



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89075** (13) **U**
(51) МПК
A61K 31/726 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 12875	(72) Винахідник(и):	Яковлева Лариса Василівна (UA), Кошова Олена Юріївна (UA), Ковальова Євгенія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	05.11.2013	(73) Власник(и):	НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.04.2014		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2014, Бюл.№ 7		

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ВІКОВИХ ПОРУШЕНЬ
СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ПРИ СТАРІННІ**

(57) Реферат:

Застосування глюкозаміну гідрохлориду для корекції вікових порушень сперматогенезу при старінні.

UA 89075 U

Корисна модель належить до медицини та фармації, а саме - до геропротекторних засобів для відновлення репродуктивної функції гонад у чоловіків похилого віку.

Старіння є закономірним та природним процесом, який викликає значні зміни фізіологічного стану людини та асоціюється перш за все зі зниженням репродуктивної функції. Зниження адаптивних можливостей організму при старінні, активне використання мікрострумів технологій, повсякденний стрес і несприятлива екологія, соціальні та економічні проблеми є чинниками, які призводять до раннього прояву збоїв генеративної функції та у подальшому все більше сприяють дисфункції репродуктивної системи [1]. Тому підвищення функціонального резерву організму літніх людей відіграє важливу роль в захисті репродуктивної системи. Функціональні розлади репродуктивної системи чоловіків пов'язані переважно з гормональним дисбалансом, який розвивається з віком: дефіцитом андрогенів та підвищеним синтезом естрогенів. Це призводить до зниження генеративної функції сім'яників, зниження потенції та розвитку захворювань сечостатевої системи (простатитів, гіперплазії передміхурової залози), що негативно відображається на психоемоційному стані, суттєво погіршує якість життя чоловіків [2]. Профілактика прискореного старіння та вікової патології спрямована на збільшення середньої тривалості життя, збереження активного довголіття людини. Вказане обумовлює доцільність пошуку та розробки геропротекторів - препаратів, що здатні відновлювати порушені з віком функціональні показники та структуру статевих органів, зокрема сім'яників, а також підвищувати якість життя чоловіків у літньому віці.

На сьогоднішній день у практичній геріатрії для поліпшення репродуктивного здоров'я чоловіків застосовують препарати різних фармакологічних груп: препарати тестостерону (тестобромлецит метилтестостерон, тестостерону пропюнат, тестенат, сустанон-250, омнадрен) [3], вітаміни, антиоксиданти. Проте препарати тестостерону доцільно використовувати лише як замісну терапію, оскільки екзогенно введений тестостерон блокує як власну, так і знижену з віком, продукцію гормону. Окрім цього у чоловіків похилого віку введені андрогени здатні стимулювати появу пухлин передміхурової залози. У зв'язку з цим гормонотерапію рекомендується проводити з великою обережністю, строго індивідуально та при відсутності протипоказань, таких як новоутворення передміхурової залози, серцева, печінкова або ниркова недостатність, декомпенсована гіпертензія.

Дія вітамінів та антиоксидантів головним чином спрямована на підвищення функціональної спроможності органів та систем організму пацієнтів похилого віку, однак вони суттєво не впливають на функціональну активність репродуктивної системи.

Для підтримки функції сім'яників у комплексному лікуванні чоловіків літнього віку застосовують препарат тесталамін, який отримано з сім'яників великої рогатої худоби. Препарат є комплексом білків і нуклеопротейнів, які виявляють вибіркову дію на клітини сім'яників, сприяють посиленню їх функціональної активності та перешкоджають розвитку атрофічних процесів. Тесталамін посилює вміст тестостерону в крові, збільшує кількість спермів та їх рухливість, зменшує число патологічних форм спермів та кількість лейкоцитів у спермі [4, 5]. Однак, широкому застосуванню тесталаміну заважає його висока вартість, обмеженість даних про побічну дію та відсутність в аптечній мережі України.

Задачею корисної моделі є розробка ефективного способу корекції порушень сперматогенної функції у старіючих ссавців, підвищення інкреторної та генеративної функції сім'яників.

Поставлена задача вирішується тим, що глюкозаміну гідрохлорид застосовується для корекції вікових порушень сперматогенезу при старінні.

Глюкозаміну гідрохлорид (ГА) є ефективною і нетоксичною біологічно-активною сполукою. У сучасній медицині глюкозаміну гідрохлорид застосовується переважно як протизапальний, знеболювальний та хондропротекторний засіб. Він сприяє відновленню хрящових поверхонь суглобів, нормалізує продукцію внутрішньосуглобної рідини, зменшує дегенеративні зміни в суглобах та поліпшує їх рухливість [6, 7]. Глюкозаміну гідрохлорид стимулює біосинтез аміногліканів, зокрема D-глюкозаміну, який є субстратом або стартовою речовиною для синтезу складових сполучної тканини. За даними літератури глюкозамін впливає на активність цілого ряду ферментів, активізує анаболічні й затримує катаболічні процеси [8, 9]. В останні роки з'явилися повідомлення про позитивний вплив глюкозаміну гідрохлориду на репродуктивну функцію як жінок так і чоловіків репродуктивного віку [10].

Авторами вперше було експериментально встановлено геропротекторні властивості глюкозаміну гідрохлориду у щурів самців відносно репродуктивної системи.

Спосіб апробовано на 54 білих нелінійних щурах самцях 5-ти вікових категорій: 6 місяців (репродуктивний вік), 12 місяців (зрілий ранній), 18 місяців (передстаречій) та 21 і 26 місяців (старечій). Тварин кожної вікової категорії поділили на дві підгрупи: 1) тварини інтактного

контролю (ІК); 2) тварини, яким протягом одного місяця вводили глюкозаміну гідрохлорид внутрішньошлунково у дозі 100 мг/кг. По закінченні введення засобу тварин декапітували, збирали кров для приготування сироватки, вилучали внутрішні статеві органи: сім'яники, їх придатки, передміхурову залозу та сім'яні пухирці. У суспензії, отриманій з придатків сім'яників, оцінювали показники функціонального стану сперматозоїдів (кількість, рухливість, осмотичну і кислотну резистентність, патологічні форми) [11]. У сироватці крові визначали рівень простатичного специфічного антигену (ПСА) та тестостерону імуноферментним аналізом. Масові коефіцієнти (МК) внутрішніх статевих органів щурів розраховували за співвідношенням маси органу та маси тіла тварин виражене у відсотках.

Статистичну обробку цифрових даних проводили параметричними та непараметричними методами з використанням критеріїв Н'юмена-Кейлса та Вілкоксона-Манна-Уїтні.

В таблиці 1 наведені дані про вікову динаміку маси статевих органів щурів: передміхурової залози, сім'яних пухирців, сім'яників та придатків сім'яників.

Таблиця 1

Вплив глюкозаміну гідрохлориду у дозі 100 мг/кг на динаміку масових коефіцієнтів андрогензалежних органів щурів різного віку ($M \pm m$)

Групи тварин	n	Масові коефіцієнти залоз статевої системи, г/100 г			
		сім'яників	сім'яних пухирців	передміхурової залози	придатків сім'яників
6 місяців					
Віковий ІК	8	1,063±0,063	0,449±0,027	0,217±0,015	0,175±0,010
ГА	6	1,162±0,049	0,424±0,041	0,197±0,013	0,162±0,003
12 місяців					
Віковий ІК	6	0,944±0,049	0,419±0,010	0,271±0,023	0,170±0,008
ГА	7	1,104±0,056*	0,541±0,050	0,250±0,031	0,172±0,007
18 місяців					
Віковий ІК	6	0,829±0,075*	0,519±0,081	0,179±0,015	0,163±0,010
ГА	6	1,023±0,071	0,323±0,032*	0,134±0,006*	0,141±0,005*
21 місяць					
Віковий ІК	6	0,896±0,057	0,228±0,035*	0,145±0,015*	0,122±0,013*
ГА	6	0,889±0,056	0,461±0,034**	0,195±0,016**	0,143±0,010*
26 місяць					
Віковий ІК	11	0,895±0,026	0,462±0,044	0,204±0,016	0,136±0,004
ГА	9	0,969±0,041	0,604±0,045**	0,221±0,018	0,153±0,008**

Примітки:

- * - відмінності достовірні щодо значень показників тварин репродуктивного (6-місячного) віку, $p_1 < 0,05$;
- ** - відмінності достовірні щодо значень показників тварин відповідного вікового контролю, $p_2 < 0,05$;
- n - кількість тварин у групі;
- ІК - інтактний контроль, ГА - глюкозаміну гідрохлорид.

Встановлено, що при старінні відбувається інволюція статевих залоз, причому найбільш виразно це стосується маси сім'яників та їх придатків - достовірні зміни спостерігаються вже з 12-місячного віку. Маса передміхурової залози і сім'яних пухирців знижується більш повільно, досягаючи статистично значущих змін тільки до 21-місячного віку.

Глюкозаміну гідрохлорид у цілому чинив позитивний вплив на масу статевих органів. Введення глюкозаміну протягом 1 місяця сприяло збереженню маси передміхурової залози та сім'яних пухирців на рівні практично 6-місячних тварин репродуктивного віку (табл. 1). Особливо виразна позитивна дія глюкозаміну виявилася у тварин найбільш старого, з досліджуваних, віку - 21-но та 26-місячних щурів. Слід зазначити, що у тварин цього віку глюкозамін виявив найбільш виразний ефект: достовірно, у порівнянні з відповідним віковим контролем підвищувалися МК сім'яних пухирців та придатків сім'яників, збільшення МК передміхурової залози мало виразну тенденцію до відновлення ($p=0,065$, 21-місячні щури).

Вивчення показників функціонального стану сперматозоїдів щурів різного віку показало, що при старінні відбувається зменшення кількості сперматозоїдів, зниження часу їх рухливості, одночасно з цим підвищується відносна кількість нерухомих гамет та відносна кількість патологічних форм сперматозоїдів у порівнянні з тваринами репродуктивного віку (табл. 2). Крім цього з віком знижується осмотична резистентність гамет, що свідчить про патологічну зміну фізичних властивостей мембран гамет. Достовірні зміни досліджуваних показників починаються з 18-місячного віку та посилюються у 21- та 26-місячних тварин.

Введення глюкозаміну гідрохлориду тваринам репродуктивного і пізнього репродуктивного віку (6 і 12 місяців), передстаречого (18 місяців) не чинило будь-якого помітного впливу на функціональну активність сперматозоїдів. Проте у тварин більш старшого віку (21 і 26 місяців) спостерігали певну протекторну дію ГА щодо функціональної активності сперматозоїдів після профілактичного введення протягом 1 місяця (табл. 2). У тварин цієї вікової категорії реєстрували статистично достовірне підвищення загальної кількості сперматозоїдів, підвищення часу їх рухливості, осмотичної резистентності, зниження відносної кількості нерухомих гамет, а у 26-місячних - також і відносної кількості патологічних форм сперматозоїдів.

Таблиця 2

Вплив глюкозаміну гідрохлориду у дозі 100 мг/кг на динаміку показників функціонального стану сперматозоїдів щурів різного віку

Групи тварин	n	Показники функціонального стану сперматозоїдів			
		Кількість спермат-ів, млн.	Відносна кількість нерухомих спермат-ів, %	Відносна кількість патол. форм спермат-ів, %	Тривалість рухливості сперміїв, хв.
		M±m	Me (LQ; UQ)		
6 місяців					
Віковий ІК	8	46±4	70 (63; 77)	9 (8; 13)	413±11
ГА	6	42±5	71 (69; 79)	14 (13; 15)	403±18
12 місяців					
Віковий ІК	6	30±5	64 (63; 64)	9 (8; 13)	430±13
ГА	7	35±5	63 (60; 73)	10 (8; 17)	430±13
18 місяців					
Віковий ІК	6	29+7*	83 (76; 95)	14 (10; 27)	388±11
ГА	6	26±4*	82 (78; 87)*	14 (12; 14)	290±42*
21 місяць					
Віковий ІК	6	12±3*	87 (80; 90)*	18 (17; 19)*	240±41*
ГА	6	29±5*/**	64 (62; 84)**	13 (9; 15)	345±46**
26 місяців					
Віковий ІК	11	20±3	66 (64; 86)	13 (10; 19)	303±25*
ГА	9	36±5**	46 (42; 54)**	9 (7; 11)**	374±2**

Примітки:

1. * - відмінності достовірні щодо значень показників тварин репродуктивного (6-місячного) віку, $p_1 < 0,05$;
2. ** - відмінності достовірні щодо значень показників тварин відповідного вікового контролю, $p_2 < 0,05$;
3. n - кількість тварин у групі;
4. ІК - інтактний контроль, ГА - глюкозаміну гідрохлорид.

Отже, на підставі отриманих даних можна констатувати достовірну геропротекторну дію глюкозаміну гідрохлориду щодо функціональної активності сперматозоїдів у старих щурів.

Визначення рівня гормонів у сироватці крові щурів різного віку показало, що при старінні вміст тестостерону поступово знижується, а рівень простатичного специфічного антигену - підвищується (табл. 3). Простатичний специфічний антиген є глікопротеїном, що синтезується в нормальних клітинах передміхурової залози, яка виділяє його у протоки. Білок ПСА належить до класу серинових протеїназ з сімейства калекреїнів. На сьогодні ПСА є найбільш інформативним

пухлинним маркером, підвищення якого при старінні вказує на високий ризик розвитку аденоми (доброякісної гіперплазії) та раку простати.

Таблиця 3

Вплив глюкозаміну гідрохлориду у дозі 100 мг/кг на вікову динаміку рівня гормонів у сироватці крові щурів ($M \pm m$)

Групи тварин	n	Гомони	
		Тестостерон, нмоль/л	ПСА, нг/мл
6 місяців			
Віковий ІК	8	43,52±5,39	2,32±0,42
ГА	6	39,50±6,11	2,88±0,74
12 місяців			
Віковий ІК	6	30,88±3,99	3,74±0,25
ГА	6	54,31±5,69	2,68±0,44
18 місяців			
Віковий ІК	6	18,55±3,75*	5,26±0,91*
ГА	6	33,84±8,32	3,53±0,67**
21 місяць			
Віковий ІК	6	16,01±3,10*	7,81±0,83*
ГА	6	29,91±3,88	5,59±0,54*/**

Примітки:

1. * - відмінності достовірні щодо значень показників тварин репродуктивного (6-місячного) віку, $p_1 < 0,05$;
2. ** - відмінності достовірні щодо значень показників тварин відповідного вікового контролю, $p_2 < 0,05$;
3. n - кількість тварин у групі;
4. ІК - інтактний контроль, ГА - глюкозаміну гідрохлорид.

5 Глюкозаміну гідрохлорид сприяв підвищенню андрогенної насиченості організму старіючих щурів (табл. 4). Рівень тестостерону у групах 18- та 21-місячних тварин, яким протягом 1 місяця вводили ГА, незважаючи на менші у чисельному вираженні значення, достовірно не відрізнявся від рівня гормону у групи інтактних щурів репродуктивного віку (6-місячного контролю). Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок, що покращення функціональної активності сперматозоїдів на фоні застосування ГА відбувається за рахунок збереження останнім рівня андрогенів і фізико-хімічних властивостей мембран сперматозоїдів (підвищення осмотичної резистентності) у старіючих щурів, що підтверджується підвищенням відносної маси сім'яників та їх придатків.

10 Іншим позитивним моментом геропротекторної дії глюкозаміну гідрохлориду є його нормалізуючий вплив на продукцію ПСА передміхуровою залозою, вміст якого достовірно знижується у тварин передстаречого та старечого віку. Така динаміка ПСА є опосередкованою ознакою нормалізації функціонального стану передміхурової залози у старіючих щурів.

15 Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок про геропротекторну, захисну дію глюкозаміну гідрохлориду на репродуктивну систему старіючих щурів. Профілактичне введення глюкозаміну гідрохлориду сприяє збереженню рівня андрогенної насиченості, функціональної активності сперматозоїдів та зниженню рівня ПСА, що відкриває можливості його використання в геріатричній практиці з метою профілактики вікових порушень сперматогенезу та дефіциту андрогенів.

Джерела інформації:

- 25 1. Hayflick L. The future of ageing // Nature. - 2000. - Vol. 408, № 6809. - P. 267-269.
2. Анисимов В.И. Молекулярные и физиологические механизмы старения: В 2 т. - 2-е изд., перераб. и доп. - СПб.: Наука, 2008. - Т.1. - С. 279-313.
3. Горпинченко И.И. Климакс у мужчин // Сексология и андрология - К.: Абрис, 1997 - С. 534-545.
- 30 4. Морозов В.Г., Рыжак Г.А., Малинин В.В. Цитамини. Биорегуляторы клеточного метаболизма. - СПб.: Фолиант, 2000. - 120 с.

5. Морозов В.Г., Кузнецов С.В., Шатаева Л.К., Серый С.В., Рыжак Г.А., Григорьев Е.И., Малинин В.В., Кузьмин С.Г. ЦИТАМИНЫ. Биологически активные добавки к пище. Методические рекомендации. - СПб.: ИКФ "Фолиант", 2002. - 56 с.

6. Остеоартроз: консервативная терапия. Монография / Авт. кол.: Н.А. Корж, А.Н. Хвисюк, Н.В. Дедух и др. Под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. - Харьков: Золотые страницы, 2007. - С. 424.

7. Towheed T., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Review). Cochrane database of systematic reviews 2009; (1):CD002946.

8. Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Яковлева Л.В. и др. Физиологическое значение глюкозамина // Физиологический журнал. - 1990. - Т. 36, № 2. - С. 115-120.

9. Компанцев В.А., Алябьев А.А., Маринина Т.Ф. и др. Композиция - лекарственная форма противоартрозного средства глюкозамина гидрохлорида для ректального применения; заявитель Пятигорская гос. фармацевтическая академия (RU). - № 2004111912/15; заявл. 19.04.04; опубл. 20.08.06. - Режим доступа: www.fips.ru.

10. Пат. 40171 Україна, МПК (2009) А61К 31/726. Спосіб корекції порушень сперматогенезу у щурів / Зайченко Г.В., Яковлева Л.В., Зупанець І.А., Караченцев Ю.І., Бречка Н.М., Коренева Є.М., Сиротенко Л.А., Божко Т.С., Павленко Н.Я., Андріяненко О.В.; заявники та патентовласники ДУ ІПЕП АМН України, Нац. фарм. ун-т. - № U200812964; заявл. 07.11.08; опубл. 25.03.09, Бюл. № 6. - 10 с.

11. Бариляк І.Р., Неумержицька Л.В., Бишовець Т.Ф., Даниленко В.С. Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин. // В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За редакцією О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - С. 139-152.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування глюкозаміну гідрохлориду для корекції вікових порушень сперматогенезу при старінні.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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

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