



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **19093** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 35/48**  
**A61K 31/568**  
**A61K 47/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГІПОГОНАДИЗМУ

1

(21) а200608482  
(22) 28.07.2006  
(24) 15.12.2006  
(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.  
(72) Запорожан Валерій Миколайович, Холодкова  
Олена Леонідівна, Пихтєєв Дмитро Михайлович,  
Перепелюк Микола Миколайович

2

(73) ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ  
(57) Спосіб лікування гіпогонадізму шляхом вве-  
дення в організм тварини гранулоцитарного коло-  
нієстимулюючого фактора, який **відрізняється**  
тим, що статевозрілим самцям мишей лінії ICR  
віком 5-6 місяців вводять ін'єкційно внутрішньоо-  
черевинно граноцит у дозі 100 мкг/кг однократно.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до репродуктивної медицини, і може бути використана для лікування гіпотрофії яєчок та пригнічення сперматогенезу.

Безпліддя в шлюбі являється значною психологічною та соціальною проблемою. У 40% випадків причиною безпліддя є субфертильність чоловіка. Репродуктивна здатність чоловіка залежить від кількості та функції (рухливості і здатності до пенетрації яйцеклітини) сперматозоїдів. Морфологічна і функціональна повноцінність сперматозоїдів обумовлена великою кількістю факторів, в першу чергу - балансом статевих і гонадотропних гормонів. Гіпогонадізм, тобто недостатність статевих залоз і, як наслідок, зниження чоловічої фертильності, викликається різними чинниками. До виникнення первинного гіпогонадізму можуть призвести генетичні аномалії або порушення внутрішньоутробного розвитку хлопчика. В такому разі лікування практично не можливо. Пухлини, які секретують естрогени чи хоріонічний гонадотропін [3], пригнічуючи синтез тестостерону, лікуються хірургічне. Але головними чинниками, що спричинюють зниження репродуктивної здатності чоловіків, є хронічні інтоксикації та хронічні сечостатеві інфекції. Ці чинники порушують гермінативну функцію безпосередньо (хламідії руйнують мембрану сперматозоїда і можуть пошкоджувати мікротрубочки джгутика й акросому) чи опосередковано (антиспермальні антитіла, підвищення концентрації інтерферону з утратою імунорегулюваності статевих клітин чоловіка) [1-5]. Усунення причин-

ного фактора не завжди призводить до відновлення фертильності чоловіка і потребує проведення додаткового медикаментозного лікування.

Відомий спосіб лікування чоловічого гіпогонадізму, який носить комплексний характер і включає в себе замісну гормонотерапію препаратами тестостерона: 1) при гіпергонадотропному гіпогонадізмі та вираженій андрогенній недостатності; 2) при умові достатньої резервної функції яєчок; 3) при умові попередньої санації органів, у яких відбувається обмін андрогенів (печінка, простата) [6].

Відомий спосіб лікування гіпогонадізму у чоловіків за допомогою трансдермальної форми тестостерона Андрогель (1% гель тестостерона) у кількості 5, 7.5 чи 10 г на добу на протязі 42 місяців [7].

Але вказані методи вимагають детального неодноразового обстеження на рівень гонадотропних та статевих гормонів, не можуть бути застосовані при важкому ураженні печінки (гепатит, цироз), не можуть бути застосовані при аргументованій підозрі на можливість неопластичної трансформації простати.

Найбільш близьким до корисної моделі є спосіб лікування гіпогонадізму чоловіків за рахунок внутрішньом'язового застосування тестостерону ундеканоата (Небідо) 1 раз на 3 місяці [6]. Однак, вказаний метод вимагає застосування 3-х препаратів протягом тривалого часу, що збільшує вираженість системних уражень та собівартість експерименту.

(19) **UA** (11) **19093** (13) **U**

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу лікування гіпогонадізму за рахунок застосування гранулоцитарного - колонієстимулюючого фактора (граноцита) - цитокіну з широким спектром біологічних властивостей регенераторного характеру, що дозволить відновити всі структури яєчка, які залучені до забезпечення репродуктивної функції.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно корисної моделі, статевозрілим самцям мишей лінії ICR віком 5-6 міс. із адрибластиновим гіпогонадізмом, внутрішньоочередово однократно вводять гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (граноцит) у дозі 100 мкг/кг.

Спосіб виконується наступним чином. На 10-у добу після другої ін'єкції адрибластину [8] статевозрілим самцям мишей лінії ICR віком 5-6 міс вводять ін'єкційне внутрішньоочередово гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (граноцит) у дозі 100 мкг/кг.

Морфометричні дослідження показали, що питома щільність сперматогоній у тварин без введення граноцита склала  $0,44 \pm 0,12$ , що у 12 разів менше, ніж у контролі, тоді як у тварин, що отримали ін'єкцію граноцита, питома щільність сперматогоній була знижена тільки на 35% у порівнянні з контролем. Також у тварин без ін'єкції граноцита виявлено зменшення питомої щільності клітин Лейдига у 3 рази в порівнянні з контролем, у той час як у тварин, що отримали ін'єкцію граноцита, ці показники були близькі до контрольних значень. Введення адрибластину приводить до зміни гормонального статусу таким чином, що рівні тестостерону, прогестерону і фолікулостимулюючого гормону прогресивно знижувались у порівнянні з контролем на 32,2%, 22,2% і 61,9% - відповідно. Рівень тироксину знижувався на 10% по відношенню до контролю.

У мишей, яким після ураження адрибластином вводили граноцит, спостерігали зростання рівнів тестостерону і прогестерону у порівнянні з групою мишей без граноциту на 19,5% і 23,2% - відповідно. Одночасно спостерігали помірне зростання рівня фолікулостимулюючого гормону на 40,5% у порівнянні з групою без граноциту. Рівень тирок-

сину підвищився на 10% у відношенні до тварин без лікування.

В порівнянні з найближчим аналогом, запропонований спосіб дозволяє відновити як клітини Лейдига, сприяючи реституції гормонального фону організму мишей, так і сперматогенного епітелію, приводячи до відновлення гермінативної функції самців на протязі відносно короткого часу, за рахунок застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (граноцита) в оптимізованій дозі, що не супроводжується побічним впливом на інші органи та системи.

#### Література

1. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Николаева М.А., Сухих Г.Т. Влияние антиспермальных анти-тел на мужскую репродуктивную функцию. // Андрология и генитальная хирургия. - 2000.- №2. - С.25-33.
2. Sherins RJ, DeVita VT. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity: Studies of men in remission after therapy. Ann. Intern. Med., 1973.-№79.-P. 216.
3. Свердлофф Р., Бхасин Ш. Нарушения половой функции у мужчин // Эндокринология. Практика / Под. ред. Лавина Н. - М., 1999. - С. 369-392.
4. Hutter H., Dohr G. HLA expression on immature and mature human germ cells. // J. Reprod. Immunol.- 1998.-V.38, №2.- Pp.101-122.
5. Fiszer D., Kurpisz M. Major histocompatibility complex expression on human, male germ cells: a review. // Am. J. Reprod. Immunol., 1998.- V.40, №3.- P. 172-176.
6. Горпинченко И.И., Имшинецкая Л.П. Гормонотерапия половых расстройств и другие методы медикаментозного лечения. К: Комполис, 2001. - 48с.
7. Wang C., Cunningham G., Dobs A. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2004. - № 89(5).-Pp.-2085-2098.
8. UA. Заявка на винахід № u 2006 03542. Заявлено 03.04.06. Висновок про видачу патенту 25.04.06. МІЖ (2006): А 61G 09B23/02. Запорожан В.М., Холодкова О.Л., Пихтеев Д.М., Перепелюк М.М., ОДМУ. Спосіб моделювання вторинного гіпогонадізму.