



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **38579** (13) **U**
(51) МПК (2006)
G09B 23/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ СТАНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПІДВИЩЕННЯМ ВМІСТОМ ЕСТРАДІОЛУ У ОСІБ ЖІНОЧОЇ СТАТІ**

1

(21) u200809602

(22) 22.07.2008

(24) 12.01.2009

(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.

(72) ЗАЙЧЕНКО ГАННА ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
КАРАЧЕНЦЕВ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ЗУПАНЕЦЬ
ІГОР АЛЬБЕРТОВИЧ, UA, ЯКОВЛЄВА ЛАРИСА
ВАСИЛІВНА, UA, БРЕЧКА НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА,
UA, КОРЕНЄВА ЄВГЕНІЯ МИХАЙЛІВНА, UA, СИ-
РОТЕНКО ЛАРИСА АНАТОЛІЇВНА, UA, БОЖКО
ТЕТЯНА СТЕПАНІВНА, UA, ПАВЛЕНКО НАДІЯ
ЯКІВНА, UA, АНДРІЯНЕНКОВ ОЛЕКСІЙ ВІКТО-
РОВИЧ, UA

2

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРО-
БЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИ-
ЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇ-
НИ" (ДУ ІПЕП), UA, НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, UA(57) Спосіб моделювання станів репродуктивної
системи, пов'язаних з підвищенням вмістом естра-
діолу у осіб жіночої статі, що включає використан-
ня негормональних засобів, який **відрізняється**
тим, що статевозрілим самицям щурів вводять D-
глюкозаміну гідрохлорид один раз на добу протя-
гом 30 діб у дозі 150 мг/кг.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фармакології та ендокринології і може бути використана для вивчення наслідків підвищення рівня естрадіолу у сироватці крові.

При дослідженнях щодо диференціювання за-
тримки статевого дозрівання у дівчат,
профілактики гіпоестрогенного остеопорозу,
підготовки жінки до вагітності виникає необхідність
у відтворенні станів репродуктивної системи, що
пов'язані з підвищенням вмістом естрадіолу.

Для моделювання підвищення рівня жіночих
статевих гормонів застосовують препарати, що
містять естрогени або антиандрогени
(спіронолактон, естрон, естрамустін). Однак, за-
стосування цих лікарських засобів може призводи-
ти до маткової кровотечі, депресивних станів, по-
рушень мінерального та гормонального
гомеостазу в організмі [1].

Існує ряд негормональних лікарських засобів,
що призводять до підвищення рівня естрадіолу.
На сьогодні широке застосування знайшов при-
родний засіб - екстракт циміцифугі, який входить
до складу деяких препаратів, а саме «Іноклім»,
«Клімакто-гран» та інш., які підвищують рівень
естрадіолу у жінок [2]. Але його недоліком є
стероїдна будова молекули діючої речовини, це
може негативно впливати на організм та викликати
побічні дії, які властиві похідним андростанового
ряду, провокувати онкогенез.

Крім того, всі сполуки, які застосовуються для
підвищення рівня естрадіолу, є ксеногенними, що
не дозволяє на достатньому патогенетичному рівні
відтворити процеси, які відбуваються в організмі.

Тому зараз актуальним є пошук біологічно ак-
тивних речовин на основі ендогенних метаболітів,
серед яких аміноцукри посідають одне з провідних
місць. Субстратом або стартовою речовиною для
синтезу складових сполучної тканини є аміноцукор
D-глюкозамін. Серед численних фармакологічних
ефектів глюकोзаміну є його здатність впливати на
активність цілого ряду ферментів, активізувати
анаболічні й затримувати катаболічні процеси [3-
5].

Задача корисної моделі - розробка способу
моделювання станів, що пов'язані з підвищенням
вмістом естрадіолу, за допомогою ендогенних
метаболітів.

Поставлена задача вирішується тим, що
статевозрілим самицям вводять D-глюкозаміну
гідрохлорид щоденно протягом 30 діб у дозі
150мг/кг один раз на добу.

Технічний результат - розширення арсеналу
патогенетичних моделей, що відтворюють стани,
пов'язані з підвищенням вмістом естрадіолу.

Для здійснення способу використовували
статевозрілих самиць (180-200г) з нормальним
естральним циклом (4-5 днів), яким D-глюкозаміну
гідрохлорид (Sigma, США), розчинений у

(19) **UA** (11) **38579** (13) **U**

дистильованій воді, вводили перорально один раз на добу протягом 30 діб у дозі (50, 100, 150мг/кг). Така схема застосовувалась відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [6]. Контрольну групу складали інтактні тварини, які отримували розчинник (дистильовану воду) і перебували в аналогічних умовах.

Тварин зважували один раз на тиждень протягом всього терміну введення субстанції. Щурисамиці утримувалися у стандартних умовах виварію Інституту проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського при природному освітленні, на раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, та питному режимі *ad libitum*. Дослідження проводилися відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985) [7].

Рівень статевих гормонів у сироватці периферичної крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних комерційних наборів: "DRG" (США) - для визначення естрадіолу, "Стероид ИФА - тестостерон" - для визначення тестостерону та "Стероид ИФА - прогестерон" фірми "Алкор Био" (Росія). Вимірювання проводили за допомогою імуноферментного аналізатора (Stat Fax 2100).

Отримані дані статистично обробляли параметричними та непараметричними методами з використанням критеріїв Ст'юдента та Вілкоксона-Манна-Уїтні за допомогою програми Statistica 5,0 [8-10].

Було досліджено рівні гормонів, які забезпечують здатність самиці до запліднення та виношування плода: рівень естрадіолу, тестостерону, прогестерону на стадії еструсу у самок щурів (що відповідає фазі овуляції у людини). Дані наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Рівень статевих гормонів у самиць, що отримували D-глюкозамін ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Умови дослідження	n	Естрадіол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Контроль	8	0,32±0,01	5,77±0,85	115,06±12,87
D-глюкозамін, 50 мг/кг	10	0,38±0,02*	4,58±0,57	93,89±4,51
D-глюкозамін, 100 мг/кг	10	0,51±0,09*	5,7±0,99	118,49±6,17
D-глюкозамін, 150 мг/кг	10	0,60±0,08*	3,28±0,45*	130,82±10,32*

* вірогідні зміни відносно контролю ($p < 0,05$)

При аналізі отриманих даних знайдено вірогідне збільшення рівня естрадіолу у піддослідних самок, які отримували різні дози D-глюкозаміну. Рівень тестостерону у самок, що отримували субстанцію у дозі 150мг/кг, зменшувався майже вдвічі, але не змінювався при введенні в інших дозах. Вміст прогестерону вірогідно підвищувався (на 13%) у самок, які отримували D-

глюкозамін у дозі 150мг/кг. Тобто доза 150мг/кг є найбільш прийнятною.

Відомо, що підвищення рівня прогестерону може суттєво впливати на функціональний стан міометрію [11]. Тому нами було проведено дослідження маси органів самиць, які отримували аміноцукор D-глюкозамін. Дані наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Абсолютна маса органів самиць, які отримували аміноцукор D-глюкозамін ($\bar{X} \pm S\bar{x}$)

Умови дослідження	n	Маса тіла, г	Матка, мг	Яєчники, мг	Гіпофіз, мг
Контроль	10	258,0±7,58	559,50±46,00	88,6±5,63	5,30±0,22
D-глюкозамін, 50мг/кг	10	242,50±3,24	463,10±18,94	87,20±5,94	5,10±0,21
D-глюкозамін, 100мг/кг	10	239,50±6,49	501,90±50,86	92,80±7,24	5,20±0,21
D-глюкозамін, 150мг/кг	10	225,4±11,90	464,10±38,64	85,50±3,35	4,70±0,21

Як видно з наведених даних, застосування D-глюкозаміну не викликає негативного впливу на репродуктивні органи та гіпофіз.

Таким чином, тривале введення D-глюкозаміну супроводжується підвищенням рівня статевих гормонів у самиць щурів, що дозволяє моделювати стани, пов'язані з підвищеним вмістом естрадіолу у сироватці крові.

Література:

1. Татарчук Т.Ф., Сольський Я.П. Эндокринная гинекология. - К.: 2003.-Ч. 1.-303с.

2. В.В. Каминский, Новые возможности лечения вегетососудистых проявлений климактерического синдрома у женщин / Каминский В.В., Ещенко Е.Г., Зеленская М.В., Скрипник Т.Л. // Здоровье женщины. - 2006. -Т. 27, №3.-С.47-52.

3. Светлова М.С., Игнатъев В.К. Применение глюкозамина гидрохлорида при лечении больных

остеоартрозом // Терапевтический архив. - №12.- 2005.-С.49-54.

4. Поворознюк В.В. Остеопороз позвоночника: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика и лечение // Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы клиника, диагностика, лечение) / Под ред. Н.Е. Полищука, Н.А. Коржа, В.Я. Фищенко. - К.: Книга плюс, 2001. - С.272-304.

5. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз // Мистецтво лікування. - 2005. - Т. 26, №10. - С.62-69.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - Т. 1. - 528с.

7. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. -2003.-Т. 8, №1.-С.142-145.

8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. - М.: Практика, 1998.-459с.

9. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. - Минск: Вышэйша школа. - 1973.-319с.

10. Гублер Г.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Г.В. Гублер, А.А. Генкин. - Л., 1973.-140с.

11. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. - М.: Практика, 1999. - 1128с.