



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 47227

(13) A

(51) 6 A61K31/565

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) ЗАСІБ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ СТАТЕВОГО ДОЗРІВАННЯ САМОК

1

2

(21) 2001096322

(22) 14 09 2001

(24) 17 06 2002

(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р.

(72) Лівінова Ліна Борисівна, Гладкова Алла Іва-

нівна

(73) ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТО-

ЛОГІ ІМ В. Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АМН УКРАЇНИ

(57) Застосування препарату дигтолу як засобу,

що стимулює статеве дозрівання самок

Винахід відноситься до медицини, а саме до репродуктивної ендокринології, і може використовуватись для стимуляції статевого дозрівання самок.

Проблема несвоєчасного дозрівання жіночої репродуктивної системи (пубертація) набуває все більшої актуальності як у людини [1], так і у тварин [2]. Для індукції затриманої пубертації на сьогодні серед багатьох препаратів використовують ті, що містять естрогени або останні у комбінації з прогестинами, які призначають тривалими курсами до встановлення очікуваного результату [3].

Відома роль естрогенів в активації різних ланок статевих систем, встановленні позитивного зворотного зв'язку між яєчниками і піофізом та овуляції [2,4,5]. Разом з тим, тривале використання естрогенів негативно впливає на гіпоталамус, спричинюючи дегенерацію аркуатного ядра [6], що може мати несприятливі наслідки для функціонування репродуктивної системи у дорослому віці [7].

Експериментальними дослідженнями показано, що негативний вплив естрогенів на гіпоталамус значно зменшується після введення дигдротестостерону (ДГТ) [6]. Сам ДГТ, як встановлено, є активним ініціатором початку пубертації самок (відкриття піхви у щурів), але він затримує завершення статевих дозрівання (встановлення позитивного зворотного зв'язку у системі гонадіо-піофіз і овуляції) [8].

В основу винаходу поставлено задачу розширити арсенал вітчизняних ефективних та низькотоксичних засобів для стимуляції статевих дозрівання самок, до складу яких входять естрогени і андрогени.

Поставлена задача вирішується тим, що застосовують препарат дигтолу в якості засобу для стимуляції репродуктивної системи самок у пубер-

таті.

Препарат дигтолу використовується для стимуляції статевих охот у самок сільськогосподарських тварин [9], стимуляції і синхронізації пологової діяльності у свиноматок [10], лікування корів при затримці посліду [11]. Він також стимулює оваріальний фолікулогенез та овуляцію у дорослих тварин різних біологічних видів [12,13]. Препарат дигтолу містить ДГТ, естрадіол (E_2), ДГТ пропіонат (ДГТП) та E_2 дипропіонат (E_2 ДП) у наступному співвідношенні інгредієнтів (ваг %) ДГТ - 13,0-15,0, E_2 - 6,5-7,5, ДГТП - 56,0-58,0, E_2 ДП - решта.

Для стимуляції пубертації дигтолу в олійному розчині вводили внутрішньом'язово в дозі 0,1 мг/кг маси тіла самкам щурів Вістар одноразово (на 35-ту добу життя). Контрольні самки отримували по 0,2 мл розчинника за аналогічних умов.

Як препарат порівняння використовували E_2 , який вводили внутрішньом'язово одноразово у дозі 0,03 мг/кг маси тіла.

Строки статевих дозрівання (час відкриття піхви і появи першого еструсу) оцінювали за змінами цитології вагінальних мазків. Частину самок різних груп забивали у 40-добовому віці, який відповідає початку пубертації у інтактних щурів [4]. На серійних гістологічних зрізах яєчників підраховували кількість фолікулів, що дозрівали (преантральні, багато- і однопорожнинні), число атретичних тіл (АТ) та жовтих тіл (ЖТ). Наявність останніх є ознакою овуляції. У гомогенатах піофізів визначали вміст сумарних гонадотропнів методом біологічного тестування [14]. У периферичній крові самок визначали рівні тестостерону і E_2 радіоімунологічним методом. Цифровий матеріал обробляли статистично з використанням критерію Ст'юдента.

Встановлено, що у самок застосування дигтолу, подібно E_2 , значно прискорює час пубертації (табл.)

(19) UA (11) 47227 (13) A

У периферичній крові самок після застосування диптолу або E_2 концентрації статевих стероїдів і їх співвідношення перевищує такі у контролі. Вірогідної різниці між показниками гормонального

фону у щурів, які отримували диптол чи E_2 , не виявлено (табл.). Отже, обидва препарати приблизно однаково стимулюють ендокринну функцію гонад самок у пубертаті.

Таблиця

Деякі показники, які характеризують стан репродуктивної системи самок щурів у пубертаті, (n) $\bar{X} \pm Sx$

Показник	Контроль	Диптол	E_2
Строки статевого дозрівання, доба життя			
Відкриття піхви	(18) 59,28 \pm 2,82	(21) 38,19 \pm 0,29	(16) 38,38 \pm 0,07
Перший еструс	(18) 71,39 \pm 3,13	(21) 38,67 \pm 0,29	(16) 38,75 \pm 0,15
Рівні статевих гормонів у крові, нмоль/л			
Тестостерон	(10) 0,64 \pm 0,18	(9) 0,96 \pm 0,13	(9) 0,79 \pm 0,08
E_2	(10) 0,21 \pm 0,04	(9) 1,43 \pm 0,27	(9) 1,22 \pm 0,28
Тестостерон/ E_2	(8) 2,93 \pm 0,34	(9) 0,88 \pm 0,15	(9) 0,87 \pm 0,21
Вміст гонадотропінів у гіпофізі, у о			
Гонадотропін	(10) 1,81 \pm 0,18	(7) 1,40 \pm 0,28	(9) 2,09 \pm 0,37
Генеративні елементи яєчників ($n=20$)			
Фолікули, що дозрівають	22,70 \pm 1,17	29,05 \pm 1,23 ^x	24,90 \pm 2,09 ^{xx}
- преантральні	12,10 \pm 1,17	11,00 \pm 0,68	12,70 \pm 1,23
- багатопорожнинні	9,40 \pm 0,92	15,10 \pm 1,05 ^x	9,70 \pm 1,1 ^{xx}
- однопорожнинні	1,20 \pm 0,12	3,10 \pm 0,25 ^x	2,55 \pm 0,31 ^x
АТ	19,70 \pm 1,29	24,95 \pm 0,68 ^x	22,80 \pm 1,17 ^x
ЖТ	0,00 \pm 0,00	1,95 \pm 0,18 ^x	0,00 \pm 0,00 ^{xx}

X - $P < 0,05$ у порівнянні з контролем

xx - $P < 0,05$ у порівнянні діптолу та E_2

В яєчниках щурів при використанні диптолу, на відміну від E_2 , збільшується (на 28%) кількість фолікулів, що дозрівають, особливо тих, які відносяться до категорії порожнинних (табл.). Кількість АТ у гонадах самок підвищується як за умов застосування диптолу, так і E_2 . Післяовуляційні ЖТ виявлені тільки у тих самок, які отримували диптол. Це свідчить, що стимульований диптолом початок пубертаті (відкриття піхви) і поява першого еструсу супроводжується встановленням позитивного зворотного зв'язку між яєчниками і гіпофізом та овуляцією. У самок, яким вводили препарат порівняння – E_2 , перший еструс відбувається на фоні ановуляції.

Отримані експериментальні дані дозволяють зробити висновок, що одноразове застосування препарату диптол стимулює повноцінне дозрівання жіночої репродуктивної системи: прискорення відкриття піхви і перший еструс, активація ендокринної і генеративної функції яєчників, встановлення позитивного зворотного зв'язку у системі гонади-гіпофіз і, як наслідок, - настання овуляції, формування жовтих тіл. За ступенем виразності фармакологічного ефекту за умов одноразового використання диптол перевищує дію E_2 .

Таким чином, виявлений ефект диптолу в активації різних ланок репродуктивної системи самок під час пубертаті свідчить про перспективність його використання для стимуляції дозрівання жіночої статеві системи.

Використана література

1. Левенець С.А. Синдром неправильного пубертата у девочек // *Ендокринологія* -2001 -Т.6, додаток -С.167

2. Сплицын А.П. Изучение эффективности при-

менения препаратов для повышения воспроизводительных способностей свиноматок в условиях комплексов промышленного типа - Дисс канд с-х наук - Харьков, 1986 -155с

3. Травянке Т.Д., Сельский Я.П. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии - К. Здоров'я, 1985 - 206с

4. Лтвінова Л.Б. Роль естрогенів у регуляції статевого дозрівання самок щурів// *Фізіол. ж.* - 2000 - Т.46, №5 - С.14-18

5. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы (состояние физиологических исследований и перспективы их применения в клинической практике)// *Пробл. эндокринолог.* -1998 - Т.44, №1 - С.3-12

6. Braver J., Schipper H., Robaire B. Effect of long term androgen and estradiol exposure on the hypothalamus// *Endocrinology* -1983 - Vol.112, №1 - P.194-199

7. Лтвінова Л.Б. Дисбаланс статевих гормонів у пубертаті як фактор патогенезу деяких форм ендокринного безпліддя// *Ендокринологія* - 2001 - Т.6, №1 -С.74-79

8. Лтвінова Л.Б. Значення периферійної гормональної ланки у регуляції різних стадій статевого дозрівання самок щурів// *Ендокринологія* - 2000 - Т.5, № 2 -С.201-206

9. А.С. 599383 СССР, МКИ А 61 К 31/33. Препарат для стимуляции половой охоты у самок сельскохозяйственных животных, - диптол/ Г.А. Богданов В.В. Натаров, А.А. Журавлева и др. (СССР) - №2321716/30-15, Заяв. 04.02.76. Опубл. 28.11.77 -ДСП.

10. Пат. 11773 Україна, МПК 5 А 61 К 37/24. Засіб для стимулювання та синхронізації пологової діяльності у свиноматок/ Богданов Г.О., Натаров В.В.

Воловельський Л Н та ін (UA) - №2887730/SU, Заяв 28 02 80, Опубл 25 12 96, Бюл №4 -2с

11 А с 1624742 СССР, MKS 5 А 61 К 37/24
Способ лечения коров при задержании последа/
Н В Безбородов, В В Натаров, А И Гладкова и
др (СССР) - №4062767/30-15, Заяв 28 03 86,
Опубл 18 03 91 -ДСП

12 Безбородов Н В Коррекция дигитолом воспроизводительной функции у коров -Дисс канд биол наук - Белгород, 1987 - 255с

13 Литвинова Л Б Функциональная активность яичников спонтанно и рефлексно овулирующих животных в условиях введения эстрогенов и андрогенов - Дисс канд биол наук - Харьков, 1990 - 208с

14 Кабак Я М Практикум по эндокринологии Основные методы экспериментально-эндокринологических исследований - М изд-во МГУ, 1968 - 275с

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71