

АНТИЕСТРОГЕННА АКТИВНІСТЬ ФІТОПРЕПАРАТУ ТАЗАЛОК™: РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

О.Г. РЕЗНИКОВ

д.мед.н., професор,
академік НАМН України,
член-кореспондент НАН України,
завідувач відділу ендокринології
репродукції та адаптації
Інституту ендокринології та
обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка
НАМН України

Л.В. ТАРАСЕНКО

провідний науковий
співробітник Інституту
ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України

П.В. СІНИЦІН

провідний науковий
співробітник Інституту
ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка
НАМН України

Л.І. ПОЛЯКОВА

науковий співробітник
Інституту ендокринології та
обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка
НАМН України

А.А. ЛИМАРЕВА

Інститут ендокринології та
обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка
НАМН України

Т.Ю. БОБРОВА

Інститут ендокринології та
обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка
НАМН України

Незважаючи на поліетіологічність природи проліферативних процесів у жіночому організмі, результати багатьох клінічних досліджень свідчать про те, що головним порушенням при цих захворюваннях є гормональний дисбаланс, що супроводжується гіперестрогенією. Але провідна роль у розвитку дисгормональних гіперпроліферативних доброякісних новоутворень матки, молочних залоз, яєчників та гіперплазії ендометрія належить не стільки абсолютному збільшенню рівня естрогенів у крові, скільки відносній гіперестрогенії на фоні дефіциту прогестерону та підвищення рівня андрогенів. Так, навіть при гіперпролактинемії, яка є важливою ланкою патогенезу дисгормональних порушень, спостерігається збільшення кількості естрогенних рецепторів, що за механізмом зворотного зв'язку призводить до збільшення кількості естрогенів. Крім того, надлишок андрогенів у жіночому організмі активує процес їх перетворення на естрадіол та естрон під впливом ароматази та підвищує ризик проліферації гормон-чутливих тканин.

У гінекологічній практиці використовується велика кількість лікарських засобів для корекції гормонального стану та лікування дисгормональних гіперпроліферативних захворювань, але антиестрогенні препарати (тамоксифен, тореміфен) рідко використовуються для корекції дисгормональних порушень і переважно застосовуються для лікування злоякісних естрогензалежних пухлин. Хімічно-синтезовані антиестрогени проявляють високу ефективність, однак побічні ефекти та протипоказання не дають можливості широко використовувати їх для лікування інших ендокринно-гінекологічних захворювань.

Незважаючи на успіхи у створенні синтетичних лікарських засобів, у світовій медичній практиці застосовується близько 30% лікарських препаратів рослинного походження, які останнім часом привертають все більшу увагу фахівців. Це зумовлено перш за все тим, що фітохімічні препарати, які містять біологічно активні речовини, краще переносяться хворими, майже не викликають побічних явищ і мають меншу токсичність у порівнянні з синтетичними лікарськими засобами. Низька токсичність переважної більшості лікарських рослин дозволяє призначати їх тривалими курсами також для протирецидивного або реабілітаційного лікування. У фітотерапевтичній практиці здебільшого використовуються збори та галенові препарати на їх основі. Це дозволяє досягти максимальної

виразності основних лікувальних ефектів рослин, доповнює їх іншими корисними видами фармакологічної активності завдяки одночасному м'якому і безпечному впливу на системи організму, які задіяні в патологічному процесі. Оптимально було б знайти природні антиестрогенні біологічно активні сполуки, використання яких сприяло б нівелюванню синдрому гіперестрогенії та нормалізації гормонального балансу з високим показником безпеки для організму жінки.

Пошуки такого рослинного препарату привели нас до одного з таких комплексних лікарських засобів рослинного походження, як фітопрепарат Тазалок™ (ТОВ «Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА»), що представляє собою фітокомпозицію з лікарських рослин з високою лікувальною, профілактичною та біологічною активністю. Показаннями для застосування цього препарату є дисгормональні захворювання, такі як передменструальний синдром, дисменорея, фіброзно-кістозна мастопатія, гіперплазія ендометрію, фіброміома матки, полікістоз яєчників. Останнім часом з'явилася низка публікацій, присвячених застосуванню препарату Тазалок™ при лікуванні гіперпроліферативних захворювань репродуктивної системи жінки, таких як фіброзно-кістозна мастопатія, проста гіперплазія ендометрія, а також синдрому дисменореї, передменструального синдрому [1-3]. Лікувальний ефект препарату проявився не тільки у зниженні больових відчуттів, вегетативних реакцій та затримки рідини в організмі, але й у чіткій тенденції до підвищення рівня прогестерону в крові, нормалізації естроген-прогестеронової рівноваги, що дозволило авторам рекомендувати його для лікування відносної або абсолютної гіперестрогенії.

До складу препарату входять трава підмаренника справжнього і льонка звичайного, квітки календули, корені лабазника шестилопатевого, петрушки кучерявої та селери. Діючі речовини цих рослин містяться у водно-спиртовому екстракті препарату. Вони мають різноманітні фармакодинамічні властивості – протизапальні, анагетичні, сечогінні, спазмолітичні тощо.

Хіміко-фармацевтичний аналіз основних діючих речовин у препараті Тазалок™ довів наявність у його складі терпеноїдів (петрушка, селера), тритерпеноїдів (календула), флавоноїдів (лабазник, петрушка, льонок, селера), іридоїдів (підмаренник), алкалоїдів (льонок), фітостеролів (льонок, селера, петрушка). Загалом вміст поліфенолів у складі екстрактивних речовин Тазалоку™ становить близько 12%, полісахаридів – близько 14%. На особливу увагу заслуговують

ТАБЛИЦЯ 1

Група тварин	Стадії циклу, %			
	Метаеструс	Діеструс	Проеструс	Еструс
Контроль, інтактні	30,0	21,7	23,3	25,0
Контроль, розчинники	25,8	29,2	13,3	31,7
Фолікулін, 7,5 мкг/тварину	30,8	24,2	0	45,0
Фолікулін, 10 мкг/тварину	6,7	6,7	3,3	83,3
Фолікулін, 7,5 мкг/тварину + Тазалок™	34,3	24,3	5,7	35,7
Фолікулін, 10 мкг/тварину + Тазалок™	21,7	23,3	6,7	48,3

ТАБЛИЦЯ 1.
ФАЗОВА СТРУКТУРА
ЕСТРАЛЬНИХ ЦИКЛІВ
ЕСТРОГЕНІЗОВАНИХ
САМИЦЬ ЩУРІВ,
ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ТАЗАЛОК™

такі компоненти препарату, як лабазник, льонок, петрушка і селера, які завдяки високому вмісту флавоноїдів, терпеноїдів та фітостеролів виявляють гормоноподібну активність, зокрема, естрогенну дію [4, 5].

Відомо, що слабка естрогенна активність речовини може супроводжуватись антиестрогенною дією через здатність конкурентно зв'язуватися зі специфічними рецепторними білками – клітинними рецепторами естрогенів. За приклад може правити відомий лікарський засіб кломіфен. Ці міркування дали змогу припустити, що препарат Тазалок™ може також виявляти антиестрогенну дію.

Попередній досвід застосування у народній медицині фіторечовин, що входять до складу препарату Тазалок™, засвідчив їх позитивну дію при доброякісних гіперпроліферативних процесах у матці та молочних залозах. Однак науково обґрунтованих доказів цьому явищу досі не існувало. Тому виникла необхідність перевірити в експерименті припущення щодо антиестрогенних властивостей фітокомплексу Тазалок™.

При проведенні експерименту на щурах ми керувалися припущенням, що антиестрогенні властивості препарату можуть проявитися за умов надмірної естрогенізації організму, спричиненої екзогенним естрогенним препаратом. Найбільш очевидним проявом естрогенізації у гризунів є порушення статевої циклічності за типом постійної тічки, тобто персистентного еструсу (лат. oestrus). Отже, за наявності можливої антиестрогенної активності препарату, що вивчається, постійна тічка може припинитися і нормальний тип естрального циклу може відновитися. Також було доцільним вивчити особливості морфологічної будови матки як естроген-чутливого органу та провести морфометричне дослідження товщини ендометрія.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для створення моделі естрогенізації використовували препарат Фолікулін-Біофарма, олійний розчин для ін'єкцій 0,1% (ЗАТ «Біофарма»). Загальні дози діючої речовини естрогену на курс введення становили 7,5 мкг або 10 мкг на тварину.

Дослідження проводили в осінній період на статевозрілих самицях щурів породи Вістар з масою тіла 150-200 г. Протягом двох тижнів перед початком експерименту здійснювали дослідження статевої циклічності самиць щурів [6]. На підставі щоденного цитологічного вивчення вагінальних мазків протягом періоду спостереження відбирали тварин з регулярними 4-5-денними естральними циклами.

Відібрані самиці з регулярними естральними циклами були розділені на шість груп по шість тварин у кожній:

- перша – інтактні тварини;
- друга – самиці, які отримували розчинники, тобто водно-спиртову суміш перорально і оливкову олію внутрішньом'язово;

• третя – самиці, яким вводили внутрішньом'язово олійний розчин Фолікуліну-Біофарма в сумарній дозі 7,5 мкг;

• четверта – самиці, яким вводили внутрішньом'язово олійний розчин Фолікуліну-Біофарма в сумарній дозі 10 мкг;

• п'ята – самиці, які отримували внутрішньом'язово олійний розчин Фолікуліну-Біофарма в сумарній дозі 7,5 мкг і перорально водно-спиртовий розчин Тазалоку™;

• шоста – самиці, які отримували внутрішньом'язово олійний розчин Фолікуліну-Біофарма в сумарній дозі 10 мкг і перорально водно-спиртовий розчин Тазалоку™.

Препарати застосовували щоденно зранку протягом 10 діб. Досліджувані препарати вводили перорально за допомогою сталевого шлункового зонда. Розчин Фолікуліну вводили в м'яз стегна.

Для сумарної дози 7,5 мкг добові дози естрогену становили 0,75 мкг/тварину, а для сумарної дози 10 мкг – 1 мкг/тварину. Перед початком введення 0,1-відсотковий олійний розчин препарату розводили носієм (оливковою олією) для отримання розчинів, що містили відповідну добову дозу в об'ємі 40 мкл. Розчинник вводили внутрішньом'язово в об'ємі 40 мкл.

Досліджуваний препарат Тазалок™ (у 40-відсотковому спиртовому розчині) розводили для зручності введення в 2,85 рази охолодженою кип'яченою водою (10,5-відсотковий розчин етилового спирту) і вводили перорально в добовій дозі 0,6 мл/100 г маси тіла.

Щоденно упродовж 10 діб проводили цитологічне вивчення вагінальних мазків тварин усіх досліджуваних груп.

Наступного дня після останнього введення препаратів тварин зважували, знеживлювали гільйотинуванням під легким ефірним рауш-наркозом, вилучали матку і яєчники, відпрепарували їх від прилеглих сполучної і жирової тканин і зважували після видалення рідини з порожнини матки. Фрагменти, вилучені зі середньої частини маткового рогу, фіксували в рідині Буена для подальшого гістологічного і морфометричного дослідження.

Статистичну обробку даних щодо маси матки і яєчників проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні $p \leq 0,05$.

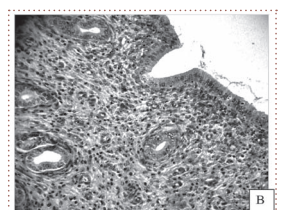
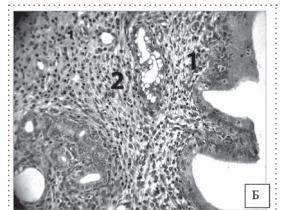
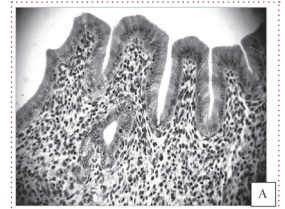


РИСУНОК.
ГІСТОЛОГІЧНА БУДОВА МАТКИ
ЩУРІВ У СТАДІЇ
ПРОЕСТРУС/ЕСТРУС
(забарвлення гематоксилін-
еозином, збільшення x 40)
А – інтактні тварини
Б – естрогенізовані тварини
(еструс, 10 мкг/тварину):
1 – мітози епітеліальних клітин
2 – надмірна вакуолізація
епітелію
В – естрогенізовані тварини
(+ Тазалок™)

ТАБЛИЦЯ 2

Група тварин (n = 6)	Маса органу	
	Матка	Яєчники
Контроль, інтактні	213,0 ± 22,3	43,7 ± 2,3
Контроль, розчинники	266,6 ± 42,1	41,6 ± 8,5
Фолікулін, 7,5 мкг/тварину	224,0 ± 18,5	47,8 ± 4,0
Фолікулін, 10 мкг/тварину	244,0 ± 3,9	46,9 ± 2,4
Фолікулін, 7,5 мкг/тварину + Тазалок™	253,8 ± 15,2	44,8 ± 2,1
Фолікулін, 10 мкг/тварину + Тазалок™	273,1 ± 18,2	38,8 ± 2,1

ТАБЛИЦЯ 2.
ВІДНОСНА МАСА МАТКИ
ТА ЯЄЧНИКІВ СТАТЕВОЗРІЛИХ
ЕСТРОГЕНІЗОВАНИХ
САМИЦЬ ЩУРІВ,
ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ТАЗАЛОК™
(M ± m, мг/100 г МАСИ ТІЛА)

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Цитологічне дослідження вагінальних мазків піддослідних самиць (табл. 1) показало, що введення фолікуліну в дозі діючої речовини 7,5 мкг/тварину не спричинило розвитку у них постійної тічки, а тривалість фаз спокою (метаеструс + діеструс) і проліферативної фази (еструс) залишалась практично такою ж, як у контрольних тварин. Звертає на себе увагу відсутність фази проеструсу в естрогенізованих тварин цієї групи з одночасним подовженням тривалості фази еструсу, що може свідчити про деякі порушення регуляції естрального циклу. Натомість під впливом Тазалоку™ в естрогенізованих тварин відновлювалася фаза проеструсу, тобто застосування Тазалоку™ на фоні введення естрогену не викликало суттєвих змін статевої циклічності у самиць.

ТАБЛИЦЯ 3

Група тварин	Товщина ендометрія
Контроль, інтактні	461,5 ± 43,1
Фолікулін, 10 мкг/тварину	465,9 ± 30,2
Фолікулін, 10 мкг/тварину + Тазалок™	440,1 ± 37,7

ТАБЛИЦЯ 3.
ТОВЩИНА ЕНДОМЕТРІЯ МАТКИ
В СТАДІЇ ПРОЕСТРУСУ/ЕСТРУСУ
У ЕСТРОГЕНІЗОВАНИХ САМИЦЬ
ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ
ТАЗАЛОК™ (M ± m, мкм)

Підвищення дози естрогену до 10 мкг/тварину викликало в усіх тварин ановуляцію, яку діагностували за появою персистентного еструсу на 2-3-й день від початку введення препарату. За умов введення фітопрепарату на фоні естрогенізації персистентний еструс у самиць не розвивався, тобто Тазалок™ спричиняв помітний антагоністичний ефект щодо впливу екзогенного естрогену на вагінальний епітелій і статеву циклічність. Фазова структура естральних циклів, яку розраховували на весь період спостережень, хоча дещо і відрізнялася від такої в інтактних тварин, все ж наближалась до нормальної, що підтверджує антиестрогенну дію препарату.

Наші спостереження узгоджуються з даними Н.О. Карпенко та співавт. [7] про мінімізацію дії стресу щодо тривалості і фазової структури естральних циклів у самиць щурів під впливом Тазалоку™. Автори також зазначили, що у стресованих самиць не розвивається гіперестрогенемія та зростає концентрація прогестерону в крові.

Аналіз препаратів матки самиць щурів, які на момент забою знаходились у стадії проеструсу/еструсу, показав, що у інтактних тварин порожнина матки вистелена високим циліндричним епітелієм, клітини якого мали ознаки високої секреторної активності

(рис., А). Ознак мітотичної активності епітеліальних клітин не виявлено. Маткові трубчасті залози на зрізах часто мали вигляд грон через звивисту форму внаслідок значної їх довжини.

У тварин, які отримували фолікулін, в стадії проеструсу/еструсу нерідко спостерігалася мітотична активність в клітинах маткового епітелію (рис., Б) та в епітелії маткових залоз, що свідчить про стимуляцію естроном проліферативних процесів. Зрідка зустрічалися розширення порожнини маткових залоз, посилення вакуолізації епітелію, що свідчить про підвищену секреторну активність їх клітин, індуковану естроном.

Натомість у естрогенізованих тварин, які отримували Тазалок™, в стадії проеструсу/еструсу помірно знижувалася мітотична активність в клітинах маткового епітелію, висота якого нерідко була нижчою, ніж у інтактних щурів. Маткові залози були коротшими, мали набухлі гіпохромні ядра (рис., В).

Дані про відносну масу матки та яєчників піддослідних тварин наведені в таблиці 2. Досліджуваний препарат не спричинив змін відносної маси яєчників на фоні введення естрогену. Відносна маса матки дещо зростала (проте не вірогідно) у порівнянні з інтактним контролем в усіх піддослідних групах. Слід відзначити лише наявність тенденції до збільшення відносної маси матки у тварин шостої групи порівняно з інтактними самицями (0,05 ≤ p < 0,1).

Звертає на себе увагу відсутність виразного утеротропного ефекту щодо маси матки після введення естрогену в обох курсових дозах (7,5 та 10 мкг). Можливо, це є наслідком гальмування надлишком циркулюючих естрогенів центральних механізмів зворотного зв'язку і, отже, секретії власних оваріальних естрогенів – естрадіолу та естрогену.

У морфометричних дослідженнях товщини ендометрія (табл. 3) не виявлено вірогідних змін цього показника, що в цілому узгоджується з даними гравіметрії матки.

Таким чином, застосування комплексного фітопрепарату Тазалок™ сприяло відновленню статевої циклічності і гістологічної будови матки у піддослідних самиць щурів, порушеної надмірним рівнем екзогенного естрогену.

ВИСНОВКИ

Отже, фітотерапевтичному комплексу Тазалок™ властива антиестрогенна активність, яка є більш виразною за умов помірної естрогенізації.

Отримані дані також підтверджують наше припущення щодо наявності антиестрогенної активності у флавоноїдів, що входять до складу Тазалоку™, та можуть пояснити один із механізмів дії фітопрепарату відносно нормалізації естроген-прогестинової рівноваги в організмі жінки.

Список літератури у кількості 7 джерел представлений на сайті www.reproduct-endo.com.ua
Стаття підготовлена з використанням матеріалів публікації авторів у журналі "Фармакологія та лікарська токсикологія", 2011, № 6 (25), с. 30-34.