

**ВПЛИВ ТІВОРТІНУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, СТАН ПЛОДІВ
ТА НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
АНТИФОСФОЛІПІДНОМУ СИНДРОМІ**

У результаті досліджень на вагітних мишах лінії Balb/c з антифосфоліпідним синдромом встановлено, що попередник синтезу оксиду азоту тівортін попереджує смертність експериментальних тварин, сприяє відновленню показників системи гемостазу, покращує показники фертильності, ліквідовує дисбаланс у системі прооксиданти/антиоксиданти в плаценті й матці тварин на 18-ту добу вагітності та у легенях новонароджених мишей на тлі нормалізації утворення оксиду азоту в досліджуваних структурах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тівортін, антифосфоліпідний синдром, вагітність, новонароджені.

ВСТУП. Антифосфоліпідний синдром (АФС) належить до найбільш актуальних проблем сучасної медицини, його розглядають як прояв автоімунної тромботичної васкулопатії [1, 2]. Даний синдром пов'язаний з утворенням антитіл до власних фосфоліпідів, які є універсальними компонентами клітинних і субклітинних мембран, зокрема беруть участь у формуванні цитолемі тромбоцитів, еритроцитів, ендотелію судин, клітин нервової тканини тощо [6, 7, 9].

Гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, яка розвивається під впливом антифосфоліпідних антитіл, призводить до тромбоутворення в мікроциркуляторному руслі, розвитку плацентарної недостатності та хронічної гіпоксії плода, що супроводжується невиношуванням вагітності, затримкою структурно-функціонального розвитку легеневої тканини плода з недостатнім дозріванням системи сурфактанта і, як наслідок, виникненням респіраторного дистрес-синдрому новонародженого [3, 4]. З останнім пов'язані 35–48 % випадків перинатальних втрат, незважаючи на всі здобутки сучасного акушерства та перинатології [4].

Як відомо, одним з ендогенних чинників, що ефективно протидіють тромбоутворенню та покращують процеси мікроциркуляції, є оксид азоту (NO) [13]. NO – вазоактивна сполука, яка виробляється в організмі з амінокислоти L-аргініну під впливом ферменту NO-синтази,

синтез та біодоступність в ендотелії якої порушуються при АФС [11].

Метою даної роботи було встановити можливість зменшення ускладнень вагітності та покращання стану плодів і новонароджених при експериментальному антифосфоліпідному синдромі за допомогою попередника синтезу NO L-аргініну.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження виконували на 120 біологічних об'єктах: вагітних самках мишей лінії Balb/c, їх плодах та новонароджених мишенятах. Тварини перебували у віварії з контрольованим температурним режимом, на стандартному раціоні з вільним доступом до їжі та води. Всі маніпуляції з мишами проводили відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [12].

АФС моделювали з використанням кардіоліпіну ("Sigma", США), який вводили внутрішньом'язово 4 рази (30 мкг на одну ін'єкцію, проміжки між ін'єкціями становили 14 днів) (В. Ю. Прокопюк, 2011). Для підвищення ефективності імунної відповіді кардіоліпін вводили в ад'юванті Фрейнда. Модель АФС формувалася через 2 тижні після останньої ін'єкції кардіоліпіну. Піддослідних самок мишей поділили на три групи (по 7 особин у кожній): 1-ша – інтактні тварини; 2-га – тварини з екс-

© К. А. Посохова, С. Р. Сампара, І. Ю. Сак, 2013.

периментальним АФС; 3-тя – тварини, яким після відтворення АФС починали вводити L-аргінін (тівортін, ТОВ “Юрія-Фарм”, 25 мг/кг, внутрішньочеревно, щоденно, протягом 10 днів до запліднення і впродовж вагітності). Через 10 діб після початку прегравідарної терапії попередником синтезу NO злучали самок всіх трьох груп із самцями. Перший день вагітності у самок підтверджували за наявністю білих вагінальних пробок та шляхом мікроскопії вагінальних мазків, забарвлених метиленовим синім [2]. Дослідження проводили на 18-ту добу вагітності й одразу після пологів. Визначали: у вагітних мишей трьох груп – активований частковий тромбластиновий час (АЧТЧ) (на 18-ту добу вагітності) на двоканальному напівавтоматичному коагулографі “HumaclotQuoHuman”; у гомогенатах плаценти та легень новонароджених – активність супероксиддисмутази (СОД) [8], каталази [5], вміст гіпероксидів ліпідів (ГПЛ) та ТБК-активних продуктів (ТБК), МДА. Також досліджували кількість вагітних самок, їх смертність, масу плодів та новонароджених. У гомогенатах плаценти визначали концентрацію нітрит-аніона NO(2)(-) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. У результаті проведених досліджень встановлено, що у вагітних мишей з АФС (на 18-ту добу гестації) відбувається скорочення АЧТЧ на 46 % порівняно з групою вагітних тварин без АФС, що свідчить про підвищену здатність до тромботворення [11]. У групі тварин, яким попередньо вводили L-тівортін, даний показник нормалізувався. У контрольній групі завагітніло 50 %

мишей, серед тварин з АФС – 42 %, а серед мишей, яким попередньо вводили L-тівортін, – 85 % особин. Смертність серед вагітних самок було відмічено лише у групі тварин з контрольною патологією (28 %).

Середня маса плодів на 18-ту добу вагітності у самок з АФС була на 15 % нижчою, ніж плодів від самок контрольної групи. Маса плодів у самок, яким вводили L-тівортін, була на 23 % вищою від показників групи тварин з АФС і достовірно не відрізнялась від контрольної групи ($p=0,01$), що свідчить про нормалізацію даного показника. Маса новонароджених у самок 3-ї групи була на 17 % більшою порівняно з контрольною патологією.

При дослідженні показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у гомогенатах легень новонароджених мишей лінії Valb/c встановлено, що у новонароджених від мишей з АФС спостерігали підвищення рівня ТБК на 73 %, каталази – на 78 % з одночасним зниженням СОД на 34 % ($p\leq 0,01$). Дані показники нормалізувалися у новонароджених, матері яких отримували прегравідарну терапію L-тівортіном (рис. 1).

У гомогенатах плаценти мишей з АФС зареєстровано підвищення рівня ГПЛ на 36 %, ТБК – на 33 % з одночасним зниженням активності СОД на 46 % порівняно з контролем ($p\leq 0,01$). Вказані зміни супроводжувались зменшенням вмісту стабільного метаболіту NO – NO(2)(-) в гомогенатах плаценти мишей з АФС (на 22 % порівняно з контрольною групою). Дані показники нормалізувалися у мишей, яким попередньо вводили L-тівортін ($p=0,01$) (рис. 2).

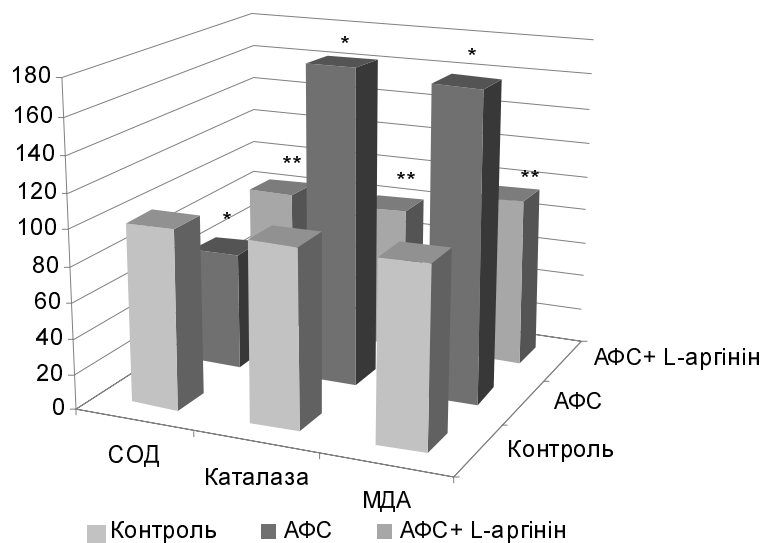


Рис. 1. Зміна показників антиоксидантної системи та пероксидного окиснення ліпідів у легенях новонароджених мишей при АФС та корекції L-аргініном (%).

Примітка. Достовірність різниці відносно: * – контролю, ** – патології.

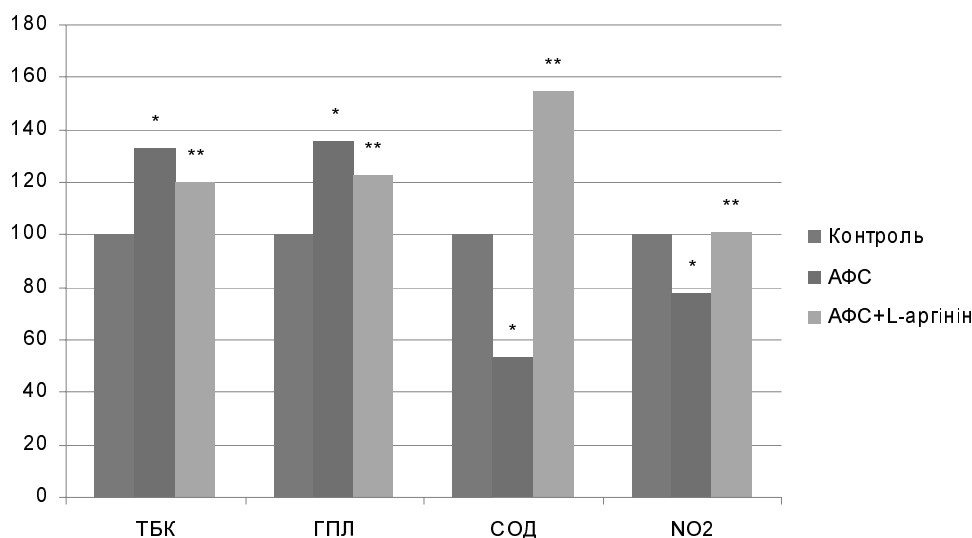


Рис. 2. Зміна показників пероксидного окиснення ліпідів, активності СОД та вмісту NO(2)(-) у гомогенатах плаценти мишей лінії Balb/c.

ВИСНОВКИ. 1. У вагітних мишей з АФС на 18-ту добу гестаційного періоду відбувається скорочення АЧТЧ. Смертність серед вагітних самок було відмічено лише у групі тварин з АФС. Середня маса плодів у самок з АФС менша від маси плодів з групи контролю.

2. У гомогенатах легень новонароджених із групи тварин з АФС відзначають активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів, зростання активності каталази та зниження супероксиддисмутази порівняно з контролем.

3. У гомогенатах плаценти мишей лінії Balb/c з АФС підвищується рівень продуктів

пероксидного окиснення ліпідів, знижуються активність супероксиддисмутази та вміст стабільного метаболіту NO – NO(2)(-) порівняно з контрольною групою.

4. Показник АЧТЧ у групі тварин, яким попередньо вводили L-тівертін, нормалізується, а середня маса плодів у них є вищою, ніж у групі з контрольною патологією.

5. Проведення прегравідарної підготовки та лікування під час вагітності мишей з АФС тівертіном супроводжується нормалізацією вивчених біохімічних показників у гомогенатах плаценти та легень новонароджених мишей лінії Balb/c.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Генік С. М. Антифосфоліпідний синдром як фактор ризику тромбозів / С. М. Генік, С. І. Генік // Серце і судини. – 2009. – № 2. – С. 101–105.
2. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції: методичні рекомендації / [Л. В. Яковлева, Г. В. Зайченко, А. Г. Ципкун та ін.]. – К., 2009. – 61 с.
3. Ижедерова И. Р. Особенности развития гипоксических повреждений внутриутробного плода и новорожденного при антифосфолипидном синдроме / И. Р. Ижедерова, Л. Н. Иванов, Т. Н. Охотина // Мед. альманах. – 2010. – № 4. – С. 105–108.
4. Кириченко Ю. А. Застосування амніоінфузії для профілактики респіраторного дистрес-синдрому при недоношеній вагітності, ускладненій передчасним виліттям навколоплідних вод / Ю. А. Кириченко //

- Актуал. пробл. медицины и биологии. – 2002. – № 1. – С. 235–242.
5. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
6. Насонов Е. Л. Современные подходы к профилактике и лечению антифосфолипидного синдрома / Е. Л. Насонов // Тер. арх. – 2003. – № 5. – С. 83–88.
7. Суханова Г. А. Антифосфоліпідний синдром: клініка, діагностика та лікування / Г. А. Суханова, С. А. Васильєв, В. Л. Виноградов // Лаб. діагностика. – 2006. – № 3. – С. 64–70.
8. Чевари С. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба,

Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

9. Яворская В. А. Антифосфолипидный синдром / В. А. Яворская // Междунар. мед. журн. – 2003. – 9, № 4. – С. 44–47.

10. Analysis of nitrate, nitrite and [15 N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. Davie, J. Golawski [et al.] // Anal. Biochem. – 1982. – 126, № 1. – P. 131–138.

11. Clinical relevance of nitric oxide metabolites and nitrate stress in thrombotic primary antiphospholipid syndrome / P. R. Ames, J. R. Batuca, A. Ciampa [et al.] // J. Rheumatol. – 2010. – 37, № 12. – P. 2523–2530.

12. European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – № 123. – 52 p.

13. Gross S. Nitric oxide: pathophysiological mechanism / S. Gross, M. Wolin // Annu. Rev. Physiol. – 1995. – 57. – P. 737–769.

14. Kamal A. H. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults / A. H. Kamal, A. Teffery, R. K. Pruthi // Mayo Clin Proc. – 2007. – Jul. 82 (7). – P. 864–873.

Е. А. Посохова, С. Р. Сампара, И. Ю. Сак

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ВЛИЯНИЕ ТИВОРТИНА НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, СОСТОЯНИЕ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Резюме

В результате исследований на беременных мышах линии Balb/c с антифосфолипидным синдромом установлено, что предшественник синтеза оксида азота тивортин предупреждает смертность экспериментальных животных, способствует восстановлению показателей системы гемостаза, улучшает показатели фертильности, ликвидирует дисбаланс в системе прооксиданты/антиоксиданты в плаценте и матке животных на 18-е сутки беременности и в легких новорожденных мышей на фоне нормализации образования оксида азота в исследуемых структурах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тивортин, антифосфолипидный синдром, беременность, новорожденные.

K. A. Posokhova, S. R. Sampara, I. Y. Sak

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

EFFECT OF TIVORTIN ON PREGNANCY, FETUSES AND NEWBORNS IN EXPERIMENTAL ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Summary

It was shown in experiments on pregnant mice line Balb/c with antiphospholipid syndrome that the precursor of nitric oxide synthesis Tivortin prevents mortality of experimental animals, renews of hemostatic system parameters, improves the fertility, eliminates imbalance in prooxidant/antioxidant system in the placenta and uterus of animals on 18th day of pregnancy and in the lungs of newborns. These changes are accompanied with the normalization of nitric oxide synthesis.

KEY WORDS: tivortin, antiphospholipid syndrome, pregnancy, newborns, nitric oxide.

Отримано 01.10.13

Адреса для листування: С. Р. Сампара, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.