



УКРАЇНА

(19) UA (11) 11648 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 35/36  
A61K 35/407 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ УПРАВЛІННЯ КЛІТИННИМ ПОДІЛОМ ГЕПАТОЦИТІВ ВВЕДЕННЯМ ТКАНИННОСПЕЦИФІЧНИХ ІНГІБІТОРІВ КЛІТИННОГО ПОДІЛУ ЗА УМОВ ХІМІЧНОЇ ДЕСИМПАТИЗАЦІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ЕКЗОГЕННОГО ТИРОКСИНУ**

1

(21) u200503356  
(22) 11.04.2005  
(24) 16.01.2006  
(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.  
(72) Смірнов Сергій Миколайович  
(73) Смірнов Сергій Миколайович  
(57) Спосіб управління клітинним поділом гепатоцитів, що включає введення тканиннотспецифічних інгібіторів клітинного поділу за умов хімічної деси-

2

мпатизації та введення екзогенного тироксину, який **відрізняється** тим, що для комплексного моделювання клітинного поділу гепатоцитів білим безпородним щурам 45-денного віку вводять тканиннотспецифічні інгібітори клітинного поділу в дозі 4 мг на 1 щура внутрішньочеревно 1 раз в день об 11.00 та екзогенний тироксин в дозі 0,1 мг/кг маси тіла щурів внутрішньочеревно 1 раз в день протягом 5 днів.

Спосіб відноситься до медицини, а саме до експериментальної медицини.

Відомі способи (аналоги) управління клітинним поділом шляхом введення гормонів на тлі десимпатизації полягають у створенні умов, за яких відбувається виключення функції нейронів симпатичних гангліїв щурів [1-7]. За умов подібної десимпатизації виникають зміни показників ДНК-синтетичної та мітотичної активності клітин.

Відомі способи засновані на: (1) хірургічному видаленні симпатичних вузлів; (2) на введенні ізобарину (В-(М-азациклоктил)-етилгуанідину сульфату), який вводять підшкірно по 15мг/кг маси тіла тварин в область шиї 1 раз на добу з першого по шістнадцятий день життя щурів. Таке введення викликає загибель 70-90% нейронів симпатичних гангліїв.

Однак ці способи мають недоліки, які полягають в тому, що моделювання клітинного поділу здійснюється тільки з боку нервової системи. В багатоклітинному організмі клітинний поділ моделюється комплексною дією нервової, ендокринної та імунної систем та факторів росту.

Близьким до способу управління клітинним поділом з боку тканиннотспецифічних інгібіторів клітинного поділу за умов хімічної десимпатизації та введення екзогенного тироксину є спосіб, запропонований [4], який обраний за прототип.

Спосіб-прототип заснований на здатності ізобарину викликати загибель нейронів симпатичних гангліїв, чим досягається хімічна десимпатизація, яка викликає зміни процесів клітинного поділу.

Цей спосіб має недоліки, які полягають в тому, що управління клітинним поділом йде з боку тільки нервової системи. In vivo в багатоклітинному організмі управління клітинним поділом є комплексним.

Метою даного способу є наближення до способу управління клітинним поділом гепатоцитів, який має місце в багатоклітинних організмах in vivo.

Поставлена мета досягається тим, що у відомому способі додаються ще два фактори управління моделювання клітинного поділу: екзогенний тироксин та тканиннотспецифічні інгібітори клітинного поділу.

Позитивний ефект: Застосування запропонованого способу дозволяє більш тонко моделювати клітинний поділ, що полягає в дії комплексу факторів.

Приклад: Проведена апробація способу на 30 білих безпородних щурах 45-денного віку, яким проводили хімічну десимпатизацію, вводили екзогенний тироксин в дозі 0,1мг/кг маси тіла щурів внутрішньочеревно 1 раз в день на протязі 5 днів та тканиннотспецифічні інгібітори клітинного поділу в дозі 4мг на 1 щура внутрішньочеревно 1 раз на день в 11.00. Оцінювали мітотичну та ДНК-синтетичну активність гепатоцитів щурів о 14.00, 18.00, 22.00, 02.00, 06.00 та 10.00.

Першу контрольну групу склали 35 45-денних білих безпородних щурів, яким була проведена тільки хімічна десимпатизація. Другу контрольну групу склали 30 45-денних білих безпородних щурів, яким вводили тироксин. Третю контрольну

(13) U  
11648  
(11)  
(19) UA

групу склали 29 45-денних білих безпородних щурів, яким проводили хімічну десимпатизацію та вводили екзогенний тироксин.

Ефективність. ДНК-синтетична активність о 02.00 була вищою в дослідній групі, ніж в контролі,

на 160% ( $p < 0,05$ ). Мітотична активність о 14.00 була нижчою в дослідній групі, ніж в контролі, на 52% ( $p < 0,05$ ); а о 02.00 - вищою на 235,8% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця

години	ДНК-синтетична активність гепатоцитів (радіаційний індекс, %о)				% змін	години	Мітотична активність гепатоцитів (мітотичний індекс, %о)				
	Тироксин	Десимпатизація	Десимпатизація та тироксин	Десимпатизація, тироксин та тканноспецифічні інгібітори			Тироксин	Десимпатизація	Десимпатизація та тироксин	Десимпатизація, тироксин та тканноспецифічні інгібітори	% змін
14.00	1,39±0,19	1,42±0,21	0,76±0,13	0,63±0,12	-17,1	10.00-14.00	0,94±0,25	0,36±0,04	0,5±0,08	0,24±0,05	-52,8
18.00	0,88±0,18	0,52±0,1	1,01±0,37	1,31±0,13	+29,7	14.00-18.00	0,32±0,05	0,21±0,02	1,19±0,4	0,7±0,13	-41,2
22.00	0,95±0,16	0,63±0,09	1,25±0,22	0,78±0,08	-37,6	18.00-22.00	0,41±0,08	0,34±0,06	1,05±0,22	0,48±0,04	-54,2
02.00	0,49±0,08	0,72±0,38	1,05±0,4	2,73±0,32	+160,0*	22.00-02.00	0,27±0,05	0,43±0,19	0,53±0,2	1,78±0,27	+235,8
06.00	0,55±0,16	0,43±0,11	1,03±0,42	0,56±0,1	-45,6	02.00-06.00	0,35±0,05	0,8±0,22	0,36±0,05	0,36±0,09	0
10.00	1,86±0,46	1,0±0,31	0,53±0,12	1,4±0,56	+164,1	06.00-10.00	0,55±0,17	0,8±0,17	0,25±0,04	0,37±0,06	+48,2

#### Література.

1. Борисов М.М., Мухаммедов Б., Родионов И.М., Ярыгин В.Н. Исследование деструкции симпатических ганглиев при введении гуанитидина новорожденным крысам и мышам // Онтогенез. - 1977. - №3. - С. 311-313.

2. Рыбаков В.П. Изучение суточного ритма митозов и продолжительности митоза в гепатоцитах нормальных и получавших тироксин крыс // Суточные ритмы физиологических процессов организма. - М.: 2-й МОЛГМИ, 1972. - С.56-58.

3. Рыбаков В.П. Исследование суточного ритма митозов и длительности митоза в эпителиальных клетках пищевода нормальных и получавших тироксин крыс // Биология репродукции клеток. - М.: 2-й МОЛГМИ, 1972. - С. 103-113.

4. Савченко Т.В., Романов Ю.А. Изменения в течение суток длительности S и G<sub>2</sub> периодов ми-

тотического цикла в одно- и двуядерных гепатоцитах у нормальных и тироксинизированных крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1982. - №6. - С.94-96.

5. Butterfield L.C., Neufeld A.H. Cyclic nucleotides and mitosis in the rabbit cornea following superior cervical ganglionectomy // Experimental Eye Records. - 1977. - №5. - P. 427-433.

6. Klein R.M., Torres J. Analysis of intestinal cell proliferation after guanethidine-induced sympatectomy // Cell and Tissue Research. - 1978. - №2. - P. 239-250.

7. Voaden M.J. The effect of superior cervical ganglion ectomy and/or bilateral adrena-lectomy on the mitotic activity of the adult rat cornea // Experimental Eye Research. - 1971. - №3. - p. 337-341.