

# **ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО РОСЛИННОГО ЗБОРУ НА МОДЕЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОВАРІОЕКТОМІЇ У ЩУРІВ**

Коноваленко І. С., Половко Н. П., Загайко А. Л., Литкін Д. В.  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Дисбаланс гормонів і різке зниження кількості естрогенів негативно впливають на самопочуття і загальний стан організму, викликаючи масу неприємних відчуттів і загострення деяких хронічних захворювань. У зв'язку з цим актуальним є пошук альтернативних методів лікування клімактеричного синдрому, в тому числі препаратів рослинного походження. Препарати, до складу яких входить лікарська рослинна сировина, мають широкий спектр фармакологічної активності за рахунок поєднання в їх складі різних груп біологічно активних речовин, мають незначний ризик виникнення алергічних реакцій, м'яку дію та проявляють невеликий спектр побічних явищ.

Природні процеси старіння призводять до фізіологічних змін у мозку та ендокринної системи всіх організмів. У жінок репродуктивне старіння зазвичай відбувається приблизно в п'ятому десятилітті життя, коли кількість незрілих фолікулів яєчників виснажується за рахунок поєднання овуляторних циклів і нормального апоптозу (тобто запрограмованої загибелі клітин), званого атрезією. Менопауза настає, коли менструальний цикл припиняється через ановуляції, і підтверджується ретроспективно після одного року аменореї. Примітно, що менопауза не є раптовим подією; дійсно, перехід до менопаузи зазвичай триває від чотирьох до шести років [1]. Початок менопаузального переходу і подальшої пост-репродуктивної стадії життя супроводжується різноманітними фізіологічними, поведінковими і мозковими змінами, які можуть вплинути на якість життя [2]. Багато факторів ризику для здоров'я змінюються з віком і після менопаузи, включаючи, крім іншого, підвищений ризик серцево-судинних захворювань, остеопорозу, раку, збільшення ваги, діабету, інсульту, сексуальної дисфункції, афективних розладів, порушень сну і зниження когнітивних функцій [3].

Репродуктивне старіння у різних видів ссавців є складним процесом, особливо у людини. Тваринні моделі менопаузи служать вікнами в багаторівневу біологію репродуктивного старіння людини і особливо інформативні щодо подій, що відбуваються в органах і системах, клітинних, молекулярних і геномних, які недоступні для дослідження у людини. Здатність модельних систем тварин пояснювати основні біологічні процеси лежить в основі їх зростаючої важливості для трансляційної валідності цих моделей тварин для розпізнавання механізмів захворювань людини, виявлення нових терапевтичних цілей і прогнозування результатів терапевтичних втручань [4].

Золотим стандартом в доклінічній області для оцінки ефектів гонадного гормону на моделях самок тварин є оваріектомія або хірургічне видалення яєчників. Стандартна процедура полягає в двосторонньому висіченні яєчників, яй-

цепроводів (маткових труб) і кінчиків рогів матки з черевної порожнини, залишаючи лігірованні роги матки недоторканими.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження був збір з лікарської рослинної сировини, що містив траву конюшини лугової, квітки липи, трави деревію й чебрецю повзучого.

Методом експериментальної оваріоектомії визначали вплив настою, отриманого з рослинного збору на рівень глюкози у самиць.

В якості препарату-порівняння використовували зареєстрований на ринку України препарат рослинного походження Клімапін (ХФЗ Червона зірка, Україна). Краплі оральні містять в своєму складі настойку суміші лікарської рослинної сировини (1:10) (екстрагент – етанол 40 %): *Crataegi fructus* (глоду плоди) – 3 г; *Lupuli strobili* (хмелю шишки) – 2 г; *Leonuri cardiacaе herba* (собачої кропиви трава) – 1,5 г; *Urticae folia* (кропиви листя) – 1 г; *Salviae officinalis folium* (шавлії листя) – 1,5 г; *Origanі vulgaris herba* (материнки трава) – 0,5 г; *Belladonnae folia* (беладонни листя) – 0,5 г на 100 мл препарату. Даний препарат під АТС-кодом N05CM «Снодійні та седативні препарати», показаний для застосування при порушеннях вегето-судинної дистонії за гіпертонічним зразком та регуляції серцевої діяльності при гіпертонічній хворобі I ступеня та у предменопаузальному і менопаузальному періодах у час припливів та потовиділення; легкого та помірного безсоння неорганічного характеру у людей різного віку; астено-невротичного синдрому або нейроциркуляторної дистонії; для регулювання нейропсихічного статусу при психоемоційному навантаженні [5].

Другим референтним засобом в експериментальному дослідженні використовували зареєстрований на ринку України препарат рослинного походження Тазалок у формі крапель оральних, отриманих 40% етанолом у співвідношенні 1:10 (ТОВ «Універсальне агентство «Про-Фарма», Україна). До складу лікарського засобу входить суміш лікарської рослинної сировини: коренів лабазнику шестипелюсткового – 0,28 г, коренів петрушки кучерявої свіжих – 0,225 г, коренів селери свіжих – 0,17 г, трави підмареннику справжнього – 0,135 г, трави льонку звичайного – 0,11 г, квіток нагідок – 0,08 г на 10 мл препарату. Даний безрецептурний препарат відноситься до такої групи класифікації АТС-кодом G02C – «Інші засоби, що застосовуються в гінекології». У показаннях для застосування може використовуватися при порушеннях менструального циклу, передменструальному синдромі, альгодисменореї, дисменореї, фіброзно-кістозної мастопатії, ретенційній кісти яєчників. Препарат показаний й у складі комплексної терапії при гіперплазії ендометрія, фіброміомі матки, ендометріозі, синдромі полікістозних яєчників та призначаються при клімактеричних розладах [6].

Експеримент проводили на 50 білих аутбредних самицях щурів одного віку (приблизно 7 місяців) з масою тіла 205-235 г. Піддослідні тварини утримувались у віварії згідно зі стандартними санітарними нормами та рекомендованими умовами на необхідному харчовому раціоні [7].

Усі дослідження проводились у відповідності з директивою Ради ЄС 86/609 ЄЕС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністра-

тивних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети [8].

Отримані результати статистично оброблялися із використанням методу однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA за допомогою стандартного пакету комп'ютерної програми STATISTICA 7.0 та статистико-логістичним методом 4PI за допомогою інтернет-сервісу для вільного використання MyAssays® [9].

У ході дослідження тварин зважували та розподіляли по групах – по 10 тварин в кожній, після чого групам присвоювали шифр (табл. 1)

Таблиця 1

**Розподіл тварин для експериментального дослідження фармакологічної активності розробленого препарату з препаратами порівняння на моделі оварієктомії**

№ з/п	Шифр групи	Кількість експериментальних тварин
1.	Несправжньооперовані тварини (НО)	10
2.	Тварини з модельною патологією, у яких відтворювали експериментальну оварієктомію (МП) без медикаментозного лікування	10
3.	Тварини, у яких відтворювали експериментальну оварієктомію та проводили лікування досліджуваним тест-зразком настоєм комбінованого складу (НКС)	10
4.	Тварини, у яких відтворювали експериментальну оварієктомію та проводили лікування референтним-зразком краплями Клімапін (РТ 1)	10
5.	Тварини, у яких відтворювали експериментальну оварієктомію та проводили лікування референтним-зразком краплями Тазалок (РТ 2)	10

Для моделювання у тварин стану, який може бути еквівалентним клімактеричному синдрому у жінок, застосовували хірургічну методику видалення яєчників - білатеральну оварієктомію по Кіршенблату. Експериментальну оварієктомію піддослідних тварин проводили в асептичних умовах під хлороформним наркозом. Несправжньооперованим тваринам проводили розтин і ушивання рани без видалення яєчників.

**Результати та їх обговорення.** Метаболічні розлади, що виникають при клімактеричному синдромі, в першу чергу є наслідками порушення гормональної регуляції на ланки обміну ліпідів й вуглеводів. Клімактеричний синдром у жінок частіше за все асоційований з порушенням толерантності до глюкози, що відповідає патогенезу метаболічного синдрому та збільшує ризик смертності від серцево-судинних захворювань у жінок [10].

Для оцінки впливу досліджуваних тест-зразків на показники вуглеводного обміну виміряли рівень глюкози в сироватці крові самиць щурів натщесерце.

Після хірургічного видалення яєчників даний показник в сироватці самиць щурів помірно вірогідно збільшувався середньому на 1,8 ммоль/л (табл. 2).

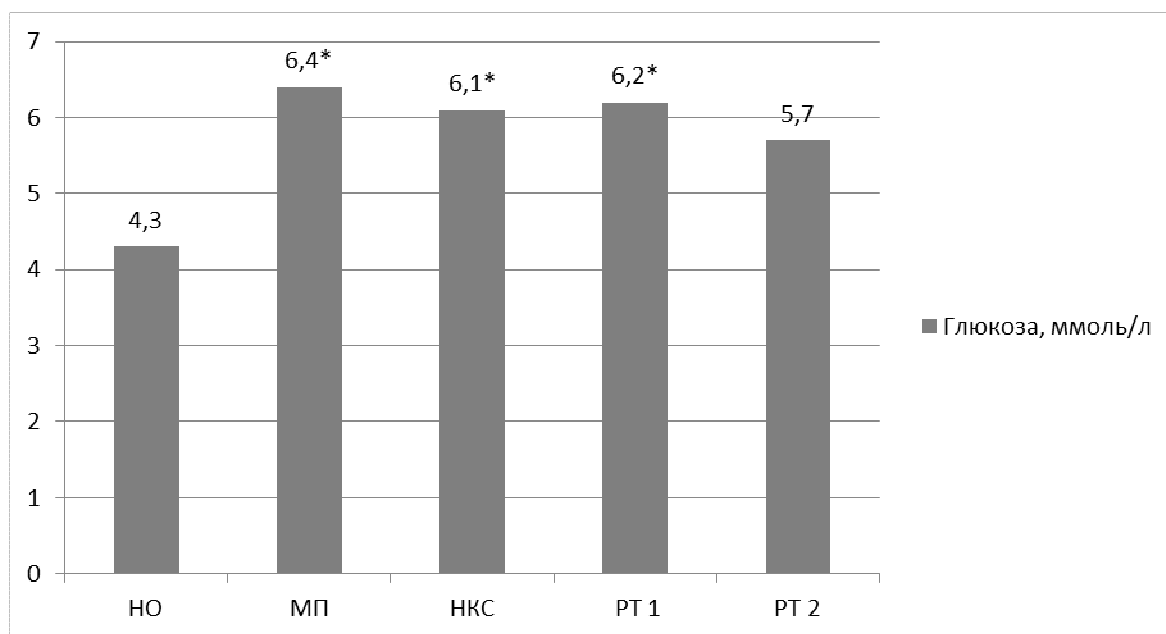
Таблиця 2

**Вміст глюкози натщесерце в сироватці крові самиць щурів після 21-го лікування досліджуваними тест-зразками за умов експериментальної оваріоектомії ( $\bar{X} \pm S_x$ , n=10)**

Експериментальна група	Глюкоза, ммоль/л
НО	4,3±0,3
МП	6,4±0,5*
НКС	6,1±0,6*
РТ 1	6,2±0,9*
РТ 2	5,7±0,5*

Примітки:

- 1) \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );
- 2) \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).



**Рис. 2.** Середній рівень сироваткової глюкози натщесерце у самиць щурів після 21-го лікування досліджуваними тест-зразками за умов експериментальної оваріоектомії

Примітки:

- 1) \* – відмінності вірогідні відносно тварин групи інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ );
- 2) \*\* – відмінності вірогідні відносно тварин групи контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ).

### Висновки

Тест-зразок НКС, настій з лікарської рослинної сировини комбінованого складу, отриманий з лікарського рослинного збору, до складу якого входили трава конюшини лугової, квітки липи, трава деревію й чебрецю повзучого, в даному лікувальному режимі мав задовільну активність на вуглеводний обмін у

самиць шурів, яким була проведена модель експериментальної оваріоектомії у порівнянні з референтними препаратами Клімапін (РТ 1) та Тазалок (РТ 2).

Розроблений збір є актуальним для подальших дослідженнях для корекції клімактеричних розладів у жінок.

#### Література

1. Harlow SD, TJ STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395.

2. Al-Safi Z, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril*. 2014;101:905–915.

3. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego R, et al. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*. 2015;81:88–92.

4. Stephanie V. Koebele Modeling menopause: The utility of rodents in translational behavioral endocrinology research / Stephanie V. Koebele, Heather A. Bimonte-Nelson// *Maturitas – The European Menopause Journal*. – 2016. - Vol. 87, P. 5–17.

5. Клімапін™ URL: <https://compendium.com.ua/info/172102/klimapin/>

6. Тазалок™ URL: <https://compendium.com.ua/info/171674/tazalok/>

7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К.: Державний фармакологічний центр МОЗ України, 2002. – 155 с.

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. 312 с.

10. Stachowiak G, Pertyński T, Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*. 2015;14(1):59-64. doi:10.5114/pm.2015.50000.