



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **83481**

(13) **U**

(51) МПК

**G09B 23/28** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 04312**

(22) Дата подання заявки: **05.04.2013**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.09.2013**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.09.2013, Бюл.№ 17**

(72) Винахідник(и):

**Родинський Олександр Георгійович (UA),  
Зінов'єва Олена Григорівна (UA)**

(73) Власник(и):

**Родинський Олександр Георгійович,  
вул. Червона, 22-а, кв. 54, м.  
Дніпропетровськ, 49069 (UA),  
Зінов'єва Олена Григорівна,  
вул. Косіора, 49, кв. 73, м. Дніпропетровськ,  
49000 (UA)**

## (54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

(57) Реферат:

Спосіб відтворення моделі експериментального цукрового діабету у білих щурів. Відтворення експериментального цукрового діабету проводиться після попереднього утримання тварин протягом місяця на збідненій білками та вітамінами дієті за допомогою алоксану моногідрату у дозі 170 мг/1000г маси тварини одноразовим введенням.

**UA 83481 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до наукових і медичних моделей, засобів моделювання та може бути використана у неврології, патофізіології, патоморфології, експериментальній ендокринології та діабетології для моделювання цукрового діабету (ЦД), а також дослідження його наслідків.

Відомий спосіб моделювання ЦД *in vitro* шляхом дії розчину D-глюкози у різних концентраціях - від 6 до 25 ммоль протягом 30 хвилин на нервові клітини мозку [1]. Недоліком даної моделі є нетривале перебування у стані гіперглікемії тканини мозку, що не дає можливості відслідкувати більш пізні зміни при ЦД.

Відомий спосіб моделювання ЦД шляхом введення дексаметазону протягом 11 діб у дозі 1 мг/кг маси тіла щура протягом 35 днів утримання на високо жировій дієті [2]. Недоліком даної моделі є багаторазове введення препарату, що створює додатковий стрес для тварин, а також є більш трудомістким. Тим більше, що дана модель більше відображує перебіг інсулінонезалежного ЦД у людини.

Відома модель відтворення ЦД першого типу шляхом триразового введення стрептозотоцину з інтервалом у 7 діб [3]. Недоліком даної моделі є те, що у даному способі тварині внутрішньоочеревинно вводять ад'ювант Фрейнда, який є токсичним та високо алергенним. Зважаючи на можливість виникнення діабету аутоімунним шляхом даний спосіб може мати місце, але не можна виключити самого токсичного впливу даного ад'юванту на інші тканини і органи, тож відносити наслідки даного способу до наслідків діабету з повною впевненістю не можливо.

Більш наближеним до корисної моделі є спосіб моделювання ЦД, який включає введення діабетогенного препарату алоксану з наступним годуванням тварин через 2 години солодкою їжею [4]. Даний спосіб вирішує проблему загибелі тварин через розвиток гіпоглікемічного стану, що виникає після руйнування  $\beta$ -клітин і викликає значну гіперінсулінемію [5,6]. Недоліком даного способу є те, що певна кількість тварин резистентна до діабетогенної дії алоксану, за даними літератури це число наближається до 25 %, а за рахунок того, що у даному способі моделювання використовуються низькі дози алоксану (20 мг/кг) не можливо відтворити високий відсоток тварин, що захворіли на ЦД через неможливість знищити переважну більшість  $\beta$ -клітин, що, в свою чергу, створює умови для кращої регенерації даної структури. У вищезначеному способі також не враховується харчовий раціон тварин. [6].

До основи корисної моделі поставлена задача розробити такий спосіб моделювання ЦД, який би був економічно доцільним, а також міг би забезпечити високий відсоток тварин з ЦД різного ступеню тяжкості.

Поставлена задача досягається тим, що спосіб моделювання ЦД досягається шляхом одноразового введення діабетогенного препарату з попереднім утриманням тварин на збідненій вітамінами та білками дієті.

Дослідженнями заявника доведено, що спосіб моделювання ЦД після попереднього утримання тварин на дієті набуває корисності так як досягається високий відсоток відтворення ЦД.

Продуктами, які мають природний набір антиоксидантів, підтримується достатній рівень функціонування антиоксидантних систем організму. За умов алоксанового діабету спостерігається активація перекисного окислення ліпідів та зниження активності редокс-системи глутатіону у плазмі крові [7]. Оскільки алоксан - це уреїд мезоксалевої кислоти, який у організмі зворотно перетворюється у діалурову кислоту. Даний процес супроводжується накопиченням вільних радикалів [5,8], які викликають пошкодження  $\beta$ -клітин шляхом розривів ДНК у ядрах цих клітин [9,10], або ж пошкодження мембран  $\beta$ -клітин у зв'язку з дитіоловими групами [5].

Відомо також, що чутливість тварин до алоксану підвищується при утриманні тварин на високо жировій дієті, і навпаки - при збільшенні у раціоні тварин білків та вуглеводів зростає резистентність до препарату [5]. Тож підтримання достатньої кількості антиоксидантів може бути також частковою причиною стійкості до дії алоксану.

Тож, застосування вищезначеного способу моделювання цукрового діабету з новими внесеннями має причинно-наслідковий зв'язок з отриманням технічного результату і розширює можливості його використання.

Сутність. Тварин протягом одного місяця утримують на дієті, збідненій білками та вітамінами. Через місяць після вищезначеної дієти тварин протягом доби утримують без доступу до їжі при збереженому доступі до води протягом доби. На наступну добу як діабетогенний препарат застосовують алоксану моногідрат (вир. Sigma, США), у дозі 170 мг/кг маси тіла щура, розведений у ОДМ цитратному буфері з pH 4,0, так як період напіврозпаду алоксану дуже короткий, а у кислому середовищі стійкість алоксану значно вища [5]. Алоксан вводять одноразово внутрішньоочеревинно. Через годину тваринам відновлюють доступ до їжі.

Спосіб був апробований у групі щурів лінії Вістар. Було відібрано тварин одного віку (молодих статевозрілих самців віком 5-6 місяців) та розподілено на дві рівні групи. Обидві групи тварин утримувалися у стандартних умовах віварію з 12-годинним темним та 12-годинним світлим проміжком.

Першу групу тварин (n=15) протягом місяця утримували на високо вітамінізованій дієті з великою кількістю білка та вітамінів (додавання до раціону харчування свіжих овочів, фруктів та м'яса). Інша група тварин (n=15) отримувала збіднений раціон (кукурудзяна крупа).

У першій групі тварин показники глюкози крові на 2-гу добу від введення алоксану складали  $14,04 \pm 2,88$  ммоль/л., у другій -  $20,05 \pm 2,85$  ммоль/л... При цьому у першій групі тварин не захворіло на ЦД 46,6 %, розвивався діабет легкого ступеню тяжкості у 20 %, середнього та тяжкого ступеню діабет розвивався у 33,3 % тварин. У другій групі тварин на діабет захворіло 100 % тварин, при цьому у 46,6 % розвивався ЦД легкого ступеню, у 53 % - середнього та тяжкого ступеню. Летальність у першій групі тварин склала 6,66 %, у другій - 13,3 %.

Запропонована корисна модель забезпечує відтворення ЦД різного ступеню тяжкості у більшій кількості тварин. Це дає змогу суттєво знизити витрату тварин та збільшити вихід тварин для дослідження різних варіантів перебігу ЦД.

Таким чином, запропоноване рішення задачі відповідає умові "промислова придатність" як таке, що може бути використане у науковій практиці.

Тож, характеристика способу відтворення ЦД, що зазначена у формулі, забезпечує відмінність від об'єктів аналогічного призначення, а з урахуванням наданих тверджень допускає можливість набуття правової охорони як корисної моделі.

Джерела літератури:

1. Способ моделирования и исследования последствий сахарного диабета "in vitro": пат. №2427040 России, МПК G09B23/28 / А.А. Мокрушин (RU), Учереждение Российской академии наук институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (RU); -№ 2009148935; Заявл. 28.12.11; Оpubл. 20.08.2011, Бюл. №23.

2. Спосіб комбінованого моделювання цукрового діабету 2 типу у щурів: пат. № 53262 України, МПК G09B23/00 / О.І. Гладких (UA), Ж.А. Лещенко (UA), В.В. Полторак (UA), Н.С. Красова (UA), Г.В. Федорова (UA), ДУ«Інститут проблем ендокринної патології імю ВЛ. Данилевського АМН України (UA); -№ U201005316; Заявл.30.04.10; Оpubл.27.09.10, бюл. № 18/2010.

3. Способ моделирования сахарного диабета I типа у крыс: пат. № 2400822 России, МПК G09B23/28 / А.Р. Закирьянов (RU), Д.А. Великий (RU), Н.А. Онищенко (RU), Е.Д. Клименко (RU), О.М. Поздняков (RU), ФГУ "НИИ трансплантологии и искусственных органов Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи (RU)», УРАН НИИ общей патологии и патофизиологии РАН (RU); -№2009119336/14; Заявл. 22.05.09; Оpubл 27.09.10.

4. Спосіб експериментального моделювання цукрового діабету: пат. №56852 України, МПК G09B23/28, A61B10/00 / В.К. Гусак (UA), В.К. Гринь (UA), В.Ю. Михайліченко (UA), Ю.В. Родін (UA), Ю.І. Ніколенко (UA), В.В. Пічка (UA), Інститут невідкладної і відновної хірургії АМН України (UA); -№ 2002107686; Заявл. 03.10.02; Оpubл. 15.05.03, бюл. №5/2003.

5. Баранов В.Г. Экспериментальный сахарный диабет / Ленинград, 1983.237с.

6. Зинкович И.И. Роль вегетативной регуляции в развитии аллоксан-индуцированного сахарного диабета у крыс / И.И. Зинкович, И.А. Хрипаченко, Л.А. Кеденко и др. // Эндокринология.-2005. - Т.ЛО, №1 - с.35-40.

7. Иванов В.В. Перекисное окисление липидов и система глутатиона в жировой ткани крыс с аллоксановым диабетом / В.В. Иванов, Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая и др. // Бюллетень СО РАМН.-2010. - Т.30, №6. - с. 101-104.

8. Терехина Н.А. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах крыс при аллоксановом диабете / Н.А.Терехина, О.Ю. Хоробрых, Т.П. Хоробрых // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.-1998. - №4. - с. 25-26.

9. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in b cells of the rat pancreas // Physiol. Res.-2001. - Vol.50. - P.536-546.

10. Титок В.Г. Модели сахарного диабета, их выбор и использование / В.Г. Титок, А.А. Евсеенко, Ф.Адмажиян и др. // Биополимеры и клетка.-1999. - Т. 15, № 12.-С. 103-108.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб відтворення моделі експериментального цукрового діабету у білих щурів, який **відрізняється** тим, що відтворення експериментального цукрового діабету проводиться після

попереднього утримання тварин протягом місяця на збідненій білками та вітамінами дієті за допомогою алоксану моногідрату у дозі 170 мг/1000 г маси тварини одноразовим введенням.

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

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