



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87633** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61D 7/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 11319	(72) Винахідник(и): Романюк Тарас Володимирович (UA), Гнатюк Михайло Степанович (UA), Бурак Андрій Євгенович (UA), Кузьмінчук Віталій Миколайович (UA), Боднар Петро Ярославович (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.09.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ", Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ З СИНДРОМОМ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

(57) Реферат:

Спосіб моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії, що включає введення всередину піддослідній тварині 40 % розчину чотирехлористого вуглецю двічі на тиждень з розрахунку 2 мл/кг, відповідно до корисної моделі, поряд з ентеральним введенням піддослідній тварині 40 % розчину чотирехлористого вуглецю двічі на тиждень з розрахунку 2 мл/кг тварині додатково щоденно ентерально вводять ацетамінофен з розрахунку 50 мг/кг експериментальної тварини.

U
UA 87633

Корисна модель належить до медицини, а саме до експериментальної хірургії, і може бути використана для моделювання цирозу печінки.

Відомий спосіб моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії полягає у тривалому введенні малих доз гепатотропної отрути - чотирихлористого вуглецю (CCl_4) [1]. За відомим способом піддослідній тварині 40 % розчин чотирихлористого вуглецю вводять внутрішньо з їжею двічі на тиждень з розрахунку 2 мл/кг [2]. При даній моделі розвиток фіброзу пов'язаний з активацією цитохром Р450-залежної монооксидази, розташованої в перивенулярних гепатоцитах, і з продукцією ними реактивних видів кисню. Незважаючи на те, що ці порушення при припиненні дії токсину зворотні, тривале його застосування може призвести до формування цирозу печінки. При цьому процес формування цирозу печінки починається через 1,5-2 міс. від початку експерименту з виразним вираженням патологічного процесу через 3-4 місяці [3].

Недоліком відомого способу є значна тривалість процесу моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії, недостатня ефективність методики, що впливає з недостатньою керованістю експериментальної моделі. Так, у відповідності до програми виконання способу захворювання моделюється лише у 30-40 % дослідних тварин, а у близько 20 % - закінчується летально [4].

В основу корисної моделі поставлено задачу покращити відомий спосіб моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії, в якому шляхом комбінування гепатотропних речовини досягають кращої керованості і швидшого формування цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії, що свідчить про підвищення ефективності.

При вирішенні технічного завдання було взято до уваги те, що ацетамінофен (N-(4-гідроксифеніл) ацетамід) є високотоксичним середником. Дія ацетамінофену пов'язана з виснаженням резервів глутатіону і кумуляцією проміжних метаболітів у печінці з гепатотоксичним ефектом. А саме з утворенням токсину N-ацетилімідохінон шляхом гідроксилювання цитохрому Р450 та ацетамінофену. Враховано, що ацетамінофен швидко адсорбується з шлунково-кишкового тракту і швидко метаболізується в печінці, демонструючи виражений гепатотоксичний ефект при концентрації препарату не менше 50 мг/кг дослідної тварини.

Поставлену задачу вирішують тим, що моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії, яке включає введення всередину піддослідній тварині 40 % розчину чотирихлористого вуглецю двічі на тиждень з розрахунку 2 мл/кг, відповідно до корисної моделі, поряд з ентеральним введенням піддослідній тварині 40 % розчину чотирихлористого вуглецю двічі на тиждень з розрахунку 2 мл/кг тварині додатково щоденно ентерально вводили ацетамінофен з розрахунку 50 мг/кг експериментальної тварини.

Спосіб здійснюють наступним чином. Для моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії експериментальній тварині ентерально вводять 40 % розчину чотирихлористого вуглецю двічі на тиждень з розрахунку 2 мл/кг і додатково щоденно згодовують у суміші з їжею ацетамінофен з розрахунку 50 мг/кг піддослідній тварини.

Приклад 1. В'єтнамська свинка вагою 15 кг, самка. Для моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії експериментальній тварині двічі на тиждень до їжі домішували 30 мл 40 % розчину чотирихлористого вуглецю. Додатково щоденно тварині згодовано у суміші з їжею 750 мг ацетамінофену.

Починаючи з 2 тижня експерименту, кожні 3-5 діб протягом 1 місяця виконувалась трепанбіопсія печінки експериментальної тварини під сонографічним контролем. Всього було виконано 5 трепан-біопсій печінки. З кожного біоптата готувались по 3 зрізи з різних ділянок. Проаналізовано 150 гістологічних зрізах, у яких у 93,38 % виявлено центролобулярний некроз печінки з формуванням цирозу печінки.

Про вираженість синдрому портальної гіпертензії судили по прямому вимірюванню портального венозного тиску у брижовій вені, шляхом лапаротомії і її канюлювання на 45 добу експерименту. У порівнянні з контрольними значеннями, отриманими на інтактній в'єтнамській свинці, відзначено зростання портального тиску до 236 мм вод. ст., що на 172 мм вод. ст. перевищувало контрольні показники.

Приклад 2. За запропонованим способом проведено моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії у 18 піддослідних в'єтнамських свинок.

Таблиця

Ефективність запропонованої експериментальної моделі цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії

Результат експерименту	Кількість піддослідних тварин
Загальна кількість	18
Змодельований цироз печінки з синдромом портальної гіпертензії	14
Змодельований цироз печінки без синдрому портальної гіпертензії	2
Змодельовати цироз печінки не вдалось	1
Загибель тварини	1

У більшості тварин запропонованим способом вдалось змодельовати цироз печінки. При виконанні трепан-біопсії, як контролю ефективності моделі цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії у 92,35 % гістологічного матеріалу встановлювали централобулярний некроз печінки [Фіг. 1 - Біоптат печінки експериментальної тварини. Централобулярний некроз печінки] з вираженою проліферативною активністю, явищами структурної трансформації [Фіг. 2 - Біоптат печінки. Проліферативна трансформація печінки]. На 45 добу експерименту визначали середнє значення портального тиску, що становило $242,4 \pm 21,6$ мм вод. ст. У контрольній групі дослідних тварин середнє значення становило $92,3 \pm 18,9$ мм вод. ст.

Таким чином, значне зростання показників портального тиску на 45 добу експерименту дозволяло підтвердити синдром портальної гіпертензії у дослідних тварин.

Отже, моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії запропонованим способом характеризується керованістю, суттєвим скороченням часу проведення експерименту і не вимагає значних додаткових фінансових затрат, що свідчить про доцільність використання запропонованої корисної моделі.

Джерела інформації:

1. Jeong H.G. Inhibition of cytochrome P450 2E1 expression by oleanolic acid: hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury// *Toxicol. Lett.* - 1999. - Vol. 105, № 3. - P. 215-222.

2. Jiang Y., Liu J., Waalkes M., Kang Y. J. Changes in the gene expression associated with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis persist after cessation of dosing in mice// *Toxicol. Sci.* - 2004. - Vol. 79, № 2. - P. 404-410.

3. Vorobioff J., Bredfeldt J. E. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats// *Gastroenterology.* - 1984. - Vol. 87, № 4. - P. 1120-1126.

4. Дрель В.Ф. Спосіб моделювання цирозу печінки/ Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. - 2012. - Т. 243, № 8. - С. 45.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб моделювання цирозу печінки з синдромом портальної гіпертензії, що включає введення всередину піддослідній тварині 40 % розчину чотирихлористого вуглецю двічі на тиждень з розрахунку 2 мл/кг, який відрізняється тим, що поряд з ентеральним введенням піддослідній тварині 40 % розчину чотирихлористого вуглецю двічі на тиждень з розрахунку 2 мл/кг тварині додатково щоденно ентерально вводять ацетамінофен з розрахунку 50 мг/кг експериментальної тварини.

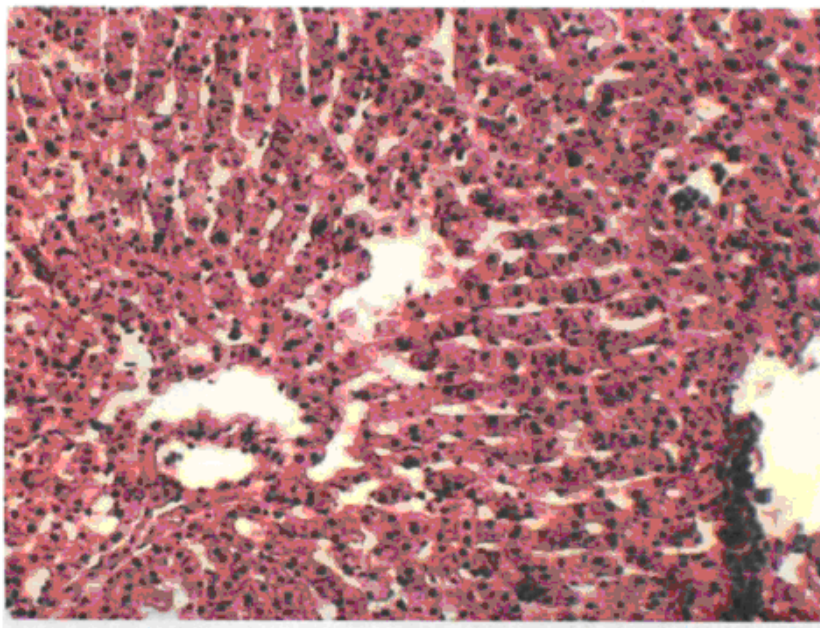


Fig. 1

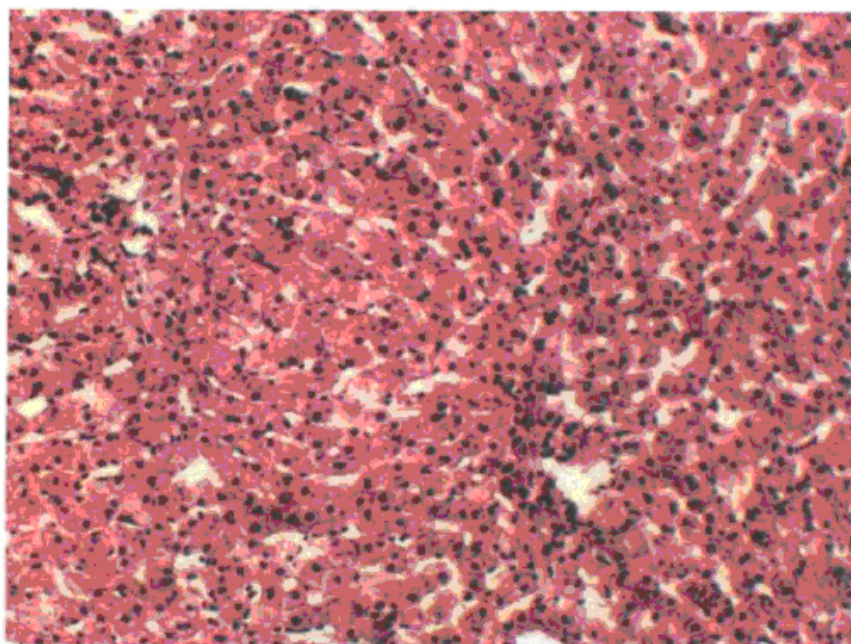


Fig. 2

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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