нормальний фетогенез [3]. Однак, асортимент на фармацевтичному ринку гравідопротекторів, які б поєднували всі вищеперераховані властивості обмежені. Тому пошук «ідеального» гравідопротектора, який би відповідав усім цим вимогам є актуальним завданням репродуктивної фармакології.

Аналіз досліджень та публікацій. За даними літератури [8, 9], різкі зміни з боку морфофункціонального стану плаценти у вагітних з ПД тісно пов'язані з пригніченням низки притаманних їй фізіологічних функцій, у тому числі, ендокринної. Внаслідок порушення кровообігу та розвитку гіпоксії, що супроводжується значним пошкодженням клітинних мембран плаценти, знижується її функціональна активність і, насамперед, гормонсинтезуюча функція, від якої залежить нормальне функціонування фетоплацентарної системи.

Одним із перспективних напрямків є вивчення лікарських препаратів, отриманих з листя артишоку польового, які в останні роки використовують для корекції різних порушень при вагітності [14, 15]. Головними фітохімічними компонентами його є: цинарін, фенол-кислоти, флавоноїди, інулін, вітаміни (A, B_1 і B_2, C,) та мікроелементи [17,13]. Одним з небагатьох лікарських препаратів, дозволених до застосування при вагітності є хофітол (лаб. Rosa-phytopharm, Франція), отриманий з листя артишоку польовогого. Препарат є нетоксичний, тому його використання в акушерській практиці як гравідопротектора є актуальним та перспективним.

Мета статті. У попередніх дослідженнях була виявлена гравідопротекторна дія препарату хофітолу [12], тому метою даного дослідження стало вивчення впливу даного препарату на гормонсинтизуючу функцію плаценти на моделі ПД.

Методи та матеріали. Фармакологічні

Контент розповсюджується відповідно до ліцензії Creative Commons «Attribution».
Копіювання та розповсюдження матеріалів без зазначення авторства та первинної публікації в даному журналі заборонено!

дослідження проводили на 24 стандартизованих, статевозрілих білих нелінійних самках щурів, вирощених у розпліднику віварію Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету відповідно до вимог GLP, згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [4. Щури утримувались в стандартних умовах, на збалансованому харчуванні та питному режимі, рекомендованому для даного виду тварин. При роботі з щурами дотримувались «Загальних етичних принципів експерименту на тваринах» (2001), що узгоджені з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (1986), ухвали Першого національного конгресу з біоетики та вимог комісії з біоетики НФаУ [6, 11].

Плацентарну дисфункцію у щурів викликали введенням серотоніну гідрохлориду (СГх). Серотонін – фізіологічно активна речовина, виявляє потужну вазоконстрікторну дію, підвищує агрегацію тромбоцитів, скорочувальну активність гладеньких м'язів судин і матки [10]. Все це призводить до порушення кровообігу в системі мати-плацента, які супроводжуються морфологічними і функціональними змінами та значним рівнем перинатальної загибелі плодів [3].

Серотонінову ПД викликали підшкірним введенням самкам щурів водного розчину СГх (Alfa Aesar GmbH & Co KG, Німеччина) в дозі 2,5 мг/кг з 13-го по 17-й день гестації (період інтенсивного формування і росту плаценти) [1]. Хофітол уводили у лікувально-профілактичному режимі, внутрішньошлунково у дозі 50 мг/кг з 11-го по 19-й день вагітності. Референс-препаратом був обраний солкосерил (Valleant pharmaceutical Switselend GmbH, Швейцарія) – лікарський засіб природного походження, показаний при гіпоксії плоду, синдромі затримки розвитку плоду і рекомендований для прийому при лікуванні і профілактиці ПД. Солкосерил вводили внутрішньовенно у дозі 0,6 мл/кг в аналогічному режимі. Дозу препарату розраховували за допомогою коефіцієнта видової стійкості [4].

Відомо, що плацента є потужним гормонсинтезуючим органом, у зв'язку з цим при ПД порушується синтез, секреція та перетворення статевих гормонів. Зміна рівня останніх у крові вагітних свідчить про розвиток ПД [2]. Тому доцільним було дослідити вміст естрадіолу та прогестерону у сироватці крові щурів з ПД, який визначали твердофазним імуноферментним методом за допомогою стандартних комерційних імуноферментних наборів: естрадіол-ІФА (серія 581) і прогестерон-ІФА (серія 591) фірми НВЛ «Гранум», Україна. Вимірювання проводили за допомогою імуноферментного аналізатора (Stat Fax 303 plus, Awareness technology inc., США).

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням параметричних (критерій Ст'юдента з поправкою Бонферонi), непараметричних методів (критерій Mann-Whitney), точного методу Фішера з використанням програми «Statistica 5.0».

Виклад основного матеріалу. За даними літератури [5, 7], плацента в період гестації є потужним ендокринним органом, в якому здійснюється синтез, секреція та перетворення гормонів стероїдної та білкової природи. При ПД порушення кровообігу та розвиток оксидативного стресу ушкоджують клітинні мембрани, що призводить до зниження функціональної активності плаценти, у тому числі її гормонсинтезуючої функції [6, 9]. Тому доцільно було визначити рівень гормонів фетоплацентарного комплексу естрадіолу та прогестерону в сироватці крові щурів на моделі плацентарної дисфункції.

Отримані дані (табл. 1) свідчать, що в групі тварин контрольної патології під впливом СГх рівень естрадіолу вірогідно зменшився на 32,5 %, що вказує на гостру недостатність функціонування фетоплацентарного комплексу і є загрозою для нормального розвитку плоду.

Введення хофітолу супроводжувалося збільшенням рівня естрадіолу на 34,6 % порівняно з групою нелікованих тварин, і він майже досягав рівня інтактних щурів. Однак, під впливом солкосерилу спостерігалася лише невиразна тенденція до збільшення рівня естрадіолу на 9,6 %.

Така ж сама динаміка змін у сироватці крові спостерігалась і по відношенню до коливань концентрації прогестерону.

Контент розповсюджується відповідно до ліцензії Creative Commons «Attribution».
Копіювання та розповсюдження матеріалів без зазначення авторства та первинної публікації в даному журналі заборонено!

Таблиця 1.

Вплив екстракту з листя артишоку польового на рівень естрадіолу та прогестерону в сироватці крові щурів з плацентарною дисфункцією, викликаною серотоніном гідрохлоридом ($\overline{X} \pm S_x$), n=6

Експериментальні групи	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Інтактний контроль	0,77±0,06	100,47±8,62
Контрольна патологія	0,52±0,05*	74,75±6,33*
Хофітол, 50 мг/кг	0,70±0,05**/ +	97,93±4,48**/+
Солкосерил, 0,56 мл/кг	0,57±0,02	84,80±3,44

Примітки:
** - статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю, $p \leq 0,05$;*
*** - статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології, $p \leq 0,05$;*
= - статистично значуще відхилення по відношенню до тварин, яким вводили солкосерил, $p \leq 0,05$; n – кількість тварин у кожній групі.

Так, у групі щурів з ПД відбувалося суттєве зменшення рівня гормону на 25,6 %, що свідчить про наявність патології вагітності. Досліджуваний препарат хофітол значно збільшував рівень прогестерону на 31 % порівняно з групою тварин, яких не лікували. Під дією референс-препарату, на відміну від хофітолу, спостерігали лише незначне підвищення концентрації гестагену в сироватці крові на 13,4%.

Висновки. На моделі плацентарної дисфункції, викликаної введенням серотоніну гідрохлориду, встановлена здатність препарату хофітол нормалізувати концентрації естрадіолу та прогестерону в сироватці крові вагітних щурів. За позитивним відновленням гормонсинтезуючої функції плацентарного комплексу хофітол мав перевагу по відношенню до референс-препарату. Здатність хофітолу нормалізувати процеси синтезу біомолекул, а саме статевих гормонів естрадіолу і прогестерону, є важливим аспектом його гравідопротекторної дії. Дослідження інших аспектів гравідопротекторної дії препарату стане предметом подальших досліджень.

Список використаних джерел:

1. Вплив серотоніну на стан фетоплацентарного комплексу у щурів / [І. Г. Бутенко, Т. В. Деєва, Л. М. Коптєва та ін.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 20-24.
2. Гормонодиагностика патологии беременности : метод. реком. / [С. В. Зяблицев, Э. А. Яковлева, С. Б. Арбузова и др.]. – Изд-во Донецкого мед. ун-та, 1995. – 14 с.
3. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції : метод. реком. / [Л. В. Яковлєва, Г. В. Зайченко, А. Г. Ципкун та ін.]. – К. : МОЗ України, ДФЦ, 2009. – 64 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. / [за ред. О. В. Стефанова]. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
5. Краснопольский В. И. Формирование и патология плаценты / Краснопольский В. И. – М. :

Контент розповсюджується відповідно до ліцензії Creative Commons «Attribution».
Копіювання та розповсюдження матеріалів без зазначення авторства та первинної публікації в даному журналі заборонено!

ОАО «Изд-во «Медицина», 2007. – 112 с.
6. *Перший національний конгрес з біоетики :* мат. доповідей, (Київ, 17-20 вересня 2001 р.). – К., 2001. – 144 с.
7. Милованов А. П. Патология системы мать-плацента-плод : руководство для врачей / А. П. Милованов. – М. : Медицина. – 1999. – 448 с.
8. Радзинский В. Е. Биохимия плацентарной недостаточности / В. Е. Радзинский, П. Я. Смалько. – М. : Изд-во РУДН. – 2001. – 273 с
9. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 352 с.
10. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности / [О. Н. Аржанова, И. М. Кветной, А. В. Кузнецова и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55, № 1. – С. 44-49.
11. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes : [European Treaty Series - № 123.] – Strasbourg, 1986. – 48 p.
12. Дослідження гравідопротекторної активності екстракту артишоку польового польового в умовах серотонінової плацентарної дисфункції / І. М. Риженко, Н. Я. Асадуллаєва, Г. В. Зайченко, Т. С. Сахарова // Клінічна фармація. – 2011. – Т. 15, № 1. – С. 22-25.
13. Phenolic composition of Cynara cardunculus L. organs, and their biological activities / [H. Falleh, R. Ksouri, K. Chaieb et al.] // C. R. Biologies. – 2008. – V. 331. – P. 372-379.
14. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1200 с.
15. Зайналова С.А. Особенности морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при неблагоприятных экологических факторах 14.01.01 - акушерство и гинекология Автореферат 2015 диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Волгоград-2015
16. Затримка росту внутрішньоутробного плода (Методичні вказівки для лікарів-інтернів, лікарів-акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів) / упор. І.О. Тучкіна, Л.А. Вигівська, Г.В. Мальцев [та ін.] – Харків: ХНМУ, 2014. – 40 с.
17. Громова О.А. Хофитол – стандартизированный экстракт артишока. Биохимический состав и фармакологические эффекты / Громова О.А., Торшин И.Ю. // Трудный пациент – 2009.- №45. – С.24-31.

THE STUDY OF THE CHOPHYTOL INFLUENCE ON THE LEVEL OF SEX HORMONES IN RATS WITH PLACENTAL DYSFUNCTION

Summary. This is an article about of the study of chophytol, which has been obtained from the extract of artichoke leaves, on the level of sex hormones (estradiol and progesterone) in rats with placental dysfunction caused by the hemorheological disorders. It has been established that the administration of serotonin hydrochloride causes vasospasm and impairments of the fetoplacental blood circulation, which results in a disturbance of the hormone-synthesizing function of the placenta. Chophytol normalizes the levels of estradiol and progesterone in the rats' serum on the model of placental dysfunction. The normalization of hormonal function of placenta is an important aspect of chophytol gravidoprotective action realization.
Keywords: *placental dysfunction, serotonin hydrochloride, chophytol, gravidoprotective action, sex hormones.*

Контент розповсюджується відповідно до ліцензії Creative Commons «Attribution».
Копіювання та розповсюдження матеріалів без зазначення авторства та первинної публікації в даному журналі заборонено!