

## ФЕТОПЛАЦЕНТАРНА НЕДОСТАТНІСТЬ ЯК ПРИЧИНА ПОРУШЕНЬ ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСУ У НАЩАДКІВ САМЦІВ

**Селюкова Н.Ю.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*seliukova\_nat@ukr.net*

**Вступ.** На тепер активно досліджуються молекулярно-генетичні механізми фетального метаболічного програмування під впливом несприятливого внутрішньоутробного оточення та іде пошук засобів попередження або усунення наслідків цих змін. Концепцію фетального програмування вперше було оформлено у 1998 році в роботах D.J. Baker. Пізніше джерелом цього феномену було названо епігенетичне програмування диференціювання та розвитку статевих клітин, ембріональних та стовбурових клітин під час так званого чутливого «вікна» онтогенезу, протягом якого несприятливий вплив на матір не тільки регулює розвиток плода та викликає вади вагітності, а і має довгострокові ефекти відносно ризику розвитку захворювань у подальшому житті. Епігенетичні модифікації, які являють собою наслідування варіантів експресії генів без змін у нуклеотидній послідовності ДНК, здатні відносно стабільно проходити процес проліферації клітин і тому з часом зберігаються. Провідними елементами епігенетичних змін є патерн метилювання ДНК, модифікації гістонів (ацетилювання, метилювання, фосфорилування, убіквітинування та інші), геномний імпринтинг, ремоделювання хроматину та некодуючі РНК.

Згідно сучасних уявлень, посилення процесів ПОЛ є важливою патогенетичною складовою будь-якого стресорного впливу, причиною порушення структури і функції мембран включно з мітохондріальними, та активації ряду стрес-реактивних сигналінгових шляхів, що є підґрунтям подальшого розвитку широкого спектру хвороб. Однак з'являються суперечливі експериментальні дані стосовно впливу оксидативного стресу під час внутрішньоутробного розвитку на формування залежно від статі схильності до виникнення з віком таких хронічних патологічних станів, як ожиріння, метаболічний синдром, ендотеліальна дисфункція та серцево-судинні захворювання. Тому **метою** роботи було визначення впливу експериментальної фетоплацентарної недостатності (ФПН) матерів на формування оксидативного статусу у нащадків обох статей в період пубертату.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучали здорових статевозрілих самиць щурів популяції Вістар, молодого (3-4 місяця) і зрілого (8-10 місяців) репродуктивного віку, з нормальним чотирьох-п'яти денним естральним циклом. Першою добою вагітності вважали день знаходження сперматозоїдів у ранкових

вагінальних мазках. Було сформовано 8 груп по 7 вагітних самиць: гр. 1 та 2 – інтактні тварини відповідного віку; гр. 3 та 4 – самиці з експериментальною ФПН відповідно молодого та зрілого репродуктивного віку; гр. 5 та 6 – молоді та зрілі тварини з експериментальною ФПН та додаванням до їжі в залежності від ваги самиць фармацевтичну композицію з 11 по 19 день вагітності, яка містить нефетотоксичні активні фармацевтичні інгредієнти із груп базової терапії ФПН, а саме аміно- та дикарбонові кислоти, вітаміни та судинорозширювальні засоби; гр. 7 та 8 сформували самиці відповідного віку з ФПН, яким додавали до їжі препарат порівняння – Дипіридабол. Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самицям з 12 по 18 день вагітності 50 % олійний розчин тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла.

Нащадків знеживлювали на 50-й день життя (пубертат) шляхом швидкої декапітації. У сироватці крові спектрофотометрично визначали рівень утворення первинних та вторинних продуктів ПОЛ. В гомогенатах печінки вимірювали ензиматичну активність каталази, супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази; вміст відновленого глутатіону. Визначення білка проводили за методом Lowry O.H. et al. в модифікації Miller G.L. Рівень тестостерону визначали за допомогою тест-набору «Тестостерон-ІФА» (ООО «ХЕМА», Київ).

Статистичний аналіз результатів проводили параметричними та непараметричними методами.

**Результати та обговорення.** Отримані результати свідчать про те, що моделювання ФПН у другій половині вагітності призводить до формування у щурів-нащадків в період пубертату зміненого патерна активності ферментів антиоксидантного захисту, що реалізується у зсувах рівнів в сироватці крові як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ.

Привертає увагу, що у самців-нащадків інтактної групи, які народилися від матерів зрілого репродуктивного віку, було визначено більшу активність каталази в тканині печінки в період пубертату, ніж у самців-нащадків матерів щурів інтактної групи, які народилися від матерів молодого репродуктивного віку  $29,90 \pm 1,14$  Од/мг білка проти  $20,84 \pm 1,70$  Од/мг білка.

Це супроводжувалося суттєвим зниженням рівнів тестостерона (медіана складала  $3,90$  нмоль/л проти  $23,80$  нмоль/л, відповідно,  $p < 0,05$ ), що може свідчити про значні вихідні розбіжності у функціонуванні плаценти за умов різного репродуктивного віку із впливом на активність ключових ферментів синтезу та/або метаболізму статевих гормонів. Також слід відзначити, що у самців нащадків, які були народжені репродуктивно молодими матерями із ФПН, відбувалося зростання активності каталази, тоді як у нащадків відповідної статі від зрілих матерів ця активність значущо гальмувалася. Останнє

спостерігали поряд зі зниженням активності глутатіонпероксидази та, одночасно, зменшенням рівнів відновленого глутатіону.

Згідно останніх тенденцій, компенсаторну активацію ферментів у нащадків після впливу різноманітних стресуючих чинників під час внутрішньоутробного розвитку пов'язують з епігенетичною активацією стрес-реактивних шляхів, що може у подальшому реалізуватися у виснаженні ресурсів та розвитку ряду хронічних захворювань із запальним компонентом у патогенезі. З іншого боку, гальмування роботи компонентів системи захисту, або метаболічних ферментів різних шляхів часто пов'язують з окисними модифікаціями власно білкових молекул протягом онтогенезу.

Комбінований терапевтичний вплив більшою мірою нормалізував показники антиоксидантного захисту, однак не остаточно, про що свідчили рівні продуктів ПОЛ у циркуляції, які не сягали значень, притаманних нащадкам інтактних тварин.

**Висновки.** Таким чином, можна констатувати, що ФПН викликає суттєві зміни активності базових елементів антиоксидантного захисту нащадків щурів чоловічої статі. Виходячи з того, що застосування судинорозширювального препарату як окремо, так і у комбінації з додатковими компонентами статистично значуще відновлювало оцінені показники, дані метаболічні порушення можна пов'язати, в першу чергу, з хронічною гіпоксією плода. Крім того, більш виразні зміни спостерігалися у нащадків матерів щурів зрілого репродуктивного віку, що може бути обумовлено впливом інволютивних процесів у плаценті, які порушують трофіку.

## **ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ – ГАРАНТІЯ НАДІЙНОСТІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАБОРАТОРНИХ ВИМІРЮВАНЬ**

**Місюрьова С.В., Пропіснова В.В., Свід Н.О., Уваренко В.Л.**

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

*mis.svetlana@i.ua*

**Вступ.** Захворювання печінки займають істотне місце серед причин непрацездатності та смертності населення у всьому світі. В економічно розвинених країнах хронічні захворювання печінки займають 3-4 місце в структурі загальної захворюваності населення, цироз печінки входить до числа шести основних причин смерті пацієнтів у віці 35-60 років. Серед осіб працездатного віку відзначається виражена тенденція до зростання захворюваності, що визначає велику соціальну значимість хвороб гепатобіліарної системи. Різкому збільшенню числа хворих з хронічними