



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **105657**

(13) **U**

(51) МПК

**A61K 31/196** (2006.01)

**G09B 23/28** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2015 10370</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Мельничук Дмитро Олексійович (UA), Грищенко Вікторія Анатоліївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>23.10.2015</b>	(73) Власник(и):	<b>НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ, вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ-41, 03041 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.03.2016</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.03.2016, Бюл.№ 6</b>		

## (54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

### (57) Реферат:

Спосіб моделювання токсичного гепатиту включає застосування тваринам нестероїдного протизапального препарату. В якому щурам після годівлі перорально вводять 5-10 % розчин препарату в дозі 11,5-13,5 мг/кг маси тіла, один раз на добу, впродовж 14 діб.

UA 105657 U



Корисна модель належить до сільського господарства, зокрема до ветеринарії, а саме: до способів штучного відтворення медикаментозної форми токсичного гепатиту в тварин для дослідження ультраструктурних і метаболічних закономірностей перебігу патологічних процесів за розвитку гепатопатології та клінічного випробування ефективності новостворених препаратів.

Відомий аналог [патент RU 2195024, опубл. 20.12.2002]. Спосіб моделювання гастродуоденіту, асоційованого з гіперліпідемією, який полягає в тому, що тварин утримують на атерогенній дієті, яка включає холестерин, протягом 5-6 тижнів, а потім на фоні холестеринового навантаження впродовж 8-10 діб інтрагастрально вводять нестероїдні протизапальні засоби, які попередньо розчиняють у 10 % розчині медичної жовчі.

Недолік аналогу полягає у значній тривалості терміну штучного моделювання гастродуоденіту і технічній складності інтрагастрального введення нестероїдних протизапальних засобів, що може супроводжуватися розвитком ускладнень.

В основу корисної моделі поставлена задача штучного відтворення у щурів медикаментозної форми токсичного гепатиту, який максимально відповідає за комплексом клініко-біохімічних, морфологічних та патолого-анатомічних змін спонтанному перебігу гепатиту в тварин. Зазначену модель можливо використовувати для вивчення механізмів патогенезу медикаментозної форми токсичного гепатиту в тварин та при клінічному випробуванні ефективності новостворених лікарських препаратів.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб моделювання токсичного гепатиту, який включає застосування тваринам нестероїдного протизапального препарату, в якому згідно корисної моделі, щурам після годівлі, перорально вводять 5-10 % розчин препарату в дозі 11,5-13,5 мг/кг маси тіла, один раз на добу, впродовж 14 діб.

Приклад здійснення способу

Для проведення експериментальних досліджень використовували білих лабораторних щурів (самців) 3-місячного віку з масою тіла 200-220 г, із яких формували дослідну і контрольну групи по десять особин у кожній. Тварин утримували на стандартному раціоні віварію. Перед початком проведення досліді щурів витримували на карантині упродовж двох тижнів. Тривалість досліді становила 14 діб.

Медикаментозну форму токсичного гепатиту в лабораторних тварин викликали шляхом перорального застосування 5-10 % розчину препарату "Диклофенак" (у таблетках), що входить до групи нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), у дозі 11,5-13,5 мг/кг маси тіла, один раз на добу, впродовж 14 діб. Спостерігали за змінами загального стану тварин, наявністю симптомів інтоксикації. До контрольної групи віднесено інтактних тварин, яким перорально вводили еквівалентний об'єм дистильованої води.

Більшість лікарських препаратів після засвоєння у шлунково-кишковому тракті надходять до печінки, де вони біотрансформуються під дією різних ізоферментів цитохрому P450, 2E1 та 1A2 з утворенням NAPQI. Подальші етапи метаболізму полягають у зв'язуванні з глутатіоном. Утворені гідрофільні метаболіти переносяться транспортними білками, які знаходяться на мембрані гепатоцитів, до плазми або жовчі та виводяться з організму через нирки або шлунково-кишковий тракт. При збільшенні добової дози НПЗП, до якого відноситься препарат "Диклофенак", зростає рівень NAPQI. При цьому виникає дефіцит глутатіону, а NAPQI з'єднується з нуклеофільними групами білків гепатоцитів, що призводить до їх некрозу. Зміна активності печінкових ферментів (індукція чи інгібування під дією ксенобіотиків) може призвести до підвищення або зниження концентрації ксенобіотиків в плазмі і, відповідно, до появи небажаних реакцій. Регулярне введення щурам препарату "Диклофенак" впродовж двох тижнів супроводжувалося появою стійких та виражених клінічних ознак токсичного гепатиту, що починали проявлятися у тварин вже на сьому добу його введення та характеризувалися пригніченням загального стану, зниженням апетиту, стабільним зменшенням середньої маси тіла по групі на 15-25 г, тьмяним шерстним покривом, зниженням еластичності шкіри, збільшенням і болючістю живота, рідкими, неприємного запаху каловими масами, з рештками неперетравленого корму та домішками слизу. Можливі поодинокі випадки загибелі тварин.

Дані клінічного прояву токсичного гепатиту доповнюють результати патолого-анатомічних і гістоморфологічних досліджень печінки: темно-вишневий колір паренхіми, в'яла консистенція й кровонаповнення, супутня жирова дистрофія, дисконкомплексція печінкових балок та лімфоцитарна інфільтрація міжчасточкової сполучної тканини.

При дослідженні біохімічних показників крові у хворих на медикаментозну форму токсичного гепатиту в щурів відмічали вірогідне підвищення активності відносно специфічних для печінки ферментів: аланінамінотрансферази - на 23,1 %, аспартатамінотрансферази - на 39,9 %, лужної фосфатази - на 28,3 % та γ-глутамілтранспептидази в 2,1 рази за одночасного зменшення вмісту загального білка - на 13,6 % порівняно з контролем (інтактні тварини), що свідчить про

деструкцію гепатоцитів, зниження інтенсивності білоксинтезувальних процесів та розвиток внутрішньопечінкового холестазу.

5 Технічним результатом способу моделювання токсичного гепатиту є здатність штучно відтворювати у тварин медикаментозну форму токсичного гепатиту з вираженими клінічними та патолого-анатомічними змінами, характерними для розвитку запального процесу в паренхімі печінки, що може бути використано у ветеринарії з метою вивчення особливостей ультраструктурних та метаболічних змін в організмі тварин за розвитку гепатопатології, а також для клінічного випробування новостворених препаратів та впровадження у тваринництво ефективних схем лікування хвороб печінки.

10

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15 Спосіб моделювання токсичного гепатиту, який включає застосування тваринам нестероїдного протизапального препарату, який **відрізняється** тим, що щурам після годівлі перорально вводять 5-10 % розчин препарату в дозі 11,5-13,5 мг/кг маси тіла, один раз на добу, впродовж 14 діб.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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