



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51777 (13) U
(51) МПК (2009)
G09B 23/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ СТЕАТОГЕПАТОЗУ

1

(21) u201002865

(22) 15.03.2010

(24) 26.07.2010

(46) 26.07.2010, Бюл. № 14, 2010 р.

(72) БОНДАРЕНКО ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА,
КУЗЬМІНОВА ІРИНА АНАТОЛІЇВНА, КОНДАКОВ
ІГОР КОСТЯНТИНОВИЧ, ГАЛЬЧИНСЬКА ВАЛЕН-
ТИНА ЮРІЇВНА(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРО-
БЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИ-
ЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇ-
НИ" (ДУ ІПЕП)

2

(57) 1. Спосіб моделювання стеатогепатозу, що включає індукування печінкових розладів, який **відрізняється** тим, що статевозрілих кролів піддають впливу цілодобового освітлення протягом 5 місяців у режимі - вдень природним світлом, а вночі електричною лампою, підтримуючи інтенсивність освітлення 30-40 люкс, та утримують на холестериновій дієті.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при холестериновій дієті кристалічний холестерин дозою 200 мг/кг маси тіла вводять перорально за схемою: 5 днів - введення холестерину, 2 дні - відпочинок.

Корисна модель відноситься до експериментальної медицини та біології і може бути використана для моделювання патологічних станів, що пов'язані з проявами жирової хвороби печінки.

В останні роки спостерігається стрімке зростання рівня захворюваності на неалкогольну жирову хворобу печінки. На даний час вона розглядається як найбільш часте ураження печінки, яке в розвинених країнах зустрічається майже у кожного третього дорослого. Жирова хвороба печінки являє собою спектр печінкових розладів, що включають стеатоз різного ступеня вираженості, характеризується пошкодженням гепатоцитів, запаленням і фіброзом, що може призводити у крайньому випадку до розвитку цирозу. Пошук і вдосконалення методів лікування цирозу печінки, як і раніше, залишається актуальною медичною проблемою [1-6].

Вивчення механізму дії різних засобів з метою попередження або лікування проявів стеатогепатозу передбачає проведення експериментальних досліджень на моделях цієї патології.

Натепер в експериментальній медицині відомі хімічно індуковані моделі цирозу печінки, які передбачають застосування гепатотоксичних сполук. Класичним способом є введення розчину тетралорметану (CCL₄) під шкіру в дозі 0,15 мг/100 г маси тіла двічі на тиждень протягом від 20 днів [7, 8] до 2 місяців [9]. В іншій моделі інтрагастрально вводили 20 % олійний розчин CCL₄ в дозі 0,1 мл/100 г маси двічі на тиждень протягом 3 місяців,

паралельно для пиття замість води тваринам давали 5 % розчин етанолу [10]. Для моделювання цирозу печінки за умов її токсичного ураження використовують також введення в шлунок лабораторної тварини двічі на тиждень протягом 1 місяця 50 % розчину софтола на оливковій олії з розрахунку 0,25 мл на 100 г маси тіла і 10 % розчину етанолу замість води для пиття [11].

Відомий також спосіб створення моделі гепатиту і цирозу печінки ссавців, де як хімічну речовину використовують формалін і вводять його шляхом щоденних інгаляцій протягом 7 місяців (концентрація формаліну в повітрі становила 17,5-18,5 мг/л формаліну) [12]. Але при такій концентрації формаліну можливий розвиток гострого отруєння всього організму із запальними і некробіотичними змінами слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і легенів.

Недоліком усіх вищезгаданих способів є необхідність застосування високотоксичних хімічних сполук, що призводить до грубого втручання в організм в цілому. Головним недоліком слід вважати той факт, що в реальному житті всі вищезгадані засоби майже ніколи не є причиною розвитку патологічних станів печінки (окрім поодиноких фактів гострого токсичного отруєння) і саме тому ці моделі не є патогенетичними.

Задача корисної моделі - розробка патогенетичної моделі експериментального стеатогепатозу.

(13) U

(11) 51777

(19) UA

Поставлена задача вирішується тим, що статевозрілих кролів піддають впливу цілодобового освітлення протягом 5 місяців (вдень природне світло, а вночі електричне, інтенсивність освітлення 30-40 люкс) та утримують на холестериновій дієті (кристалічний холестерин в дозі 200 мг/кг маси тіла вводили перорально за схемою: 5 днів - введення холестерину, 2 дні - відпочинок), внаслідок чого розвиваються біохімічні та структурні ознаки жирової хвороби печінки.

Технічний результат - розширення арсеналу експериментальних моделей, адекватних до патологічних змін, що виникають при розвитку стеатогепатозу.

Спосіб апробовано на 10 статевозрілих кролях масою 2-2,5 кг, яких утримували протягом 5 місяців в умовах цілодобового освітлення та на холестериновій дієті. Контрольну групу складали 10

кролів того ж віку і статі, яких утримували в умовах звичайної зміни дня і ночі та на стандартному раціоні.

Встановлено, що у піддослідних кролів порівняно з інтактним контролем маса тіла протягом експерименту статистично не змінювалась, втім під час розтину спостерігалось посилення відкладення підшкірного та внутрішньочеревинного жиру, зміна кольору печінки - вона ставала жовтою, а інколи в печінці виявлялися камінці зеленого кольору.

Водночас у піддослідних кролів реєстрували значне, що наростає у часі, збільшення концентрації в крові загального холестерину, холестерину в складі ліпопротеїнів низької щільності на тлі паралельного зменшення холестерину в складі ліпопротеїнів високої щільності, а також гіпертригліцеридемію (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив тривалого цілодобового освітлення і холестеринового навантаження на показники ліпідного спектру крові у молодих статевозрілих кролів

Показник ліпідного спектру крові	Стат. показ.	Умова дослідження	
		інтактний контроль (n=10)	Цілодобове освітлення + навантаження холестерином (n=10)
Загальний холестерин, ммоль/л	$\bar{x} \pm S\bar{x}$ P	1,75±0,18	16,20±1,16 <0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	$\bar{x} \pm S\bar{x}$ P	0,80±0,12	0,42±0,05 <0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	$\bar{x} \pm S\bar{x}$ P	1,14±0,12	12,36±1,32 <0,001
Тригліцериди, ммоль/л	$\bar{x} \pm S\bar{x}$ P	1,13±0,12	1,88±0,08 <0,001

Печінка кролів, яких утримували в умовах цілодобового освітлення і холестеринової дієти, була зменшена в обсязі, ущільнена, поверхня її бугриста. Гістологічні дослідження печінки у піддослідних кролів, виведених із експерименту через 5 місяців після початку світлової експозиції виявили наявність патологічних морфофункціональних змін, які характеризуються передусім розвитком жирової дистрофії і некрозу гепатоцитів на тлі розростання як міжчасточкової, так і внутрішньочасточкової сполучної тканини, а також формуванням несправжніх часточок, характерних для початкових стадій цирозу (Фіг. 1; 2) та зменшенням інтенсивності PAS-реакції.

Таким чином, запропонована модель стеатогепатозу дозволяє в суттєвій мірі відтворити ознаки жирової дегенерації печінки, притаманні людині.

Джерела інформації:

1. Epidemiology and risk factors for fatty liver [Text] / S. Bellentani [et al.] // Steatohepatitis (NASH and ASH), Kluwer Academic Publishers. - 2001. - Vol. 3. - P. 3-10.

2. Ивашкин, В. Т. Неалкогольный стеатогепатит [Текст] / В. Т. Ивашкин, Ю. О. Шутькова // РМЖ Болезни органов пищеварения. - 2000. - Т. 2. - С. 41-45.

3. Мухин, Н. Неалкогольный стеатогепатит с исходом в цирроз печени [Текст] / Н. Мухин, М. Северов, Т. Лопаткина // Врач. - 2004. - № 12. - С. 13-16.

4. Буеверов, А. О. Жирная печень: причины и последствия [Текст] / А. О. Буеверов // Практикующий врач. - 2002. - № 1. - С. 36-38.

5. Подымова, С. Д. Болезни печени [Текст] / С. Д. Подымова. - М.: [б.и.], 1984. - 234 с.

6. Mathews, R. E. Out-patient management of cirrhosis: a narrative review [Text] / R. E. Mathews, B. M. McGuire, C. A. Estrada // South Med. - 2006. - Vol.99. - P. 600-606.

7. Саркисов, Д. С. Пути восстановления цирротически измененной печени [Текст] / Д. С. Саркисов, Л. С. Рубецкой. - М.: Медицина, - 1965. - 138 с.

8. Final purpose of liver fibrosis research: Development of treatment for liver cirrhosis [Text] / I. Okazaki, S. Hozawa, A. Ishikawa [et al.] // Saishin Igaku. - 2000. - Vol. 55. - P. 1725-1734.

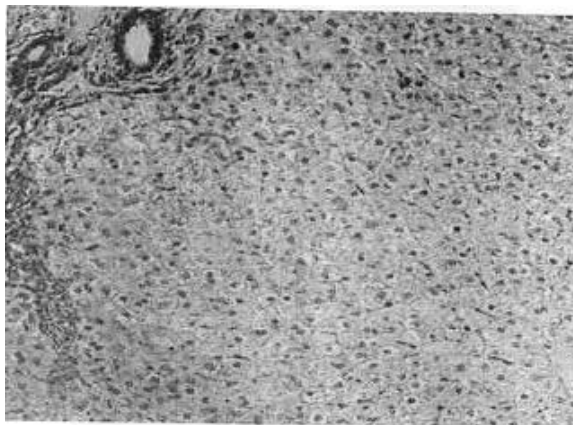
9. Рубецкой, А. С. Некоторые биохимические показатели при экспериментальном циррозе печени крыс и стимуляции регенерации. [Текст] / А. С. Рубецкой, Р. Н. Короткина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1960. - Т. 6, № 7. - С. 122-124.

10. Пат. 43704 U UA, МПК (2006) G09B 23/00. Спосіб моделювання хронічного токсичного гепатиту та цирозу печінки нестатевозрілих щурів [Текст] / Н. А. Рикало, 1.1. Незгода, В. А. Рауцкіс (UA); заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (UA). - № u200903490 ; заявл. 10.04.09 ; опубл. 25.08.09, Бюл. № 16. - 4 с

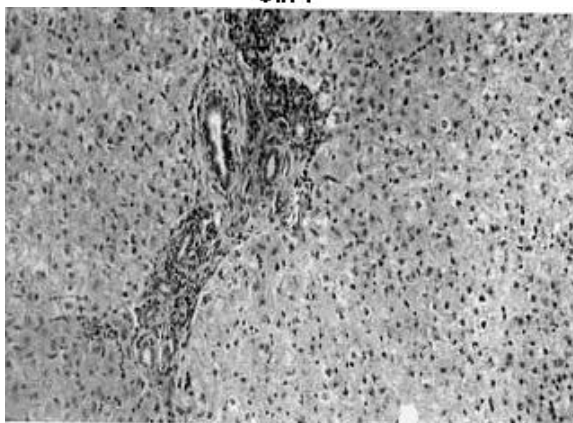
11. Пат. 2197018 RU, МПК G09B 23/28. Способ моделирования цирроза печени [Электронный ресурс] / В. А. Мышкин, Р. Б. Ибатуллина, А. И.

Савлуков [и др.]; заявитель и патентообладатель Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека (RU). - № 2000103880/14; заявл. 16.02.00; опубл. 20.01.03. - Режим доступа: www.fips.ru.

12. Дмитренко, Н. П. Роль взаимодействия путей метаболизма формальдегида и оксида азота в механизме их токсического действия [Текст] / Н. П. Дмитренко, А. Холиан // Укр. біохім. журн. - 2005. - Т. 77. - С. 23-31.



Фіг. 1



Фіг. 2