



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35303 (13) U

(51) МПК (2006)

G09B 23/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПЛАЦЕНТИ

1

2

(21) u200804823

(22) 14.04.2008

(24) 10.09.2008

(46) 10.09.2008, Бюл.№ 17, 2008 р.

(72) СЕРГІЄНКО ЛОРІАНА ЮРІЇВНА, UA, КАРТА-
ВЦЕВА ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA, ПЕРЕЦЬ
ОЛЕНА ВІКТОРІВНА, UA, ЧЕРЕВКО ГАННА МИ-
КОЛАЇВНА, UA, БОНДАРЕНКО ТЕТЯНА ВІКТОРІ-
ВНА, UA(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРО-
БЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИ-
ЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇ-
НИ" (ДУ ІПЕП), UA(57) Спосіб моделювання функціональної недо-
статності плаценти шляхом підвищення рівня
стрес-гормонів в організмі вагітної, який **відрізня-**
ється тим, що вагітну самицю піддають дії соціа-
льно-емоційного стресу з другого по восьмий та з
чотирнадцятого по дев'ятнадцятий дні вагітності.

Корисна модель відноситься до експеримен-
тальної медицини і може бути використана при
вивченні впливу порушень у бар'єрно-захисній
функції плаценти на внутрішньоутробний розвиток
плода, його виношування та народження, на етіо-
патогенез гестаційно обумовлених неспадкових
патологій функціональних систем нащадків. Дана
модель може застосовуватися для встановлення
ефективності та доцільності вживання того чи ін-
шого лікарського засобу, спрямованого на запобі-
гання розвитку фетоплацентарної дисфункції, та
розробки методів первинної профілактики її наслідків для нащадків.

Оскільки на теперішній час вважається, що до
30% перинатальної смертності дітей пов'язано з
розвитком фетоплацентарної недостатності у вагі-
тних, ця проблема є надзвичайно важливою для
сучасної акушерської практики [1-3]. Разом з цим
сьогодні безперечно доведено, що порушення
функцій плаценти впродовж вагітності мають не
тільки тяжкі наслідки для розвитку, народження та
життєздатності плода, а й обумовлюють пролонго-
вані зміни в його нейроендокринній системі, що
призводить до появи численних патологій на різ-
них етапах післянатального життя дитини. До та-
ких пренатальнодетермінованих захворювань від-
носять кардіоваскулярні хвороби, гіпертензію,
ожиріння, цукровий діабет 2 типу, шизофренію,
депресію, рак молочної залози, полікістоз яєчників,
ураження кісткової тканини [4-6]. Таким чином,
проблема фетоплацентарної недостатності безпо-
середньо пов'язана з питанням про здоров'я май-
бутніх поколінь.

Одним із ключових механізмів виникнення чи-
слених змін в організмі нащадків внаслідок фето-
плацентарної недостатності є глюкокортикоїдінду-
коване перепрограмування гіпоталамо-
гіпофізарно-адреналової вісі плода [7, 8], обумов-
лене зниженням бар'єрно-захисної функції плаце-
нти та надлишковим надходженням в організм
плода від матері таких активних кортикостероїдів,
як кортизол, кортикостерон або їх штучний аналог
- дексаметазон [9, 10]. Вказані гормони синтезу-
ються у великій кількості в надниркових залозах
вагітної при будь-якій стрес-ситуації або можуть
бути уведеними до її організму з терапевтичною
метою [11, 12].

Стрес потужної сили та тривалої дії призво-
дить до виникнення функціональної недостатності
ферментних систем плаценти (зокрема, 11 β -
гідроксистероїд дегідрогенази), що дезактивують
глюкокортикоїди матері, і через це плід піддається
надлишковій обробці цими гормонами [13].

Морфо-функціональна недостатність плацен-
ти може бути наслідком вад у харчуванні вагітної,
нестачі кисню в її тканинах при порушеннях гемо-
динаміки, різноманітних токсичних впливів, в тому
числі і лікарських засобів, зрушень в системі гіпо-
таламо-гіпофізарно-статевих гормонів, що підтри-
мують вагітність, та інш. Тому відомі способи мо-
делювання плацентарної недостатності базуються
саме на експериментальному відтворенні вказаних
ситуацій [14].

Методи моделювання, засновані на застосу-
ванні речовин - інгібіторів 11 β -гідроксистероїд де-
гідрогенази, наприклад - карбенексолону [15], по-

(13) U

(11) 35303

(19) UA

требують наявності у розпорядженні експериментатора доволі рідкісного реактиву, застосування якого у найбільш поширених експериментальних тварин, якими є щури, досконально не відпрацьовано.

Деякі дослідники для досягнення змін у системі «мати-плід» моделювали підвищення рівня стрес-гормонів в організмі вагітної шляхом введення екзогенних аналогів. Так, кортикостерон вводили безпосередньо в кровоносну систему матері вівці шляхом оперативного втручання [16]. Відтворення такої моделі обмежується використанням овець як експериментальних тварин та потребує певних навичок у експериментаторів.

Відомий спосіб моделювання при якому щурям перед заплідненням внутрішньочеревинно вводять адреналін; про зміну стрес-реактивності у нащадків свідчить гіперпроліферація адренкортикотропоцитів у гіпофізах останніх [17]. Але ці моделі відтворюють надлишкове попадання в жіночий організм під час або до вагітності екзогенного гормону, що само по собі є достатньо штучною ситуацією. При цьому лишається невизначеним, чи мають місце функціональні порушення з боку плаценти і чи формується таким чином стан так званої фетоплацентарної недостатності, наслідком якої, як було вказано вище, є цілий комплекс метаболічних порушень, що складають патогенетичну основу широкого переліку хвороб нащадків у дорослому віці.

Задача корисної моделі полягає в створенні наближеної до реальних життєвих обставин патогенетичної моделі функціональної недостатності дезактивуючої функції плаценти по відношенню до високої концентрації стрес-гормонів, а саме глюкокортикоїдів, впродовж вагітності.

Поставлена задача вирішується тим, що для моделювання функціональної недостатності пла-

центи шляхом підвищення рівня стрес-гормонів, вагітну самицю піддають дії соціально-емоційного стресу з 2-го по 8-й та з 14-го по 19-й дні вагітності.

Технічний результат - розширення арсеналу експериментальних моделей фетоплацентарної недостатності для відтворення та оцінки «чистих» ефектів впливу надлишку глюкокортикоїдів на фетоплацентарний комплекс, функціональні системи плода та наслідки для функціональних систем дитини на етапах її післянатального життя.

Відібрані для експерименту молоді репродуктивнозрілі самиці спаровуються зі статевими активними самцями за відомою методикою [18]. При цьому першим днем вагітності вважають той, коли у вагінальному мазку знаходять сперматозоїди. Вагітну самицю піддають дії соціально-емоційного стресу, для чого її поміщають кожного дня на 12 годин світлової частини доби до клітки, де знаходяться 20-25 статевозрілих невагітних самиць. Решту часу вагітна самиця перебуває в окремій клітці для відпочинку. Таке «занурення» у незнайомий соціум проводять двічі - з 2-го по 8-й день вагітності, а потім з 14-го по 19-й день вагітності. Склад оточення при цьому кожного разу змінюють. Щурята народжуються природним шляхом та в подальшому утримуються в рекомендованих для цих тварин умовах і можуть бути використані для вивчення особливостей функціонування їх нейроендокринної та інших систем на різних етапах післянатального онтогенезу.

Підтвердженням наявності фетоплацентарної недостатності у вагітних самиць є результати, отримані нами на великій кількості тварин - 275 вагітних самиць щурів популяції Вістар та 2230 їх новонароджених (3-5 день життя) нащадків обох статей.

Отримані дані наведені у таблиці.

Таблиця

Рівень кортикостерону в плазмі крові та показники розвитку плацент і плодів у інтактних та стресованих самиць

| Показник | Група тварин | |
|---|------------------------|--------------------------|
| | Інтактні самиці, n=127 | Стресовані самиці, n=148 |
| Кортикостерон в плазмі крові самиць, нмоль/л | 396,82±27,01 | 582,18±18,80 |
| Кортикостерон в плазмі крові новонароджених щурів (3-5 доба), нмоль/л | 200,26±29,90 | 513,10±21,73 |
| Маса плодів, г | 2,47±0,05 | 2,17±0,02 |
| Краніо-каудальний розмір плодів, см | 3,00±0,02 | 2,92±0,01 |
| Маса плацент, мг | 476,3±12,4 | 538,6±24,6 |
| Плацентарно-плодовий коефіцієнт | 0,152±0,005 | 0,247±0,010 |

Саме зниження маси та зменшення розміру плодів, збільшення маси плацент і, таким чином, виразне зростання плацентарно-плодного коефіцієнту є переконливим доказом розвитку фетоплацентарної недостатності у вагітних самиць внаслідок пренатального стресу. В той же час, виразне підвищення рівня кортикостерону в плазмі крові новонароджених нащадків стресованих матерів вказує на надлишкову внутрішньоутробну обробку глюкокортикоїдами тканин плодів, що, як показано

багатьма дослідниками [4-6], є причиною розвитку в таких нащадків цілої низки патологій у післянатальному житті.

Відтворення соціально-емоційного стресу у вагітних самиць щурів за запропонованою методикою призводить до появи вказаних ознак фетоплацентарної недостатності в 93 % вагітних самиць та в 87 % новонароджених нащадків.

Спосіб достатньо простий, може бути відтворений у будь-якій науково-дослідній установі, де

проводиться вивчення всіх аспектів наслідків фетоплацентарної недостатності, їх профілактики та лікування.

Джерела інформації:

1. Фетоплацентарная недостаточность: Метод, рекомендации / Луганский государственный медицинский институт; Сост.: С.С.Лубяная, И.В.Чибисова. -Луганск, 2001.-31с.
2. Степановская Г.К. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии / Г.К.Степановская, Б.М.Венцовская, Г.Д.Гордеева. - К.: Здоров'я, 2000. - 669с.
3. Паращук Ю.С. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности / Ю.С.Паращук, О.В.Грищенко. - Харьков: Торнадо, 2002.-116с.
4. Barker D.J.P. In utero programming of chronic disease // Clin. Science. -1998.-Vol.95.-P.115-128.
5. Seckl J.R. Glucocorticoid programming of the fetus: adult phenotypes and molecular mechanisms // Molec. Cell. Endocrinol. - 2001. - Vol. 185, №1-2. - P.61-71.
6. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life / D J.P.Barker, A.R.Bull, C.Osmond, S.J.Simmonds // Br.Med.J. - 1990. - Vol. 301. - P.259-262.
7. dark P.M. Programming of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis origins of adult disease hypothesis //European Journal of Pediatrics. -1998. - Vol. 157. - P. 7-10.
8. Bertram C. E. Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids / C. E. Bertram, M. A. Hanson // Reproduction. - 2002. - P.459-467.
9. Dysfunction of the placental glucocorticoid barrier: a link between the fetal environmental and adult hypertension / C.R.W. Edwards,

R.Benedictsson, R.Lindsay, J.R.Seckl//Lancet. - 1993. -Vol.341. -P.355-357.

10. Programming effects of short prenatal exposure to dexamethasone in sheep / M.Dodic, T.Abonantoun, A. O'Connor et al. // Hypertension. - 2002. - Vol. 40. -P.729-734.
11. Welberg L.G.M. Prenatal stress glucocorticoids and programming of the brain / L.G.M.Welberg, J.R.Seckl // J.Neuroendocrinol. - 2001. - Vol. 13. - P.113-128.
12. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal dysplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency / A.Mercado, R.Wilson, K.Cheng et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. -1995. - Vol. 80. - P.2014-2020.
13. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring / R.S.Lindsay, R.M.Lindsay, C.R.Edward, J.R.Seckl // Hypertension. - 1996. - Vol. 27. - P.1200-1204.
14. Vehaskari V.M. Prenatal Programming of hypertension: Lessons from experimental Models / V. M. Vehaskari, L. Woods // J. Am. Soc. Nephrol. - 2005. -Vol. 16.-P. 2545-2556.
15. Bertram C.E. Animal models and programming of the metabolic syndrome / C.E.Bertram, M.A.Hanson//British Medical. Bulletin. - 2001. -Vol. 60. -P.103-121.
16. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension / R.Benedictsson, R.Lindsay, J. Noble et al. //Lancet. -1993. -Vol. 341. -P.339-341.
17. Мозговая Т.П. Гистологический анализ эпифиза и гипофиза мозга родителей и потомков при моделировании стресса / Т.П.Мозговая, Г.И.Губина-Вакулик, Г.В.Горбач // Врачебная практика. - 2007. - №4. -С.95-98.
18. Киршенблат Я.Д. Практикум по эндокринологии. - М.: Высшая школа, 1969. - 256с.