

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.357:615.322/.324:618.3-008.6

ГРАВІДОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ХОФІТОЛУ НА МОДЕЛІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, ЩО ВИНИКАЄ В УМОВАХ ГОСТРОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Н.Я.Асадуллаєва, І.М.Риженко, Г.В.Зайченко

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати дослідження гравідопротекторної дії хофітулу, отриманого з екстракту артишоку на моделі алкогольної інтоксикації у вагітних тварин. Встановлено, що досліджуваний препарат нормалізує прооксидантно-антиоксидантний баланс організму вагітних самок щурів, яким у період гестації вводили етанол, виявляє антицитолітичну дію, відновлює гормоносинтезуючу функцію плаценти. Отримані результати свідчать, що досліджуваний фітопрепарат чинить виразну гравідопротекторну дію та перевищує ефективність препарату порівняння солкосерилу.

Останнім часом спостерігається зловживання алкогольними напоями серед жінок репродуктивного віку, що чинить негативний вплив на перебіг вагітності та фетогенез [11, 10, 14]. За даними статистики в Росії 20% вагітних жінок вживають алкоголь, а в Україні за офіційними даними — 10%, хоча реально ці цифри вище [4, 9]. Алкогольну інтоксикацію при вагітності розглядають як одну з форм токсичної гіпоксії, яка супроводжується оксидативним стресом, патологічними змінами в плаценті, де відбуваються деструктивно-проліферативні процеси [5, 8], що призводять до порушення її основних функцій, розвитку плацентарної дисфункції (ПД), а також гіпоксії та гіпотрофії плода [8].

Відомо, що алкоголь чинить токсичний вплив на паренхіматозні органи, особливо на печінку та плаценту [5, 13]. За даними авторів [8, 12] печінка та плацента мають спільні морфофункціональні особливості: мезенхімальне походження, значну кількість зовнішньо- та внутрішньоклітинних мембрани, високий рівень метаболічних процесів, виконують схожі функції (бар'єрну, захисну, синтетичну). З іншого боку, у лікуванні алкогольних гепатитів провідне місце належить гепатопротекторам. Серед відомих гепатопротекторів нашу увагу привернув препарат, отриманий з екстракту артишоку, — хофітол (Lab. Rosa-Phytopharma, Франція). У літературі є повідомлення про успішне застосування хофітулу у комплексній терапії ПД,

гестозу, але не зустрічалося даних стосовно його терапевтичної ефективності при ПД, викликаної алкогольною інтоксикацією. Беручи до уваги фармакологічні властивості хофітулу (гепатопротекторну, антиоксидантну, діуретичну та ін.), є всі підстави допускати його позитивну дію при даній патології.

Завданням нашого дослідження було вивчення гравідопротекторних властивостей фітопрепаратору в умовах ПД, що виникає при введенні етанолу самкам щурів, тобто при алкоголь-індукованій гестаційній патології.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження проводили на вагітних самках білих нелінійних щурів масою 180–220 г. Першим днем вагітності вважали наявність сперматозоїдів у вагінальних мазках.

Гравідопротекторну дію хофітулу вивчали на моделі ПД, викликану внутрішньошлунковим введенням самкам щурів 40%-го розчину етанолу дозою 4 г/кг протягом п'яти днів з 15-го по 19-й день вагітності в період фетогенезу [9]. Хофітол вводили внутрішньошлунково у лікувально-профілактичному режимі з 14-го по 19-й день гестації в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг, а препарат порівняння солкосерил — внутрішньовенно дозою 0,56 мл/кг за аналогічною схемою. На 20-ту добу вагітності тварин виводили з експерименту під легким ефірним наркозом.

Ефективність гравідопротекторної дії хофітулу та референт-препаратору оцінювали за впливом на процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантну систему (АОС) у сироватці крові, тканинах печінки, матки та плаценти. Інтенсивність вільнорадикальних процесів оцінювали за наступними маркерами: вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) та дієнових кон'югатів (ДК). Стан компонентів ендогенної АОС характеризували за такими показниками: вмістом відновленого глутатіону (ВГ) і супероксиддисмутази (СОД). Вміст досліджуваних маркерів визначали за загальноприйнятими методами [1, 3, 6, 7]. Крім того, в сироватці крові визначали активність АлАТ

Таблиця 1

Вплив хофітулу та солкосерилу на прооксидантно-антиоксидантний баланс у сироватці крові, печінці, матці та плаценті щурів з плацентарною дисфункцією, викликаною введенням етанолу ($\bar{X} \pm S_x$), n = 10

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Хофітол, 50 мг/кг	Солкосерил, 0,56 мл/кг
Сироватка крові				
ТБК-АП, мкмоль/л	0,33±0,03	0,57±0,03*	0,34±0,02**	0,36±0,03**
ДК, мкмоль/л	0,05±0,01	0,08±0,01*	0,04±0,01**	0,06±0,01
ВГ, мкмоль/л	3,09±0,08	2,33±0,08*	3,01±0,09**	2,99±0,07**
СОД, ум. од/л	4,47±0,75	1,90±0,47*	5,12±0,80**	4,95±0,59**
АлАТ, мккат/л	0,43±0,01	0,58±0,02*	0,45±0,02**	0,49±0,01**
Печінка				
ТБК-АП, мкмоль/г	47,18±2,57	91,28±2,86*	48,21±2,26**	49,62±2,48**
ДК, мкмоль/г	7,95±0,31	12,82±0,47*	7,98±0,41**	8,27±0,33**
ВГ, мкмоль/г	3,31±0,09	2,84±0,09*	3,28±0,09**	3,24±0,10**
СОД, ум. од/л	4,99±0,63	2,86±0,70*	5,15±0,66**	4,94±0,51**
Матка				
ТБК-АП, мкмоль/г	29,49±1,68	44,36±1,69*	28,21±1,19**	30,51±1,55**
ДК, мкмоль/г	5,93±0,24	8,02±0,24*	6,07±0,33**	6,32±0,30**
ВГ, мкмоль/г	2,70±0,09	2,26±0,03*	2,69±0,08**	2,62±0,07**
СОД, ум. од/л	4,70±0,57	2,99±0,49*	4,94±0,31**	4,80±0,44**
Плацента				
ТБК-АП, мкмоль/г	40,64±1,95	73,33±1,98*	41,15±1,56**	41,80±1,30**
ДК, мкмоль/г	6,52±0,27	9,66±0,32*	6,59±0,29**	6,64±0,29**
ВГ, мкмоль/г	3,28±0,07	2,57±0,04*	3,26±0,08**	3,20±0,07**
СОД, ум. од/л	3,66±0,52	1,87±0,25*	3,47±0,45**	3,35±0,41**

Примітки: * — статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи інтактного контролю, p≤0,05;
** — статистично значуще відхилення по відношенню до тварин групи контрольної патології, p≤0,05.

як індикаторного ферменту цитолізу з використанням набору реактивів фірми “Pliva-Lachema” (Чеська Республіка).

Вміст статевих гормонів прогестерону та естрадіолу у сироватці крові вагітних самок щурів оцінювали з використанням стандартних комерційних імуноферментних наборів фірми НВЛ “Гранум” (Україна).

Статистичне опрацювання проводили за допомогою параметричного методу (критерій Стьюдента з поправкою Бонфероні) з використанням програми “Statistica 5.0, 6.0”.

Результати та їх обговорення

Зміни показників прооксидантно-антиоксидантного статусу під впливом хофітулу та препарату порівняння солкосерилу на даній моделі патології наведені у табл. 1.

Встановлено, що у сироватці крові алкогольованих тварин спостерігалось вірогідне збільшення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ: ТБК-АП на 72,7% та ДК на 60,0% порівняно з групою інтактних тварин. Поряд з цим було відзначено

зниження активності ферменту АОС — СОД на 57,7% та виснаження пулу ВГ на 24,6% по відношенню до здорових тварин.

Введення етанолу супроводжувалося також розвитком цитолізу, про що свідчило підвищення вмісту АлАТ у сироватці крові на 32,6%.

На токсичну дію етанолу на печінку вказувала деструкція мембрани гепатоцитів і, як наслідок, значне підвищення концентрації ТБК-АП та ДК на 93,5% та 61,3%, відповідно. У тканинах матки відбувалися аналогічні зміни, хоча вміст продуктів гідроперекисів був менше, а при дослідженні тканин плаценти отримані результати співпадали з даними, як і в гомогенаті печінки і вказували на виражену активацію процесів ПОЛ. Декомпенсація адаптаційно-гомеостатичних реакцій з боку АОС організму проявлялася зменшенням у печінці, матці та плаценті таких маркерів антиоксидантного захисту організму як ВГ та СОД.

Аналіз результатів дослідження дозволив дійти висновку, що при ПД, яку викликали введенням етанолу, спостерігалася різка активація процесів

Таблиця 2

Вплив хофітолу і солкосерилу на рівень естрадіолу та прогестерону у сироватці крові щурів з плацентарною дисфункцією, викликаною введенням етанолу ($\bar{X} \pm S_x$), $n = 6$

Експериментальні групи	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Інтактний контроль	0,63±0,02	95,73±1,33
Контрольна патологія	0,48±0,03*	73,87±2,45*
Хофітол, 50 мг/кг	0,62±0,02**	94,73±1,18***/***
Солкосерил, 0,56 мл/кг	0,60±0,03**	86,27±1,30**

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, $p \leq 0,05$.

ПОЛ, накопичення у крові вагітних щурів і в інших біосубстратах (особливо у печінці і плаценті) продуктів пероксидації з одночасним зниженням активності АОС організму експериментальних тварин.

Після лікування вагітних самок щурів хофітолом у сироватці крові спостерігали пригнічення процесів ПОЛ, про що свідчило зменшення рівня продуктів ліпопероксидації — ТБК-АП та ДК, які досягали рівня інтактних тварин. Крім того, відбувалося відновлення стану АОС, що позначалось підвищением рівня ВГ і, особливо, такого ферменту як СОД на 169,5%.

Хофітол виявляв антицитолітичну активність, про що свідчило зниження рівня АлАТ у сироватці крові на 26,3% порівняно з групою нелікованих тварин.

Виражена антиоксидантна активність проявлялась значним зменшенням накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у гомогенаті тканин печінки, матки та плаценти. На відновлення стану АОС організму щурів вірогідно вказували зміни показників ВГ та СОД. Так, у гомогенаті печінки, матки, плаценти рівень ВГ збільшувався порівняно з групою нелікованих тварин. Також зростала активність ферментативної ланки АОС у органах і тканинах, про що свідчило підвищення активності СОД відповідно до щурів групи контрольної патології.

Референс-препарат солкосерил на відміну від хофітолу у меншому ступені впливав на показники ПОЛ у сироватці крові. В той же час за рівнем активності АОС солкосерил відповідав хофітолу. Хоча солкосерил доволі виразно пригнічував процеси вільноприродного окиснення ліпідів, які відбувались у печінці, що проявлялось зменшенням ТБК-АП на 40,9% та ДК на 35,5%, і сприяв відновленню ендогенної АОС, про що свідчило збільшення ВГ на 19,7% та СОД на 72,7%, все ж таки він впливав на ці процеси не так інтенсивно, як хофітол.

Аналогічні зрушенння в системі ПОЛ/АОС відбувались у тканинах матки та плаценти. На фоні загальної тенденції до зменшення продуктів ПОЛ

і їх нормалізації солкосерил поступався хофітолу за впливом на рівень ТБК-АП. Спостерігалося також зниження активності компонентів АОС у порівнянні з тваринами контрольної патології.

Отже, за розвитку ПД у самок щурів, викликаної введенням етанолу, хофітол приводив до нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу в організмі експериментальних тварин. За антиоксидантною дією хофітол на даній моделі мав перевагу над препаратом порівняння солкосерилом.

За даними літератури при вагітності високого ризику, ПД, прееклампсії, синдромі затримки розвитку плода спостерігаються зміни вмісту гормонів фетоплацентарного комплексу [2].

У зв'язку з цим важливим було дослідити вплив алкоголю на рівень статевих гормонів (естрадіолу та прогестерону) у сироватці крові самок щурів з ПД, що виникає в умовах гострої алкогольної інтоксикації.

У табл. 2 наведені результати досліджень. Встановлено, що введення етанолу призводило до вірогідного зниження рівня естрадіолу на 23,8%. Лікування хофітолом на фоні прийому етанолу сприяло підвищенню рівня гормону на 29,2% і майже сягало рівня тварин інтактного контролю. Референс-препарат солкосерил також збільшував рівень даного гормону і не поступався за дією хофітолу.

Вміст іншого гормону — прогестерону характеризує функціональний стан плаценти. На фоні алкогольної інтоксикації відбувалась зміна рівня концентрації прогестерону у сироватці крові у бік зменшення. У процесі проведеного лікування хофітолом спостерігали збільшення рівня гормону на 28,2%. У той же час введення солкосерилу сприяло збільшенню рівня прогестерону лише на 16,8%, що було вірогідно меншим в 1,7 рази порівняно з хофітолом.

Таким чином, можна зробити висновок, що на моделі ПД, викликаної в умовах алкогольної інтоксикації, відбуваються зрушенння в продукції статевих гормонів, а саме зниження рівня естрадіолу та прогестерону. Під впливом фітопрепаратору з екстракту артишоку відмічалося повне відновлення ендокринної функції плаценти. Ймо-

вірно, дія хофітулу пов'язана з вираженими антиоксидантними, мембраностабілізуючими властивостями, що приводять до відновлення функцій активності клітин плаценти та печінки, перш за все антитоксичної, гормоносинтезуючої. Не виключено, що саме здатність гальмувати процеси ПОЛ та активувати ендогенну АОС в судинах сприяє усуненню ендотеліальної дисфункції, що спостерігалося в патогенезі ПД. Позитивно впливаючи на рівень естрадіолу і приводячи до його нормалізації, солкосерил в той же час поступався хофітулу за здатністю відновлювати вміст прогестерону, тобто нормалізувати прогестероносинтезуючу функцію печінки та плаценти.

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньошлункове введення вагітним самкам шурів 40-% розчину етанолу в дозі 4 мг/кг у період фетогенезу з 15-го по 19-й день гестації викликало у них розвиток плацентарної дисфункції, яка супроводжувалась надмірною активацією

процесів перекисного окиснення ліпідів на фоні зниження антиоксидантного захисту організму, порушенням гормоносинтезуючої функції плаценти.

2. Введення екстракту артишоку (хофітулу) на фоні плацентарної дисфункції, викликаної алкогользацією самок щурів, у лікувально-профілактичному режимі дозою 50 мг/кг приводило до нормалізації рівня біохімічних маркерів ліпопероксидації і антиоксидантної системи організму у всіх досліджуваних біозразках, а також рівня естрадіолу та прогестерону у сироватці крові.

3. За гравідопротекторною дією і впливом на ендокринну функцію плаценти хофітол мав перевагу над препаратом порівняння солкосерилом.

4. Можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення хофітулу до комбінованої терапії вагітних з плацентарною дисфункцією, що виникає внаслідок зловживання алкоголем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. // Бюлл. эксперимент. бiol. — 1976. — №1. — С. 33-35.
2. Зяблицев С.В., Яковлева Э.А., Арбузова С.Б. и др. Гормонодиагностика патологии беременности: Метод. рекоменд. — Донецк: Изд-во Донецкого мед. ун-та, 1995. — 14 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. — Мин: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с.
4. Лук'янова О.М., Резнichenko Ю.Г., Антипкін Ю.Г. та ін. Перинатальні проблеми великого промислового міста України. — Запоріжжя: Просвіта, 2007. — 356 с.
5. Разводовский Ю.Е. // Мед. новости. — 2004. — № 11. — С. 31-34.
6. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот. В кн.: Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 63-64.
7. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
8. Яковлева Л.В., Зайченко Г.В., Ципкун А.Г. та ін. Доклініче вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції: Метод. рекоменд. — К.: МОЗ України, ДФЦ, 2009. — 64 с.
9. Balachova T.N., Bonner B.L., Isurina G.L., Tsvetkova L.A. // Subst. Use Misuse. — 2007. — Vol. 42, Iss. 5. — P. 881-894.
10. Henderson J., Ulrik K., Gray R. // J. Epidemiol. Community Health. — 2007. — Vol. 61, Iss. 12. — P. 1069-1073.
11. Khalil A., O'Brien P. // Obstetrics, Gynaecol. & Reproductive Medicine. — Vol. 20, Iss. 10. — 2010. — P. 311-313.
12. Kurjak A., Chervenak F.A. Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology. — New Delhi: Jaypee Brothers, 2007. — 991 p.
13. Mueller S., Millonig G., Seitz H.K. // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, Iss. 28. — P. 3462-3471.
14. Ornoy A., Ergaz Z. // Int. J. Environ. Res. Public Health. — 2010. — Vol. 7, Iss. 2. — P. 364-379.
15. Vaglenova J., Pandiella N., Wijayawardhane N. et al. // Neuropsychopharmacol. — 2008. — Vol. 33. — P. 1071-1083.

УДК 615.357:615.322/.324:618.3-008.6

ГРАВІДОПРОТЕКТОРНІ СВОЙСТВА ХОФІТОЛА НА МОДЕЛІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В УСЛОВІЯХ ОСТРОЇЙ АЛКОГОЛЬНОЇ ИНТОКСИКАЦІЇ
Н.Я.Асадуллаєва, І.М.Риженко, А.В.Зайченко

Приведені результати исследования гравідопротекторного действия хофітула, полученного из экстракта артишока, на модели алкогольной интоксикации на беременных самках крыс. Установлено, что изучаемый препарат нормализует прооксидантно-антиоксидантный баланс организма беременных животных, которым в период гестации вводили этианол, проявляет антицитолитическое действие, восстанавливает гормонсинтезирующую функцию плаценты. Полученные результаты свидетельствуют, что исследуемый фитопрепарат оказывает выраженное гравідопротекторное действие и пре-восходит эффективность препарата сравнения солкосерила.

UDC 615.357:615.322/.324:618.3-008.6

GRAVIDOPROTECTIVE PROPERTIES OF CHOPHYTOL IN THE MODEL OF PLACENTAL DYSFUNCTION CAUSED BY THE ACUTE ALCOHOL INTOXICATION
N.Ya.Asadullaeva, I.M.Ryzhenko, G.V.Zaychenko

The article describes the research results of the gravidoprotective effect of chophytol obtained from the artichoke extract in the model of alcoholic intoxication in pregnant rats. It has proven that the medicine studied normalizes the prooxidant and antioxidant balance of the organism of the pregnant rats that were administrated ethanol in the period of gestation. Also, the medicine shows the anticytolytic effect, restores of the placental hormone-synthesizing function. The results obtained testifies that the medicine studied possesses the marked gravidoprotective effect and has priority over the reference medicine solcoseryl.