

부분 VI.
PHARMACY**DOI 10.36074/22.12.2019.v1.44****ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ БУРШТИНОВОЇ
КИСЛОТИ НА СТАН ПЛАЦЕНТИ ТА МІОМЕТРІЮ ЩУРІВ НА
МОДЕЛІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ**

ORCID ID: 0000-0002-8080-2286

Кудіна Олеся Вікторівна
канд. фарм. наук, доцент,
доцент кафедри фармакології
Національний фармацевтичний університет

ORCID ID: 0000-0002-0654-4872

Уланова Віра Анатоліївна
канд. фарм. наук, доцент,
доцент кафедри фармакології
Національний фармацевтичний університет
УКРАЇНА

Бурштинова кислота завдяки різноманітному спектру фармакологічної активності привертає широку увагу науковців у галузі медицини та фармації. Вона має антигіпоксичні, антиокислювальні, нейротропні, антитоксичні, цитопротекторні, антистресові, ноотропні і актопротекторні властивості. Бурштинова кислота здатна стимулювати синтез білку, гемоглобіну, порфіринів, сприяє засвоєнню глюкози і синтезу глікогену в печінці, підвищує мікроциркуляцію в органах і тканинах. Ефект препаратів, до складу яких входить бурштинова кислота реалізується за рахунок підвищення ефективності використання енергетичних субстратів та активації відновлювальних процесів [1, 2].

У патогенезі багатьох захворювань одна з провідних ролей належить активації процесів вільнорадикального окислення з подальшим дисбалансом клітинного метаболізму. Гіпоксичні стани і відповідні метаболічні порушення також супроводжують низку патологій в акушерській практиці. Зокрема плацентарну недостатність, гестози, невиношування вагітності [3]. Враховуючи те, що одним з напрямків лікування та профілактики гіпоксії фетоплацентарного комплексу є застосування антигіпоксантів, дослідження впливу бурштинової кислоти на перебіг процесів перекисного окислення ліпідів у матці та плаценті щурів за умов плацентарної дисфункції є важливим та актуальним питанням.

Матеріали та методи дослідження.

Експериментальні дослідження виконані у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) та положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

При постановці дослідів використовували самиць білих нелінійних щурів масою 200-220 г. Самок з встановленим естральним циклом у фазі еструсу підсаджували до самок з розрахунку 2 самки на 1 самця. Дату фіксованої вагітності встановлювали після дослідження вагінальних мазків. Перший день вагітності визначали по наявності сперматозоїдів у мазках вагітних щурів [4, 5].

Гостру плацентарну недостатність у вагітних самок викликали введенням масляного розчину тетрахлорметану (1:1) на з 11-го по 14-й день вагітності. Ці терміни відповідають періоду органогенеза у щурів. Масляний розчин тетрахлорметану вводили тваринам в ранкову годину до прийому їжі внутрішньошлунково в дозі 0,4 мл на 100 г маси щура відповідно до методики Губського Ю.І. та Позднякова В.С. у нашій модифікації [6, 7]. Для експериментального дослідження тварини були розподілені на 3 групи по 6 тварин у кожній. Перша група – інтактні тварини, друга група – група контрольної патології, тварини якої з 11-го по 14-й день вагітності отримували масляний розчин тетрахлорметану. Третій групі вводили бурштинову кислоту в умовно-терапевтичній дозі 7,5 мг/кг.

На 20-й день вагітності тваринам під наркозом проводили розтин. Для дослідження впливу показників перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) у тварин брали плаценту та матку. Інтенсивність процесів ПОЛ оцінювали за результатами визначення кількості ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону (ВГ).

Результати та їх обговорення.

При плацентарній недостатності міометрії, як орган-мішень, відповідає на гіпоксію і оксидантний стрес скороченням і, як наслідок, мимовільним абортom або передчасними пологами, тому важливим було дослідити зміну продуктів ПОЛ в тканинах міометрію.

Гостра плацентарна недостатність супроводжувалась вірогідним підвищенням вмісту ТБК-активних продуктів у міометрії вагітних щурів (табл. 1). Так, у групі тварин контрольної патології вміст ТБК-активних продуктів підвищився в 2,1 рази по відношенню до інтактних тварин. Під впливом бурштинової кислоти спостерігали пригнічення перебігу процесів перекісного окислення ліпідів, оскільки рівень ТБК активних продуктів знизився в 1,5 рази у порівнянні з контрольною патологією.

Одним з важливих показників захисних резервів організму виступає відновлений глутатон, рівень якого у міометрії тварин вірогідно знизився під впливом тетрахлорметану на 9%. Застосування бурштинової кислоти, хоча і мало тенденцію до відновлення цього показника, але статистично значущих даних отримано не було.

Таблиця 1

Вміст ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону у міометрії щурів на моделі плацентарної дисфункції

	ТБК-активні продукти	Відновлений глутатон
Інтакт	63,03±14,09	0,90±0,28
Контрольна патологія (КП)	132,47±8,51*	0,82±0,25*
КП+бурштинова кислота	85,46±8,20**	1,24±0,73

авторська розробка

Примітки: * - відхилення статистично значуще по відношенню до тварин інтактної групи; ** - відхилення статистично значуще по відношенню групи тварин контрольної патології.

Плацента є важливим органом, у якому проходять усі біохімічні, гормональні та енергозалежні процеси під час вагітності. Вона також є органом-мішенню і власне порушення транспорту кисню та живильних речовин, а також структурні зміни в плаценті, викликають гіпоксію плоду і призводять до затримки внутрішньоутробного розвитку. Тому особливо важливого значення набуває вивчення перебігу процесів ПОЛ в плаценті.

Вплив тетрахлорметану супроводжувався вірогідним підвищення рівня ТБК-активних продуктів в 1,7 разу у порівнянні з інтактом, що є свідченням значного впливу токсиканту на цей орган-мішень (табл. 2). Вплив бурштинової кислоти нормалізував цей показник до рівня інтактних тварин, про що свідчить його зниження в 1,7.

Що стосується рівня ВГ, то спостерігали його зниження н знизився на 8 % у тварин групи контрольної патології у порівнянні з інтактом. Вплив бурштинової кислоти на цей показник відбився у вірогідному підвищенні ВГ на 16%, що свідчить про її здатність відновлювати захисні можливості антиоксидантної системи плаценти на тлі тетрахлорметанової плацентарної недостатності.

Таблиця 2

Вміст ТБК-активних продуктів та відновленого глутатіону у плаценті щурів на моделі плацентарної дисфункції

	ТБК-активні продукти	Відновлений глутатіон
Інтакт	92,52±5,66	0,74±0,07
Контрольна патологія (КП)	158,68±18,68*	0,68±0,11*
КП+бурштинова кислота	93,59±9,37**	0,79±0,08**

авторська розробка

Примітки: * - відхилення статистично значуще по відношенню до тварин інтактної групи; ** - відхилення статистично значуще по відношенню до групи тварин контрольної патології.

Висновки. На моделі тетрахлорметанової плацентарної недостатності встановлено виразні антиоксидантні властивості бурштинової кислоти, її гальмуючий вплив на інтенсивність процесів ПОЛ та відновлення захисних властивостей антиоксидантної системи матки та плаценти щурів. Дані, отримані в ході дослідження, свідчать про доцільність подальшого поглиблення дослідження бурштинової кислоти на різних моделях плацентарної недостатності.

Список використаних джерел:

1. Zarubina, I. V., Lukk, M.V., Shabanov, P. D. (2012). Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothioli succinate-containing antihypoxants. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, (3), 336-339.
2. Q. Ashton Acton (editor) (2013). *Succinic Acids – Advances in Research and application*. ScholarlyEditions.
3. Абрамченко, В. В. (2001). *Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами)*. Санкт-Петербург: ДЕАН.

4. Стефанов О. В. (ред.) (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації*. Київ: Авіцена.
5. *Методичні рекомендації по експериментальному вивченню ембріотоксичної дії лікарських засобів*. (2000). Київ.
6. Губский, Ю. И. (1982). АТФ-азная активность митохондрий печени крыс при остром отравлении тетрахорметаном. *Украинский биохимический журнал*, (1), 46-50.
7. Поздняков, В. С. & Иванов, Н. Г. (1979). Изменение функционального состояния у крыс при воздействии четыреххлористого углерода. *Токсикология новых промышленных химических веществ*, (15), 87-90.