

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ ЛІПІН НА СТАН ЛЕГЕНІВ ПЛОДІВ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

О.В. Кудіна

*Національний фармацевтичний університет (Харків)*

### Вступ

Однією з головних причин високої перинатальної захворюваності та смертності є плацентарна дисфункція (ПД) [1, 2]. Ця патологія супроводжується гіпоксією та ЗВУР плоду [1, 3, 4]. При цьому дихальні порушення та респіраторний дистрес-синдром (РДС) зустрічаються у 11% новонароджених, реанімаційних заходів потребує 15,2% дітей [5]. РДС (синдром дихальних розладів, хвороба гіалінових мембран) являє собою захворювання новонароджених дітей, що проявляється розвитком дихальної недостатності безпосередньо після пологів або протягом декількох годин після пологів. Основними причинами розвитку РДС служить первинна незрілість системи сурфактанту. Окрім цього, велике значення має вторинне порушення сурфактантної системи, що призводить до зниження синтезу та посилення розпаду фосфатидилхолінів [6, 7].

Виходячи з вищевикладеного, актуальним питанням залишається попередження розвитку РДС новонародженого у вагітних з ПД.

**Метою** нашої роботи стало дослідження впливу препарату «Ліпін» на дозрівання легенів плодів на моделі плацентарної дисфункції, викликаній введенням серотоніну. Ліпін являє собою штучні фосфоліпідні везикули сферичної форми з одним бішаром та внутрішнім водним простором; містить 95% яєчного фосфатидилхоліну та 5% фосфатидилетаноламіну. Препарат зареєстрований як антиоксидантний та антигіпоксичний засіб [8].

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані згідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001) у відповідності до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

При постановці дослідів використано вагітних самок: нелінійних білих щурів (масою 200–220 г), вирощених у розпліднику Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Всіх експериментальних тварин утримували в стандартних санітарних умовах.

ПД викликали шляхом підшкірного введення водного розчину серотоніну гідрохлориду («Alfa Aesar GmbH & Co KG») у дозі 2,5 мг/кг з 13 по 17-й день вагітності (період інтенсивного формування і росту плаценти) [9]. Для виконання дослідів використовували п'ять груп тварин по 10 тварин у кожній. Тварини першої групи слугували інтактним контролем, друга група — група контрольної патології з 13-го по 17-й дні вагітності отримувала підшкірно водний розчин серотоніну гідрохлориду. Третя група на тлі введення серотоніну гідрохлориду отримувала з 11-го до 18-го дня гестації препарат «Ліпін» (ЗАТ «Біолек» м. Харків, Україна) внутрішньовенно у дозі 100 мг/кг, четверта група — препарат порівняння «Ессенціале®Н» («A. Nattermann and Cie GmbH», Німеччина) внутрішньовенно у дозі 30 мг/кг, п'ята група — інший препарат порівняння «Дипіридамола» (ДЗ «ГНЦІС», Україна) внутрішньовенно у дозі 3,2 мг/кг.

На 20-й день вагітності під ефірним наркозом проводили евтаназію та розтин самок. Проводили дослідження легенів плодів після вивільнення їх з матки через декілька хвилин дихання. Легені плодів вивчалися методом світлооптичної мікроскопії [10]. На зрізах, окрім оглядової мікроскопії, на стандартній площині окулярметричної сітки (окуляр 7, об'єктив 40) проводили підрахунок відносно крупних розкритих альвеол [11, 12].

Статистичну обробку проводили за допомогою програми «Statistica-5.0» методами варіаційної статистики з урахуванням таких показників: середнього значення, стандартної похибки середнього, вірогідних відмінностей між групами порівняння за параметричним критерієм Ст'юдента ( $t$ ) у випадках нормального розподілу, відмінності вважали достовірними при  $p < 0,05$ .

### Отримані результати та їх обговорення

У легенях плодів 20-ї доби внутрішньоутробного розвитку з групи самок інтактного контролю визначався респіраторний відділ легеневої тканини. Тканина легенів не мала характерної гістоархітектоніки альвеолярних порожнин, ходів та мішечків. Визначались добре розправлені бронхи, бронхиоли та альвеолярні ходи. У значно меншому ступені визначали розкриття альвеол. Достатньо розправлені альвеоли були

відносно крупні, нечисельні, мали чіткі межі, овальну або багатокутову форму. Основна маса альвеол були або частково розправлені (досить дрібні округлі альвеоли), або не розправлені зовсім (у вигляді вузьких щілин), межі їх розмиті. У розправлених альвеолах добре видні альвеолоцити, що ніби виступають у просвіт альвеол. Усі клітини мали овально-округлу форму та не диференціювалися на альвеолоцити I-го та II-го типу. Внаслідок неповного розкриття більшості альвеол визначалися ділянки дистелектазів. Міжальвеолярні перетинки проглядалися не всюди, часто вони були візуально потовщені. Дрібні судини легеневої артерії розкриті, капілярна сітка не всюди проглядалась. Подібна мікроскопічна картина відображає стан легенів незрілого типу (рис. 1 а).

Для більш об'єктивної оцінки стану легеневої паренхіми плодів усіх груп підраховували кількість відносно крупних розкритих альвеол (табл. 1).

Таблиця 1

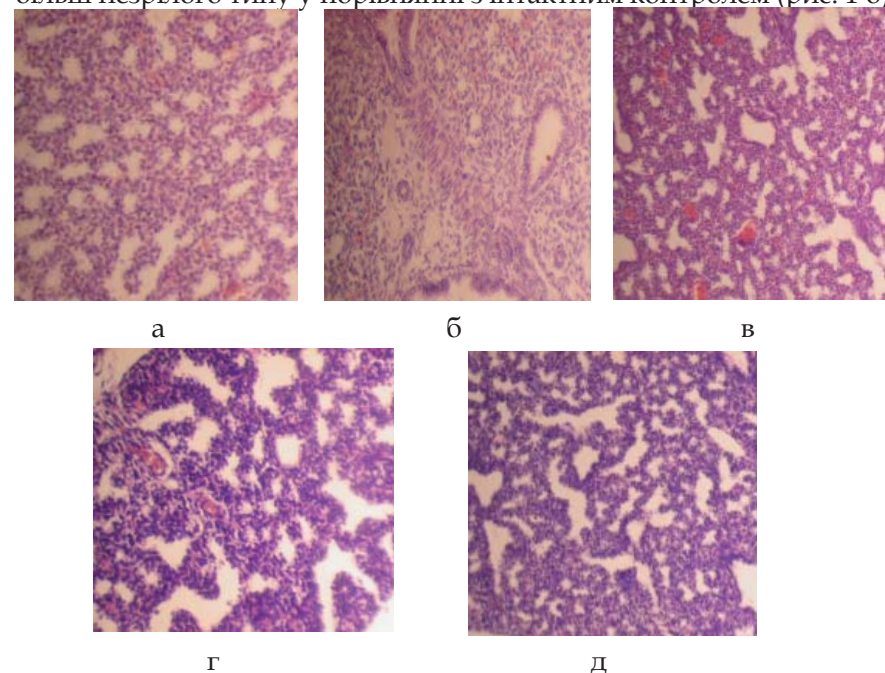
**Кількість розкритих альвеол у легенях плодів різних експериментальних груп на моделі серотонінової плацентарної недостатності**

Група експерименту	Кількість розкритих альвеол
Плоди самок групи інтактного контролю	18,2±1,71
Плоди самок групи контрольної патології	8,85±0,89*
Плоди самок групи, яким на фоні токсиканту вводили ліпін	18,31±0,80**
Плоди самок групи, яким на фоні токсиканту вводили есенціале	17,27 ±1,58**
Плоди самок групи, яким на фоні токсиканту вводили дипіридамо́л	16,86±1,22**

**Примітки:** \* – відхилення, вірогідне по відношенню до тварин групи інтактного контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення, вірогідне по відношенню до тварин групи тварин контрольної патології,  $p < 0,05$ .

Легені не багатьох плодів з виводку самок групи контрольної патології на 20-ту добу внутрішньоутробного розвитку характеризувались в основному досить незначним розкриттям альвеол, відсутністю різниці у формі альвеолоцитів, відносно дрібними їх розмірами, варіабельними за розмірами полями дистелектазів. Бронхи та бронхіоли добре розкриті. Часто відзначали виражене розширення та повнокрів'я судин легеневої артерії. Таким чином, при даній ек-

периментальній патології вагітності легенева паренхіма плодів була більш незрілого типу у порівнянні з інтактним контролем (рис. 1 б).



**Рис. 1.** Стан легенів плодів 20-ої доби внутрішньоутробного розвитку на моделі плацентарної недостатності, викликаної серотоніну гідрохлоридом (а-д): а – плоду з виводку самки групи інтактного контролю; б – плоду з виводку самки групи контрольної патології; в – плода з виводку самки групи, що отримувала ліпін на фоні токсину; г – плода з виводку самки групи, що отримувала есенціале на фоні токсину; д – плода з виводку самки групи, що отримувала дипіридамо́л на фоні токсину. Гематоксилін та еозин.  $\times 200$ .

Після введення ліпину на фоні серотоніну гідрохлориду мікроскопічна картина тканини легені плодів мало чим відрізнялась від такої у плодів інтактного контролю за рівнем розкриття альвеол, їх розміром, станом альвеолоцитів, що вистилають альвеоли, товщиною міжальвеолярних перетинок, поширення ділянок дистелектазу. Дрібні судини легеневої артерії повнокровні (рис. 1 в). Подібний стан легеневої паренхіми свідчить про порівняну з інтактним контролем ступінь її зрілості. Після введення есенціале вагітним самкам на фоні серотоніну гідрохлориду ступінь зрілості легеневої тканини та їх плодів був візуально практично на тому ж рівні, що

і у плодів з виводку вагітних самок після введення дипіридамола (рис. 1 г). Введення дипіридамола на фоні серотоніну гідрохлориду вагітним самкам щурів також достатньо показово візуально підвищував рівень розкривання альвеол у плодів пізнього внутрішнього розвитку порівняно з контрольною патологією. Менш виразним є повнокров'я кровоносних судин, дистелектази (рис. 1 д).

#### Висновки

1. На онові проведеного мікроскопічного та морфометричного аналізу можна зробити наступні узагальнення.
2. Плоди 20-ї доби внутрішньоутробного розвитку з виводків самок щурів із фізіологічним перебігом вагітності характеризуються наявністю легеневої паренхіми незрілого типу.
3. При ПД самок щурів у легенях плодів з виводків цих самок збільшуються ознаки незрілості тканини у порівнянні з інтактним контролем, виявлені порушення мікроциркуляторних процесів.
4. Введення вагітним самкам щурів ліпіну на фоні серотоніну гідрохлориду стимулювало дозрівання легеневої паренхіми плодів, усувало ознаки подразнення у ній. Препарати порівняння дипіридамола та есенціале при патології вагітності, що викликана серотоніном гідрохлоридом, чинили практично аналогічний до ліпіну, вплив на легеневу паренхіму плодів.
5. На моделі ПД, викликаній серотоніном, ліпін виявляє пульмопротекторні властивості, що в подальшому розкриває перспективи його застосування у вагітних з ПД для попередження виникнення РДС новонароджених.

#### Література

1. Сидорова И.С. Поздний гестоз / И.С. Сидорова. – М., 1996. – 236 с.
2. Jones D.C. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency / D.C. Jones, J.P. Hauslett // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, № 2. – P. 226–232.
3. Стрижаков А.Н. Гемодинамические критерии оценки степени тяжести гестоза и эффективности гипотензивной терапии в послеродовом периоде / А.Н. Стрижаков, Е.Г. Пицхелаури // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 7–12.
4. Kamps J.A.A.M. Targeting liposomes to endothelial cells in inflammation / J.A.A.M. Kamps, S.A. Asgeirsdottir, G. Molema // *Liposome advances progress in drug and vaccine delivery: school of pharmacy of London, (december 8-11): materials of conf.* – London, 2007. – P. 25.
5. Сидорова И.С. Фетоплацентарная недостаточность / И.С. Сидорова, О.В. Макаров. – М., 1998. – 127 с.
6. Абрамченко В.В. Клиническая перинатология / В.В. Абрамченко, Н.П. Шабалов. – Петрозаводск: Интел Тек, 2004. – 424 с.

7. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии : указания для практикующих врачей. Т. 9 / Под общ. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литера, 2005. – 1152 с.

8. Грищенко О.В. Возможности липосомальной терапии в перинатологии / О.В. Грищенко, Г.В. Сторчак, В.Г. Карпенко // *Клін. фармація.* – 2003. – Т.7, № 3. – С. 47–50.

9. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов – М. : Медицина, 1969. – 424 с.

10. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

11. Салимов Р.М. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / Р.М Салимов // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349–454.

12. Вплив серотоніну на стан фетоплацентарного комплексу у щурів / І.Г. Бутенко, Т.В. Деева, Л. М. Коптева [та ін.] // *Клін. та експерим. патологія.* – 2005. – Т. IV, № 1. – С. 20–24.

#### Резюме

**Кудіна О.В.** Експериментальне дослідження впливу препарату ліпін на стан легень плодів щурів на моделі плацентарної дисфункції.

В результаті проведених експериментальних досліджень встановлена здатність препарату ліпін усувати патологічні зміни в легенях плодів щурів на моделі плацентарної недостатності у самок, викликаній введенням серотоніну. За встановленою пульмопротекторною активністю ліпін не поступається препаратам порівняння.

**Ключові слова:** ліпін, ліпосомальні фосфоліпіди, плацентарна дисфункція, серотоніну гідрохлорид.

#### Резюме

**Кудина О.В.** Экспериментальное исследование влияния препарата липин на состояние легких плодов крыс на модели плацентарной дисфункции.

В результате проведенных экспериментальных исследований установлена способность препарата липин устранять патологические изменения в легких плодов крыс на модели плацентарной дисфункции у самок, вызванной введением серотонина. По установленной пульмопротекторной активности липин не уступает препаратам сравнения.

**Ключевые слова:** липин, липосомальные фосфолипиды, плацентарная дисфункция, серотонина гидрохлорид.

#### Summary

**Kudina O.V.** The experimental study of the effect of the drug lipin on the condition of the lungs rat fetuses on the model of placental dysfunction.

As a result of experimental studies established the ability of the drug lipin to eliminate the pathological changes in the lungs of rat fetuses on the model of placental dysfunction in females caused by the introduction of serotonin. The prescribed pulmo-protective activity of lipin does not inferior to comparator drugs.

**Key words:** lipin, liposomal phospholipids, placental dysfunction, serotonin hydrochloride.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. С.Ю. Штриголь