



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 33843

(13) A

(51) 6 A61B17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ

(21) 99042186

(22) 19.04.1999

(24) 15.02.2001

(33) UA

(46) 15.02.2001, Бюл. № 1, 2001 р.

(72) Матицина Любов Олександрівна, Чайка Володимир Кирилович, Слюсарев Олексій Аркадійович, Олексієнко Олексій Олександрович, Іотенко Борис

Анатолійович, Ракша-Слюсарєва Олена Анатолієвна

(73) Товариство з обмеження відповідальністю "Центр охорони материнства та дитинства"

(57) Спосіб корекції гормональної недостатності яєчників шляхом трансплантації, який відрізняється тим, що трансплантатом є культура клітин оваріальної тканини.

Спосіб, що заявляється, корекції гормональної недостатності яєчників відноситься до медицини, зокрема, до гінекології та може бути використований у стаціонарі для відновлення репродуктивної функції при порушеннях у вироботці яєчниками гормонів, їх гіпофункції.

Відомий спосіб корекції гормональної недостатності яєчників (В.Ф. Коколина. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. - М.: МИА, 1998. - С. 240-241) шляхом введення внутрішньо перорально гормональних засобів, наприклад: етініл-естрадіола по 0,1 мг протягом 21 дня з 7-денною перервою, або мікрофоліна по 0,012-0,025 мг на день циклами по 20 днів з інтервалом у 10 днів протягом 3-6 місяців.

Недоліком відомого способу є негативна дія на організм уведеними синтетичними гормональними препаратами, діючими в гальмуванні активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчкової системи (Г-Г-Я). При заміній терапії великими дозами естрогенів та гестагенів функція яєчників не стимулюється, а подавляється, та відповідно виключається діяльність Г-Г-Я системи по механізmu прямого та оборотного зв'язку.

Найбільш близьким за технічною суттю до способу, що заявляється, є спосіб корекції гормональної недостатності яєчників (Грищенко В.И., Чадаев В.Е., Демина Л.Г. и др. Аллотрансплантация криоконсервированной овариальной ткани в акушерско-гинекологической практике // Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології. - Київ, 1995. - С. 48-49), коли шляхом трансплантації вводять криоконсервованний ало-трансплантат.

Недоліком відомого способу є низька імовірність корекції гормональної недостатності яєчників. Це викликано тим, що тканину яєчника вводять криоконсервованою.

Таким чином, відбувається порушення роботи усіх клітинних структур, які забезпечують її енергією, підтримують концентрацію іонів та транспорт речовин між клітиною та середою. Завданням винаходу є корекція гормональної недостатності яєчників шляхом трансплантації культури клітин оваріальної тканини, що дає можливість найбільш повного використання потенційних природних функціональних властивостей ембріональної оваріальної тканини.

Кріоконсервування оваріальної тканини (охолодження живих клітин нижче 0°C) супроводжується виморожуванням води у клітинах, у результаті чого підвищується концентрація розчинених солей в цитоплазмі, змінюється рН. При заморожуванні утворюються кристалики льоду, які механічно пошкоджують структуру клітин. Таким чином, діється порушення роботи усіх клітинних структур, які забезпечують її енергією, підтримують концентрацію іонів та транспорт речовин між клітиною та середою. Тимчасово, для здійснення процесу розморожування розроблене багатокомпонентне середовище, в яке, крім кріопротектора гліцерину, входять глюкоза або фруктоза, які необхідні для підтримки осмолярності середи, а також натрій лимоннокислий, який є солевим буфером та призначений для корекції рН, а також жовток курячого яйця, який виконує функцію антишокового компонента. Для оборони клітин від впливання низьких температур застосовують 1-1,5 М розчини 1,2-пропандіола, які також сприяють негативному діянню на якість трансплантата (Т.Н. Левчук. Криоконсервация репродуктивных клеток человека // Акуш. и гин. - 1998. - № 2. - С. 9-11).

Завданням винаходу є корекція гормональної недостатності яєчників шляхом трансплантації культури клітин оваріальної тканини, яка дає можливість найбільш повно використовувати потенці-

альні природні функціональні властивості ембріональної оваріальної тканини.

Дія способу полягає у тому, що корекцію гормональної недостатності яєчників здійснює трансплантація культури клітин оваріальної тканини.

Новим у цьому способі є те, що як трансплантат використовують культуру клітин оваріальної тканини.

Корекцію гормональної недостатності здійснюють трансплантацією культури оваріальної тканини, яка, порівняно з криоконсервантом, не містить деструктивно-змінених речовин, криопротекторів та інших речовин, що використовуються при заморожуванні та відтаванні тканин і клітин (димексид гліцерину, жовток курячого яйця та ін.). Надійність та функціональна здатність введеної тканини - головна умова успішної корекції гормональної недостатності функції яєчників. Клітини оваріальної тканини фетальних плодів, які не володіють антигенною активністю, не піддаються відторгненню, функціонують при введенні в організм, продукуючи естрадіол, в зв'язку з чим з'являється можливість за допомогою алотрансплантації корегувати недостатність функції яєчників.

Екзогенне введення культури клітин оваріальної тканини має гормональну активність та діє тривало, зберігає життєдіяльність та функціонування в створеній з адекватним проникненням для речовин капсулі, з подальшим усмоктуванням у кровообіг продуктів метаболізму, регулює рівень естрогенів в крові, сприяє корекції естрогенної недостатності та викликає бажаний клінічний ефект. Надійність корекції недостатності яєчників у пацієнток забезпечується не тільки шляхом продукції естрогенів клітинами трансплантованої культури оваріальної тканини, але і шляхом активації Г-Г-Я системи, яка активізує, в свою чергу, позагональний синтез естрогенів та підтримує життєдіяльність введеної культури.

Таким чином, поліпшена якість введеного матеріалу шляхом введення культури в вигляді взвеси, що сприяє поліпшенню харчування трансплантату та більш тривалому його функціонуванню, а також полегшить проникнення гормонально-активних речовин, вироблених клітинами трансплантату у внутрішню середу організму. Все це сприяє формуванню та з'явленню естрогенів в крові, призводить до запуску механізмів Г-Г-Я регуляції та ініціації позагонального синтезу естрогенів та протестерону, що було документовано у хворих.

Реалізують спосіб за допомогою незалежної гетеротопічної трансплантації культур оваріальної тканини плодів людини.

Приклад 1.

Хвора Ф., 17 років. Діагноз: гормональна недостатність яєчників на фоні дісгенезії гонад, змішана форма. Споконвічний вміст естрадіолу в сироватці крові у хворої було 15,2 Пг/мл, що нижче рівня норми (30-120 Пг/мл). Вміст прогестерону не виявлено. Проведена мінілапаротомія розрізом в надпупочної області, сформована капсула із пасми великого сальника. В капсулу введений один кінець пластикового катетеру, через який після утворення і зрощення капсули введена культура клітин оваріальної тканини. Овотрансплантація виконувалась у варіанті алотрансплантації за вла-

стим методом. Через місяць після виконаної алотрансплантації у пацієнтки зареєстрована концентрація естрадіолу в крові - 44,2 Пг/мл, поява прогестерону 0,1 нг/мл (при нормі 0,2-1,4 нг/мл). На підставі гормонального моніторингу пацієнтки Ф., встановлені проявлення активності культури оваріальної тканини.

Приклад 2.

Хвора Г., 16 років. Діагноз: гіпофункція яєчників на фоні дісгенезії гонад, чиста форма. Початкове гормональне становище: концентрація естрадіолу в сироватці крові було 17,3 Пг/мл, прогестерону не виявлено. Зроблена операція з формування капсули із пасми великого сальника. В капсулу введена культура клітин оваріальної тканини. Після проведеної трансплантації відмічено підвищення рівня естрадіолу та поява прогестерону в сироватці крові. Проведений гормональний моніторинг показав зростання рівня естрадіолу до 31,2 Пг/мл, а також появу прогестерону в плазмі крові через 4 та 7 місяців.

Приклад 3.

Хвора Н., 17 років. Діагноз: гормональна недостатність яєчників. Рівень естрадіолу в сироватці крові 25,0 Пг/мл, прогестерон не визначався. Шляхом трансплантації культури клітин оваріальної тканини вдалось підвищити концентрація естрадіолу до 47,5 Пг/мл, зареєстрована поява прогестерону 0,15 Пг/мл (при нормі 0,2-1,4 Пг/мл). Наступний гормональний моніторинг через 4 місяці підтвердив підвищення рівнів прогестерону та естрадіолу в сироватці крові. Отримай клінічний ефект, виражений в зростанні показників статеві формули, бала статевого розвитку, поліпшення психоемоціонального стану пацієнтки. Концентрація прогестерону зросла в динаміці спостереження та залишається до теперішнього часу.

Незважаючи на те, що пацієнтки не отримували додатково екзогенно уведених естрогенів та гестагенів, нами було зареєстрована поява естрадіолу і значне підвищення рівня прогестерону, що свідчить про функціонування уведеної культури оваріальної тканини та включення її в гормональний метаболізм пацієнток.

Таким чином, культура функціонує, має гормональну активність, продукує естрогени та прогестерон, демонструє сприятливість трансплантованих культур продукувати *in vitro* естрадіол та протестерон.

Використання запропонованого способу дає можливість: ефективно корегувати естрогенну недостатність, трансплантуючи більш якісний продукт - клітини культури оваріальної тканини, які не піддавались додатково кріо- та іншим діям.

Джерела інформації.

1. В.Ф. Коколина. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. - М.: МИА, 1998. - С. 240-241.

2. Грищенко В. И., Чадаев В.Е., Демина Л.Г. и др. Аллотрансплантация криоконсервированной ткани в акушерско-гинекологической практике // Сучасні проблеми клінічної та експериментальної трансплантології. - Київ, 1995. - С. 48-49.

3. Т.Н. Левчук. Криоконсервация репродуктивных клеток человека // Акуш. и гин. - 1998. - № 1. - С. 9-11.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
