



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41003** (13) **U**
(51) МПК (2009)
G09B 23/00
G09B 23/28 (2009.01)
G09B 19/10
A61P 43/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ

1

(21) u200815151
(22) 29.12.2008
(24) 27.04.2009
(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.
(72) РОДИНСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ГЕОРГІЙОВИЧ,
UA, НЕРУШ ПЕТРО ОПАНАСОВИЧ, UA,
БЕЛОКОНЬ ВІКТОРІЯ МИКОЛАЇВНА, UA
(73) РОДИНСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ГЕОРГІЙОВИЧ,
UA, НЕРУШ ПЕТРО ОПАНАСОВИЧ, UA,

2

БЕЛОКОНЬ ВІКТОРІЯ МИКОЛАЇВНА, UA
(57) Спосіб моделювання гіпотиреозу, що включає щоденний вплив мерказолілом як тиреостатиком у дозі 10мг/кг, який **відрізняється** тим, що мерказоліл вводять внутрішньоочеревинним чином протягом 30 діб, з можливістю посилення дози на 5мг/кг, через кожні 5 діб.

Корисна модель відноситься до навчальних посібників, зокрема, до наукових і медичних моделей, засобів моделювання, до використання лікарських засобів для специфічних цілей та може бути використаною в нейрології, патофізіології, патоморфології або в експериментальній ендокринології для дослідження функціональних розладів щитовидної залози у лабораторних тварин.

Об'єкт ґрунтується на реалізації дефіциту тиреоїдних гормонів, котрий покладений в основу гіпотиреозу, викликає уповільнення основних процесів обміну речовин, пониження теплового та основного обмінів, порушення функцій різних органів і систем, розлади пам'яті, розвиток депресії, парестезії, здебільшого, на тлі тунельних нейропатій, синдром зап'ястного каналу, атаксії, зниження слуху, уповільнення сухожильних рефлексів, м'язові спазми, їх ригідність тощо.

Відомий спосіб моделювання гіпотиреозу шляхом впливу радіоізотопами [1]. Недоліками способу є травмування тварин, надмірна тривалість гіпотиреоїдного стану (близько 5 місяців), інстинктивний характер відновлення функції щитовидної залози, небезпека опромінення персоналу радіоізотопними засобами, що інформує про недостатню якість і технологічність моделі.

Інший спосіб моделювання гіпотиреозу ґрунтується на тиреоїдектомії, що заснована на оперативній екстирпації щитовидної залози [2]. Такий шлях моделювання виключає небезпеку опромінення персоналу. Однак, у більшості випадків він залишається спонтанним до відновлення функції

щитовидної залози й часто призводить до летальності лабораторних тварин, що робить якість моделі несприятною, а оперативний характер втручання - ускладнює технологічність її реалізації.

З досліджуваного рівня техніки встановлено, що більш доцільним у цьому напрямі є застосування тиреостатичних препаратів, які пригнічують гормоноутворюючу функцію щитовидної залози. Найбільш ефективними серед них є представники тіокарбамідної групи, як похідні меркаптоімідазолу, котрі вироблені на основі сірки [3].

Більш наближеним до дійсної корисної моделі за сукупністю істотних ознак серед об'єктів аналогічного призначення є спосіб моделювання гіпотиреозу, що включає щоденний вплив мерказолілом як тиреостатиком, у відповідності з котрим, мерказоліл вводять пероральним чином, у вигляді водяно-крахмальної суспензії, на протязі 21 доби. При цьому мерказоліл, переважно, вводять у дозі 5-50мг/кг [3].

Недоліком способу є недостатня якість моделі гіпотиреоїдного стану, з-поза недоробки впливового режиму тиреостатику. На погляд заявника його щоденне пероральне вживання зв'язується зі звиканням або фармакологічною адаптацією тварин до запропонованого впливу, без помітного погіршення розладів гормоноутворюючої функції щитовидної залози, а наприкінці експерименту, як і у попередньому випадку, зберігається високий ризик летальності, вірогідніше за все, з-поза невиправданої межі коливання дози від 5 до 50мг/кг.

(13) **U**(11) **41003**(19) **UA**

До основи дійсної корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб моделювання гіпотиреозу, використання котрого дозволило б шляхом опрацювання дозового режиму тиреостатику, з можливістю його уніфікації, збільшити якість моделі та знизити ризик летальності тварин в експерименті.

Вищезазначений технічний результат досягається тим, що при здійсненні у відомому способі моделювання гіпотиреозу, що включає щоденний вплив мерка-золілом як тиреостатиком у дозі 10мг/кг, у відповідності до корисної моделі, мерказоліл вводять внутрішньоочеревинним чином на протязі 30 діб, з можливістю посилення дози на 5мг/кг через кожні 5 діб.

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності відмінних ознак дійсної корисної моделі з вищезазначеним технічним результатом полягає у наступному.

Введення мерказолілу внутрішньоочеревинним чином забезпечує точність дозування препарату та швидкість ефекту. Збільшення впливового режиму цим препаратом (від початкової дози, що сягає 10мг) на 5мг/кг через кожні 5 діб сприяє виявленню поступового дисбалансу гормонотворюючої функції щитовидної залози, знизити ризик летальності тварин під час моделювання, а в сукупності забезпечує збільшення якості моделювання гіпотиреозу.

30-денний термін введення мерказолілу обумовлений тим, що це забезпечує стійке зниження рівня тироксину та підвищення рівня тиреотропного гормону. Саме за цей період моделювання ми отримали найбільш стійкі зміни функціонального стану щитовидної залози. Більш тривале введення препарату не супроводжується змінами гормональної активності даної залози. Менш тривалий термін моделювання не забезпечує ефективності модельного стану.

Поступове підвищення дози мерказолілу на 5мг було встановлено експериментально. Таке підвищення тиреостатичного препарату призводить до стабілізації гіпотиреоїдного стану і не чинить токсичного впливу на організм тварини. Дія мерказолілу призводить до адаптації його впливу, а 5-ти добове зниження інтенсивності компенсується 5мг мерказолілу. Таким чином, забезпечується стабілізація гіпотиреоїдного стану на певному рівні.

Опрацювання дозового режиму тиреостатику у запропонованому вигляді надає шанс на його уніфікацію, тобто на багаторазове використання об'єкта у сфері переважного використання.

Додаткові переваги об'єкта над прототипом зв'язуються зі зменшенням спотворення результату моделювання і підвищенням економічності, насамперед, за фактами зниження летальності тварин й активних доз тиреостатику в експерименті.

Тож, сукупність відмінних ознак запропонованого способу моделювання і гіпотиреозу є суттєвою та відповідає критерію «новизна», оскільки має причинно-наслідковий зв'язок з реалізацією вищезазначеного технічного результату та не впливає з досліджуваного рівня техніки явним чином.

Оцінка результатів моделювання гіпотиреозу була верифікована шляхом імуноферментного аналізу, на основі показників концентрації тироксину (T_4) і тиреотропного гормону (ТТГ) [4], які знаходяться в сироватці крові та щитовидній залозі, володіють поліфункціональними метаболічною й морфогенетичною діями, впливаючи на органи і тканини. До основних фізіологічних ефектів тиреоїдних гормонів відносять: регуляцію енергетичного обміну, розвиток білкового, вуглеводного і жирового обмінів, вплив на серцево-судинну, травну, нервову, кістково-м'язову системи та психіку [1,5].

Було встановлено, що рівень T_4 у тварин, які отримували ін'єкції мерказолілу за умов запропонованого технічного рішення, знижувався у 2,5 рази, наприклад, у порівнянні з інтактними тваринами, а рівень ТТГ збільшувався у 5,5 рази, що є доказом повної адекватності відтворення моделі гіпотиреозу. Якість моделі гіпотиреоїдного стану оцінювали за відсутністю випадків летальності та морфологічним аналізом зразків щитовидної залози, взятих як у інтактних, так і у експериментальних тварин. При цьому констатували, що збільшення дозового режиму мерказолілу на 5мг/кг через кожні 5 діб призводило до зменшенні розмірів фолікулів, вмісту колоїдів в них, змін органосудинного русла тощо, як ознак поступового дисбалансу гормонотворюючої функції щитовидної залози серед експериментальних тварин.

Сутність. Для моделювання гіпотиреозу найбільш доцільним є залучення лабораторних тварин лінії Вістар, мерказолілу, у таблетованій лікарській формі (по 5 мг) і стандартного фізіологічного розчину («Здоров'я», Україна).

Для реалізації високоякісної моделі гіпотиреозу і зниження ризику летальності серед лабораторних тварин виконують ін'єкції мерказолілу, розчиненого фізіологічним розчином, внутрішньоочеревинним чином, починаючи вплив з 10мг/кг. Надалі початкову дозу мерказолілу посилюють на 5мг/кг через кожні 5 діб, на протязі 30 діб. Тобто, у 1-5 доби моделювання доза мерказолілу складає 10мг/кг, у 6-10 - 15мг/кг, у 11-15 - 20мг/кг, у 16-20 - 25мг/кг, у 21-25 - 30мг/кг, у 26-30 - 35мг/кг.

Таким чином, формування гіпотиреоїдного стану за пропозицією Заявника досягається поступовим збільшенням дозового навантаження мерказолілом, насамперед, при його внутрішньоочеревинному введенні, подоланням адаптації тварин до процесів дисфункції щитовидної залози, як передумов збільшення якості моделі, у т.ч. зменшення ризику летальності.

Враховуючи можливість звикання тварин до дії мерказолілу, запропоноване рішення задачі розширює межі і відкриває нові віхи його використання у досліджуваному напрямі. Запропонована корисна модель може знайти застосування в області нейронаук, у сферах патофізіології, патоморфології гіпофункції щитовидної залози, допоможе визначити вплив гіпотиреозу на функціональний стан центральної і периферичної нервової систем.

Отже, запропоноване рішення задачі відповідає умові «промислова придатність», оскільки підтверджує можливість його відтворення з перевіркою

шенням вищезазначеного технічного результату за допомогою відомих продуктів. Його характеристика, що зазначена у н.п. Формули, визначає відмінність від об'єктів аналогічного призначення та можливість його кваліфікації корисною моделлю.

Джерела посилання:

1. Калинин А.П., Рафибеков Д.С., Потемкина Е.Е. Клинические проявления гипотиреоза // Проблемы эндокринологии. -1994. -№4. -С. 21-23.

2. Кузьмак Н.И. Влияние тиреостатических препаратов и тиреоидэктомии на содержание сия-

ловых кислот в сыворотке крови и печени крыс. // Вопр. мед. химии. -1978. -№1, -С.52-57.

3. Неруш П.О., Макій Є.А., Родинський О.Г. Вікові особливості функціонування нервово-м'язової системи щурів за умов гіпертиреозу // Фізіологічний журнал. -2001. -Т.47. -№5. -С.12-17.

4. Комаров С.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. М.: Элиста-Джангар, 2004. -216с.

5. Козловская Л.В., Николаев А.Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина, 1984. -С.28-53.