



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **40738** (13) **U**
(51) МПК
G09B 23/28 (2008.04)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ПРЕНАТАЛЬНО ОБУМОВЛЕНИХ ПАТОСПЕРМІЙ

1

(21) u200812998

(22) 10.11.2008

(24) 27.04.2009

(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.

(72) СИРОТЕНКО ЛАРИСА АНАТОЛІЇВНА, UA,
БОНДАРЕНКО ВОЛОДИМИР ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
UA, КОРЕНЄВА ЄВГЕНІЯ МИХАЙЛІВНА, UA,
БРЕЧКА НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА, UA, МАЛОВА
НАТАЛІЯ ГЕОРГІЇВНА, UA, БОЖКО ТЕТЯНА СТЕ-
ПАНІВНА, UA, ЩЕРБАК ОЛЕНА ВАЛЕНТИНІВНА,

2

UA, ЗАЙЧЕНКО ГАННА ВОЛОДИМИРІВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРО-
БЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИ-
ЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇ-
НИ", UA

(57) Спосіб моделювання пренатально обумовле-
них патоспермій за допомогою екзогенних чинни-
ків, який **відрізняється** тим, що самицям щурів з
15 по 21 день вагітності вводили вінпоцетин один
раз на добу внутрішньоочеревинно у дозі 2 мг/кг.

Корисна модель відноситься до експеримен-
тальної медицини і може бути використана для
відтворення репродуктивних патологій у самиць при розроб-
ці експериментальної терапії пренатально обумо-
влених вад соматостатевого розвитку.

Відомо, що вплив різноманітних чинників у
пренатальному періоді життя дитини призводить
до формування, в подальшому, пренатально обу-
мовлених диспрограмих андропатій та порушен-
ня репродуктивної функції [1]. Це може бути одні-
єю з причин того, що у третини неплодних чоловіків
діагностують ідіопатичну гіпофертильність при
відсутності явних клінічних ознак будь-яких ура-
жень статевих органів та гіпогонадізму [2]. Серед
агресивних факторів, які викликають гіпофертиль-
ність провідне місце займають погіршення екологі-
чної ситуації, підвищена емоційна напруга-стрес
та безконтрольне вживання лікарських засобів [3].

Тому, важливим є вивчення фармацевтичних
препаратів, що впливають на основні ланки у ме-
ханізмі дії гормонів, які самі не маючи андрогенної
дії спроможні викликати імпринтинговий ефект [4,
5].

Як показали наші дослідження до таких засо-
бів можна віднести, зокрема препарати, де діючою
речовиною є вінпоцетин («Кавінтон», «Вінпоце-
тин»), який широко застосовується при порушен-
нях мозкового кровообігу, спазмах судин головного
мозку, атеросклерозі, гіпертонії, енцефалопатіях,
тощо [6]. Цей препарат має властивості інгібітора
фосфодіестерази, та підвищує рівень цАМФ, по-
середника дії гонадотропних гормонів. За умов
накопичення цАМФ, основного месенджера та

медіатора гормональної дії, може бути змінено
рівень ендogenous тестостерону, якщо це буде
проведено у критичний період формування чоло-
вічого організму, то в подальшому можуть виника-
ти проблеми у функціонуванні системи гіпофіз-
статеві залози [7].

Для експериментального вивчення порушень
сперматогенезу використовують різні моделі: мо-
делюючи вплив статевих гормонів (андрогенів та
антиандрогенів, естрогенів) [8], введення кортико-
їдів (дексаметазону та ін.) вагітним самкам або
новонародженим [9], також використовують про-
ведення пренатального стресу щодо формування
патології розвитку соматостатевих порушень [10].
Негативний вплив на наступну репродуктивну фу-
нкцію і статеву поведінку дорослого потомства має
введення канабіноїдів та фенотербіталу, а також
вплив забруднюючих навколишнє середовище
речовин на мати під час вагітності [11]. Однак, ці
експериментальні моделі не є патогенетичними та
не відображають механізму формування диспро-
грамих форм гіпофункції статевих залоз.

Задача корисної моделі - розробка простої у
виконанні, стабільної та патогенетичної моделі
порушення сперматогенезу.

Поставлена задача вирішується тим, що з 15
по 21 день вагітності самицям щурів вводили один
раз на добу внутрішньоочеревинно вінпоцетин у
дозі 2мг/кг.

Технічний результат - розширення арсеналу
експериментальних моделей для вивчення прена-
тально обумовлених патоспермій.

Для здійснення способу були використані вагі-

(19) **UA** (11) **40738** (13) **U**

тні самиці щурів, яким з 15 по 21 день вагітності вводили один раз на добу внутришньочеревинно вінпоцетин у дозі 2мг/кг. Доза була розрахована на підставі терапевтичної дози для людини з урахуванням коефіцієнту видової чутливості для щурів [12]. Після пологів проводили вирівнювання кількості нащадків у вигонах до 7-8 щурят. Контрольну групу складали нащадки чоловічої статі від самиць, що отримували розчинник у об'ємі 0,5мл. Нащадки чоловічої статі відлучалися від матері на 30 добу.

Спостереження за самцями, матері яких отримували вінпоцетин у останню третину вагітності, проводили з першого дня від народження. Загибелі новонароджених щурят відмічено не було, як і не було знайдено суттєвої різниці у масі піддослідних та контрольних тварин, що свідчить про відсутність токсичного ефекту застосованих доз препаратів.

У віці 100 діб нащадків самців декапітували, виділяли сім'яники, вентральну частину передміхурової залози (ВПЗ), сім'яні пухирці (СП), статевий

член (СЧ) та вимірювали їх показники.

Репродуктивну функцію самців оцінювали шляхом дослідження показників рухливості, кількості та морфології сперматозоїдів, які вимивали з епідидимісів за класичною методикою [12]. Рівень гормонів у сироватці периферичної крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних комерційних наборів "Стероид ИФА - тестостерон" фірми "Алкор Био" (Росія) - для визначення тестостерону.

Отримані дані статистично оброблені параметричними та непараметричними методами з використанням критеріїв Ст'юдента та Вілкоксона-Манна-Уїтні [13].

При дослідженні андрогензалежних органів у 100-денних щурів, що отримували розчинник у пренатальному періоді, відмічена відсутність суттєвих змін, в порівнянні з контролем.

У дорослих самців щурів, матері яких отримували вінпоцетин, було відмічено вірогідне зменшення маси тіла порівняно з контрольними тваринами (табл.1).

Таблиця 1

Маса тіла та андрогензалежних органів у інтактних тварин, та щурів, що отримували вінпоцетин у пренатальний період ($\bar{X} \pm Sx$), n=10

Показники	Група тварин		
	Контроль	Розчинник	Вінпоцетин
Маса тіла, г	228,0±15,0	230,9±7,6	151,0±6,4*
Маса вентральної частини передміхурової залози, мг	188,30±7,08	179,80±6,43	69,80±3,43*
Маса сім'яних пухирців, мг	728,00±47,21	673,30±13,20	168,60±12,88*
Маса статевого члена, мг	272,33±14,59	291,20±7,50	191,20±7,50*
Маса сім'яників, мг	1633,30±85,84	1670,00±71,20	996,00±122,30*

Примітка. * - Вірогідні зміни показників відносно контролю.

Це свідчить про відповідну ретардацію соматичного розвитку у тварин даних піддослідних груп. Паралельно порушенню соматичного розвитку у щурів, матерям яких вводили вінпоцетин відбувається суттєве зменшення маси ВПЗ, СП, статевого члена та сім'яників. Це свідчить про існування у них також порушення статевого дозрівання.

вання.

Вивчення параметрів спермограми у 100-денних щурів показало, що в групі експериментальних тварин (група, що отримувала вінпоцетин) усі показники значно відрізнялися від контролю (табл. 2).

Таблиця 2

Показники спермограми та рівень тестостерону у сироватці крові 100-денних щурів, які у пренатальний період отримували вінпоцетин, ($\bar{X} \pm Sx$), n=10

Група тварин	Кількість спермій, млн/мл	Патологічні форми, %	Рухливість, частка нерухомих спермій, %	Тестостерон, нмоль/л
Контроль	75,6±2,4	10,8±2,7	15,8±6,4	25,02±1,50
Розчинник	69,5±7,3	13,8±4,2	20,0±4,5	24,40±1,15
Вінпоцетин	54,8±6,7*	19,6±1,7*	66,8±10,8*	13,39±0,93*

Примітка. * - Вірогідні зміни показників відносно контролю

Спостерігалось зменшення кількості спермій та відсоткової частки їх рухомих форм. Крім того, у

тварин пренатально оброблених вінпоцетином відмічалось, також, суттєве зростання ($P < 0,05$)

частки морфологічно змінених форм сперматозоїдів. Дані порушення сперматогенезу обумовлені змінами рівня андрогенізації у експериментальних тварин, матері яких отримували вінпоцетин. При цьому дослідження рівня тестостерону показали, що у цих тварин знижувався рівень тестостерону майже вдвічі.

Таким чином, введення в пренатальному періоді вінпоцетину сприяє затримці соматостатевого розвитку самців щурів, що може розглядатися як експериментальна модель пренатально обумовлених патоспермій.

Література

1. Никитин А.И. Факторы среды и репродуктивная система человека // Морфология. - 1998. - Т. 114, №6. - С. 7-16.
2. Демченко А.Н. Перинатально детерминированные андропатии // Патогенез, клиника и фармакотерапия эндокринопатий: Мат. науч. конф., посвященной 75-летию основания Украинского НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний, Харьков 29-30 ноября 1994г. - Харьков, 1994. - С.105-106.
3. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века // Пробл. репрод. - 2000. - Т. 6, №1. - С. 6-11.
4. Коренева Е.М. Экологические проблемы и эндокринология. Эндокринные деструкторы и мужская фертильность (лекция) // Збірник лекцій 50-річної науково-практичної конференції з міжнар. участю / Ендокринологія в Україні: організація та надання медичної допомоги, Харків, 31 травня - 2 червня 2006р. - Харьков. - 2006. - С. 92 - 101.
5. Н.М. Бречка, Е.М. Коренева, О.М. Демченко,

Л.А. Сиротенко, Т.С. Божко, В.О. Бондаренко / Вплив препаратів з анаболічною дією, застосованих у неонатальному віці, на рівень статевих гормонів дорослих тварин // Експерим. і клініч. мед. - 2007. - №3. - С. 36-38.

6. КОМПЕНДИУМ 2006 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Вікторова. - К.: МОРИОН, 2006. - Т1, с. Л-259.

7. Нові експериментальні підходи до модуляції дії андрогенів / О.М. Демченко, Е.М. Коренева, Н.М. Бречка, Л.А. Сиротенко // Ендокринологія. - 2001. - Т. 6, додаток. - С. 144.

8. Schlenker E.M., Goldman M., Holman A. Control of ventilation in androgenized hypogonadal male rats - Physiol. Behav. - 1992. - Vol. 51, №3. - P. 581-584.

9. Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н. Гены, гормоны и факторы риска формирования мужского фенотипа // Успехи физиологических наук, 1999, т. 30, №3, с. 49-61.

10. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринол. - 2001. - №1. - Р. 30-34.

11. Дыгало Н.Н. Приобретение стероидами гормональных функций в эволюции и их эффекты в раннем онтогенезе // Успехи современной биологии. 1993. Т. 113. Вып. 2. С. 162-175.

12. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528с.

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