



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112288

(13) U

(51) МПК

G09B 23/28 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: u 2016 06118	(72) Винахідник(и): Волошин Микола Анатолійович (UA), Аравіцький Євген Олегович (UA), Богданов Павло Валерійович (UA), Чернявський Артур Валерійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.06.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.12.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.12.2016, Бюл.№ 23	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA), Волошин Микола Анатолійович, вул. Олександрівська, 104, кв. 57, м. Запоріжжя, 69095 (UA), Аравіцький Євген Олегович, вул. Вишнева, 6, с. Володимирівське, Запорізька обл., 70411 (UA), Богданов Павло Валерійович, вул. Школьна, 50, кв. 81, м. Запоріжжя, 69002 (UA), Чернявський Артур Валерійович, вул. Тбіліська, 31, кв. 49, м. Запоріжжя, 69091 (UA)

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ВНУТРІШНЬОПЛІДНОЇ ДІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ**(57) Реферат:**

Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів шляхом введення глюкокортикостероїдного гормону лабораторним тваринам. Як гормон використовують дексаметазон у дозі 3,36 мг/кг (що відповідає дозі 0,2 мг/кг для людей). При цьому його вводять одноразово на 18 добу вагітності шляхом лапаротомії, черезматково, черезоболонково, підшкірно в міжлопаткову область кожному плоду у кількості 0,05 мл офіційного розчину дексаметазону у розведенні фізіологічним розчином 1:40.

UA 112288 U

Корисна модель належить до експериментальної медицини, а саме анатомії, гістології та імунології і може бути використана з метою вивчення закономірностей будови та морфогенезу органів та асоційованих з ними лімфоїдних утворень після внутрішньоплідної дії глюкокортикостероїдів.

Існує ціла низка речовин і способів їх введення в антенатальному періоді, що використовуються для моделювання змін імунологічного статусу плода з наступним вивченням закономірностей у змінах будови органів. Так, наприклад, введення правцевого анатоксину, введення прогестерону, а також введення речовин (спліт-вакцини Ваксигрип, фізіологічного розчину, гамма-глобуліну, стафілококового анатоксину) за способом Волошина М.А. (1981), що поєднує в собі вплив на організм піддослідної тварини досліджуваної речовини та операційного стресу.

Найбільш близьким за технічною суттю та результатом, що досягається, є моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикостероїдів, суть якого полягає у щоденному, протягом третього періоду вагітності, внутрішньом'язовому введенні самкам лабораторних щурів гідрокортизону у дозі 10 мг/кг [Павлова И.Г. Влияние измененного гормонального фона в системе мать-плод на массу тела, надпочечников, тимуса и на лейкоцитарный состав периферической крови у потомства./ Архив анатомии, гистологии, эмбриологии, т. 97, № 6, 1989, с. 60-64.]

Спільною суттєвою ознакою найближчого аналога і корисної моделі, що заявляється, є така: введення глюкокортикостероїду лабораторним тваринам.

Недоліками найближчого аналога є те, що не є остаточно доведеним факт повного проходження гідрокортизону через матково-плацентарний бар'єр, тобто біологічна доступність для плоду може бути менша за введену дозу гормону, що впливає на достовірність одержуваних результатів. Також не є гарантованим рівномірний розподіл дози кортикостероїду між всіма плодами внаслідок можливої варіабельності морфо-функціонального стану плаценти кожного із плодів, що в процесі експериментального дослідження буде впливати на достовірність та репрезентативність отриманих результатів.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикостероїдів шляхом застосування іншого глюкокортикоїду та зміни дози і способу його введення, що забезпечить отримання більш точних експериментальних даних, та дозволить більш точно й достовірно аналізувати закономірності змін будови органів та асоційованої з ними лімфоїдної тканини у відповідь на гормональну дію.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який полягає у введенні глюкокортикостероїду лабораторним тваринам, новим є те, що як глюкокортикоїд використовують дексаметазон у дозі 3,36 мг/кг (що відповідає дозі 0,2 мг/кг для людей), при цьому його вводять одноразово на 18 добу вагітності шляхом лапаротомії, черезматково, черезоболонково, підшкірно в міжлопаткову область кожному плоду у кількості 0,05 мл офіційального розчину дексаметазону у розведенні фізіологічним розчином 1:40.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Напівсинтетичні фторовані глюкокортикостероїди (група, до якої належить дексаметазон) не мають мінералкортикоїдної активності, і проявляють лише глюкокортикоїдну дію на організм піддослідної тварини, на відміну від природних глюкокортикостероїдів (група, до якої належить гідрокортизон), що проявляють певну мінералкортикоїдну дію. Це забезпечить отримання більш точних експериментальних даних, що дозволить більш точно і достовірно аналізувати закономірності змін в будові органів та асоційованої з ними лімфоїдної тканини у відповідь на введення гормональних препаратів глюкокортикостероїдної групи. Крім того, зв'язування глюкокортикостероїдів білками плазми крові відрізняється: напівсинтетичні фторовані зв'язуються на 40-60 %, а природні - на 90 %. Цим зумовлена більша концентрація в тканинах та більш висока активність напівсинтетичних глюкокортикостероїдів. Також відрізняється швидкість мікросомального окиснення в печінці: фторовані напівсинтетичні глюкокортикостероїди мають в 2-3 рази довший період напіввиведення. Це приводить до збільшення тривалості дії у групи напівсинтетичних глюкокортикоїдів. На загал, це дає можливість вводити препарат одноразово за весь час експерименту (у відповідній дозі) і передбачає більшу достовірність і повноту дії на організм піддослідної тварини використовуюваного глюкокортикоїду. Зважаючи на те, що змінено спосіб потрапляння діючої речовини у організм піддослідної тварини, кожний плід механічно отримує однакову кількість і дозу препарату шляхом ін'єкції черезматково і черезоболонково під час операції, замість потенційно неоднорідного розподілу через кровоносні судини у системі мати-плацента-плід та після ефекту первинного проходження через печінку матері.

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних особливостей має забезпечити отримання більш точних експериментальних даних і дозволить більш точно й достовірно аналізувати закономірності змін будови органів та асоційованої з ними лімфоїдної тканини у відповідь на пренатальний вплив глюкокортикостероїдів.

5 Спосіб здійснюють таким чином. Плодам лабораторних щурів-самок лінії Вістар, на 18-ту добу після запліднення, шляхом лапаротомії, черезматково, черезоболонково, підшкірно в міжлопаткову зону вводиться 0,05 мл розчину дексаметазону, розведеного фізіологічним розчином у співвідношенні об'ємів 1:40.

10 Дана доза наведена виходячи з клінічних протоколів надання акушерсько-гінекологічної допомоги МОЗ України, а також індексам церебрації для щурів та коефіцієнтам перерахунку доз [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ./ пред. члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева, М.: 2005 г., с. 45-51.], отже є оптимальною і адекватною для введення з метою експериментальних досліджень, і екстраполяції результатів на людей.

15 При роботі з експериментальними тваринами керувались засадами "Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях" (Страсбург, 18.03.86 р.).

У наведеній нижче таблиці показано вплив введенного в експерименті гормону на масу тіла нащадків у порівнянні з інтактними тваринами.

20

Таблица

Маса тіла щурів

Доба	Експериментальні, мг	Інтактні, мг	Контрольні, мг
1	4480,6±3 58,42	4858,3±461,54	4916,7±432,67
3	6015,35±421,05	6475,45±401,48	6680,3±482,967
5	9712±971,23	10900,3±850,22	10666,67±821,33
7	10660,82±617,98	12867,6±694,85	13514,21±837,88
14	11766,7±764,79	17500,83±1452,54	18466,8±1034,14
21	20450,23±2045,64	22756±2116,31	22017,4±1959,54
30	33400±2738,81	44983,3±6072,75	47500±4550,65

Таким чином, виходячи з даних, наведених у таблиці, можна стверджувати, що модель впливу глюкокортикостероїдів на організм плода є достовірною і дає змогу більш точно відтворити ефекти глюкокортикоїдів у пренатальному періоді.

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів шляхом введення глюкокортикостероїдного гормону лабораторним тваринам, який **відрізняється** тим, що як гормон використовують дексаметазон у дозі 3,36 мг/кг (що відповідає дозі 0,2 мг/кг для людей), при цьому його вводять одноразово на 18 добу вагітності шляхом лапаротомії, черезматково, черезоболонково, підшкірно в міжлопаткову область кожному плоду у кількості 0,05 мл офіцінального розчину дексаметазону у розведенні фізіологічним розчином 1:40.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601