



УКРАЇНА

(19) UA (11) 67149 (13) U  
(51) МПК  
A61K 35/30 (2006.01)  
A61K 35/37 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ АЛКОГОЛЬ-ІНДУКОВАНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ТА ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

1

2

(21) u201105831

(22) 10.05.2011

(24) 10.02.2012

(46) 10.02.2012, Бюл.№ 3, 2012 р.

(72) ГРИЩЕНКО ВАЛЕНТИН ІВАНОВИЧ, КОВАЛЬОВ ГЕННАДІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, ПЕТРЕНКО ОЛЕКСАНДР ЮРІЙОВИЧ, САНДОМИРСЬКИЙ БОРИС ПЕТРОВИЧ, ЯКИМОВА ТАМАРА ПЕТРІВНА

(73) ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І КРІОМЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

(57) 1. Спосіб корекції алкоголь-індукованих уражень печінки та головного мозку в експерименті

шляхом використання лікувального засобу, який **відрізняється** тим, що використовують кріоконсервовані клітини фетальної печінки і/або фетального головного мозку 9-12 тижнів гестації.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кріоконсервовані клітини фетальної печінки або фетального головного мозку беруть по  $10^7$  клітин на 100 г маси тіла.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що при одночасному використанні кріоконсервовані клітини фетальної печінки і фетального головного мозку беруть по  $5^7$  клітин на 100 г маси тіла.

Корисна модель належить до експериментальної медицини і може бути використана для вдосконалення існуючих і розробки нових методів лікування алкогольних вісцеропатій.

Лікування алкоголь-індукованих уражень печінки та головного мозку, які є наслідками систематичного вживання етилового спирту, є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини.

Існує спосіб церебро- і гепатопротекції в експерименті, який передбачає курсове введення в черевну порожнину препарату "Тіотриазолін" у дозі 50мг/кг маси тіла [1].

Недоліком способу є те, що він є недостатньо ефективним, тому що не спрямований на поліпшення мікроциркуляції і стану місцевої імунної системи в печінці і головному мозку, отже не передбачає впливу на дві ключові ланки патогенезу алкоголь-індукованих уражень цих органів. Крім того, спосіб застосовується одночасно з початком алкоголізації, тобто коли ще немає органічних ушкоджень органів - "мішеней".

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити відомий спосіб церебро- і гепатопротекції в експерименті шляхом застосування фе-

тальних клітин, і таким чином підвищити його терапевтичну ефективність.

Ця задача вирішується тим, що у способі лікування алкоголь-індукованих захворювань, який передбачає використання лікувального засобу, згідно з корисною моделлю, використовують кріоконсервовані клітини фетальної печінки і/або клітини фетального головного мозку 9-12 тижнів гестації. При окремому використанні клітини фетальної печінки або фетального головного мозку беруть у кількості по  $10^7$  клітин, при одночасному використанні - по  $5^7$  клітин на 100г маси тіла.

Використання клітин фетальної печінки і/або фетального головного мозку дозволяє значно підвищити терапевтичний ефект завдяки впливу на мікроциркуляторне русло і місцеву імунну систему в печінці і головному мозку, навіть коли на момент використання клітин вже наявні органічні ушкодження цих органів.

Спосіб здійснюють таким чином.

Безпосередньо перед застосуванням кріоконсервовані фетальні клітини печінки і/або головного мозку 9-12 тижнів гестації розморожують на водяній бані, після чого повільно виконують їх внутрішньовенне введення. При окремому використанні

(19) UA (11) 67149 (13) U

беруть по  $10^7$  клітин, при одночасному - по  $5^7$  клітин на 100г маси тіла.

Приклад.

В експерименті використовували 3-місячних щурів-самиць (Вістар), у яких моделювали алкоголь-індуковані ураження печінки та головного мозку [2]. Для цього заздалегідь відбирали тварин схильних до вживання етилового спирту. Потім проводили хронічне отруєння алкоголем в три етапи. На першому етапі алкоголізацію проводили 5 % розчином етанолу (як єдине джерело рідини), на другому - 15 % розчином етанолу (як єдине джерело рідини), на третьому - 15 % розчином етанолу (як єдине джерело рідини) і 96 % розчином на хлібі. Добова доза алкоголю на третьому етапі складала 14-18г/кг маси тіла, тривалість цього етапу складала одинадцять тижнів. По закінченні вказаного терміну, підслідних щурів переводили на алкоголізацію невеликими дозами (15 % - й розчин етанолу, як єдине джерело рідини) і вводили кріоконсервовані фетальні клітини, не відмиваючи їх від кріопротектору (5-10 % розчин хімічно чистого диметилсульфоксиду). Кількість клітин для однієї тварини розраховували виходячи з дози по  $10^7$  клітин в 0,3мл кріопротектору на 100г маси тіла. План, за яким було сформовано експериментальні групи, наведено у Табл. 1. Щурам першої групи вводили клітини фетальної печінки (по  $10^7$  клітин в 0,3мл кріопротектору на 100г маси тіла), щурам другої групи - клітини фетального головного мозку (по  $10^7$  клітин в 0,3мл кріопротектору на 100г маси тіла), третьої - клітини фетальної печінки і фетального головного мозку (по  $5^7$  клітин в 0,15 мл кріопротектору на 100г маси тіла). В групі порівняння вводили тільки кріопротектор (по 0,3мл на 100г маси тіла).

Терапевтичний вплив оцінювали через 7, 14 і 28 діб після введення клітин. Стан шерстного покриву характеризували за п'ятирівневою шкалою [3]. Оцінку ступеня ушкодження гепатоцитів проводили шляхом визначення інтенсивності ушкодження гепатоцитів по шості ступенях [4]. Результати наведено у Табл. 2-22, де: ГП - група

порівняння (кріопротектор), КФП - клітини фетальної печінки, КФМ - клітини фетального мозку;  $^{\wedge}$ -  $P < 0,05$  по відношенню до ГП відповідного терміну спостереження.

На підставі отриманих даних можна констатувати значний терапевтичний ефект від застосування фетальних клітин. Поліпшується загальний стан організму - збільшується маса тіла (Табл. 2), поліпшується стан шерстного покриву (Табл. 3) і детоксикаційна функція організму (Табл. 4). Зменшується тяжкість алкоголь-індукованого ушкодження печінки, що проявляється стимуляцією синтетичної активності гепатоцитів - зростанням вмісту альбуміну в плазмі крові (Табл. 6) нормалізацією протромбінового часу (Табл. 7), покращенням функціонування монооксигеназної системи печінки (Табл. 10); чітким зниженням рівня маркерів цитолізу (АСТ і АЛТ) в плазмі крові (Табл. 5), зменшенням алкоголь-індукованого оксидативного стресу (гальмування інтенсивності процесів ПОЛ і стимулювання ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту) в печінці (Табл. 8,9), відновленням структури печінки на клітинному (Табл. 11, 13) і тканинному рівнях (Табл. 12, 14), нормалізацією внутрішньопечінкової гемодинаміки (Табл. 12, 14). Покращується стан головного мозку - зменшується інтенсивність прооксидантних процесів, стимулюється активність системи антиоксидантного захисту (Табл. 15, 16), має місце виражений позитивний вплив на структуру сенсомоторної кори (Табл. 18, 19, 21, 22), шлуночків і оболонок (Табл. 17, 20) головного мозку, що проявляється на клітинному і тканинному рівнях. Нормалізуючий вплив на мікроциркуляторне русло проявляється покращенням стану судин м'яких оболонок і шлуночків (Табл. 17, 20). Крім того, стимулюється місцева імунна система, яка пригнічена внаслідок отруєння етиловим спиртом. Це проявляється збільшенням кількості зірчастих ретикулоендотеліоцитів і клітин мікроглії на 14 добу після введення КФМ (Табл. 11, 18) і на 28 добу після введення КФП (Табл. 13, 21).

Таблиця 1

Формування експериментальних груп

Група	Алкоголізація	Характеристика експериментального впливу		
		Дозування	Спосіб введення	Кратність введення
Група порівняння (кріопротектор) (n=10)	15 %-й розчин етанолу, як єдине джерело рідини	0,3мл кріопротектору/100г маси тіла	Внутрішньовенне	Одноразово
Клітини фетальної печінки (n=10)	15 %-й розчин етанолу, як єдине джерело рідини	$10^7$ клітин фетальної печінки/0,3мл кріопротектору на 100г маси тіла	Внутрішньовенне	Одноразово
Клітини фетального мозку (n=10)	15 %-й розчин етанолу, як єдине джерело рідини	$10^7$ клітин фетального мозку/0,3мл кріопротектору на 100г маси тіла	Внутрішньовенне	Одноразово
Клітини фетальної печінки + Клітини фетального мозку (n=10)	15 %-й розчин етанолу, як єдине джерело рідини	$5^7$ клітин фетальної печінки/0,15мл кріопротектору+ $5^7$ клітин фетального мозку/0,15мл кріопротектору на 100г маси тіла	Внутрішньовенне	Одноразово

Таблиця 2

Динаміка маси тіла щурів ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи	Термін спостереження	Маса тіла, гр.
ГП	7 діб	144,0 $\pm$ 4,2
	14 діб	154,5 $\pm$ 4,3
	28 діб	160,0 $\pm$ 5,8
КФП	7 діб	166,7 $\pm$ 4,7 <sup>^</sup>
	14 діб	236,0 $\pm$ 8,4 <sup>^</sup>
	28 діб	217,5 $\pm$ 9,9 <sup>^</sup>
КФМ	7 діб	190,0 $\pm$ 4,3 <sup>^</sup>
	14 діб	235,0 $\pm$ 10,2 <sup>^</sup>
	28 діб	208,5 $\pm$ 7,6 <sup>^</sup>
КФП+КФМ	7 діб	182,0 $\pm$ 5,8 <sup>^</sup>
	14 діб	221,0 $\pm$ 9,6 <sup>^</sup>

Таблиця 3

Динаміка стану шерстного покриву щурів ( $n=10$ )

Групи	Термін спостереження	Категорії стану шерстного покриву (%)				
		I	II	III	IV	V
ГП	7 діб	0,0	10,0	40,0	50,0	0,0
	14 діб	0,0	30,0	30,0	40,0	0,0
	28 діб	0,0	0,0	10,0	40,0	30,0
КФП	7 діб	50,0	30,0	20,0	0,0	0,0
	14 діб	60,0	30,0	10,0	0,0	0,0
	28 діб	70,0	20,0	10,0	0,0	0,0
КФМ	7 діб	60,0	30,0	10,0	0,0	0,0
	14 діб	70,0	30,0	0,0	0,0	0,0
	28 діб	50,0	20,0	30,0	0,0	0,0
КФП+КФМ	7 діб	50,0	20,0	30,0	0,0	0,0
	14 діб	60,0	20,0	20,0	0,0	0,0

Таблиця 4

Тривалість гексеналового сну щурів ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи	Термін спостереження	Час сну, хв...
ГП	7 діб	36,4 $\pm$ 1,1
	14 діб	27,1 $\pm$ 0,9
	28 діб	34,7 $\pm$ 1,3
КФП	7 діб	9,5 $\pm$ 0,5 <sup>^</sup>
	14 діб	8,2 $\pm$ 0,3 <sup>^</sup>
	28 діб	12,2 $\pm$ 0,5 <sup>^</sup>
КФМ	7 діб	11,0 $\pm$ 0,6 <sup>^</sup>
	14 діб	9,9 $\pm$ 0,3 <sup>^</sup>
	28 діб	17,4 $\pm$ 0,6 <sup>^</sup>
КФП+КФМ	7 діб	13,1 $\pm$ 0,5 <sup>^</sup>
	14 діб	13,2 $\pm$ 0,4 <sup>^</sup>

Таблиця 5

Активність трансаміназв плазми крові щурів ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи	Термін спостереження	Активність, Е/Л	
		АСТ	АЛТ
ГП	7 діб	45,1 $\pm$ 2,9	41,9 $\pm$ 2,8
	14 діб	44,3 $\pm$ 2,6	39,7 $\pm$ 2,7
	28 діб	47,1 $\pm$ 2,1	45,4 $\pm$ 2,5
КФП	7 діб	34,5 $\pm$ 2,8 <sup>^</sup>	20,9 $\pm$ 1,5 <sup>^</sup>
	14 діб	25,1 $\pm$ 1,2 <sup>^</sup>	18,0 $\pm$ 1,1 <sup>^</sup>
	28 діб	33,4 $\pm$ 2,1 <sup>^</sup>	30,4 $\pm$ 2,1 <sup>^</sup>
КФМ	7 діб	28,5 $\pm$ 2,0 <sup>^</sup>	28,1 $\pm$ 2,7 <sup>^</sup>
	14 діб	26,9 $\pm$ 1,7 <sup>^</sup>	24,6 $\pm$ 1,6 <sup>^</sup>
	28 діб	37,2 $\pm$ 1,9 <sup>^</sup>	35,4 $\pm$ 2,3 <sup>^</sup>
КФП+КФМ	7 діб	33,6 $\pm$ 2,6 <sup>^</sup>	28,5 $\pm$ 2,6 <sup>^</sup>
	14 діб	28,8 $\pm$ 1,9 <sup>^</sup>	26,6 $\pm$ 1,8 <sup>^</sup>

Таблиця 6

Динаміка вмісту альбуміну  
в плазмі крові щурів ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи	Термін спостереження	Вміст альбуміну (г/дл)
ГП	7 діб	1,25 $\pm$ 0,04
	14 діб	1,44 $\pm$ 0,03
	28 діб	1,13 $\pm$ 0,05
КФП	7 діб	2,26 $\pm$ 0,07 <sup>^</sup>
	14 діб	2,61 $\pm$ 0,06 <sup>^</sup>
	28 діб	2,46 $\pm$ 0,10 <sup>^</sup>
КФМ	7 діб	1,87 $\pm$ 0,05 <sup>^</sup>
	14 діб	2,40 $\pm$ 0,06 <sup>^</sup>
	28 діб	1,90 $\pm$ 0,07 <sup>^</sup>
КФП+КФМ	7 діб	1,56 $\pm$ 0,04 <sup>^</sup>
	14 діб	1,99 $\pm$ 0,06 <sup>^</sup>

Таблиця 7

Динаміка протромбінового часу  
у щурів ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи	Термін спостереження	Протромбіновий час (сек.)
ГП	7 діб	45,1 $\pm$ 1,4
	14 діб	41,6 $\pm$ 1,2
	28 діб	43,0 $\pm$ 1,8
КФП	7 діб	24,1 $\pm$ 0,7 <sup>^</sup>
	14 діб	25,0 $\pm$ 0,8 <sup>^</sup>
	28 діб	26,3 $\pm$ 1,0 <sup>^</sup>
КФМ	7 діб	27,0 $\pm$ 0,9 <sup>^</sup>
	14 діб	26,1 $\pm$ 0,9 <sup>^</sup>
	28 діб	32,9 $\pm$ 1,4 <sup>^</sup>
КФП+КФМ	7 діб	30,3 $\pm$ 1,0 <sup>^</sup>
	14 діб	30,2 $\pm$ 0,9 <sup>^</sup>

Таблиця 8

Показники прооксидантно-антиоксидантного балансу  
в печінці щурів через 14 діб після введення фетальних клітин ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи	Показники			
	Базальний рівень ТБК-активних продуктів (пмоль МДА/мг білка)	Інтенсивність індукованого ПОЛ (пмоль МДА/мг білка/хв.)	Активність глутатіон-пероксидази (кмоль GSSG/мг білка/хв.)	Активність каталази (кмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг білка/хв.)
ГП	541,6 $\pm$ 27,2	40,2 $\pm$ 2,7	0,142 $\pm$ 0,009	68,7 $\pm$ 4,4
КФП	371,4 $\pm$ 13,1 <sup>^</sup>	15,4 $\pm$ 0,9 <sup>^</sup>	0,234 $\pm$ 0,009 <sup>^</sup>	121,4 $\pm$ 4,8 <sup>^</sup>
КФМ	308,6 $\pm$ 16,9 <sup>^</sup>	20,7 $\pm$ 1,0 <sup>^</sup>	0,239 $\pm$ 0,005 <sup>^</sup>	135,7 $\pm$ 5,1 <sup>^</sup>
КФП+КФМ	446,3 $\pm$ 12,3 <sup>^</sup>	38,5 $\pm$ 2,2	0,204 $\pm$ 0,008 <sup>^</sup>	124,3 $\pm$ 4,3 <sup>^</sup>

Таблиця 9

Показники прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці щурів через 28 діб після введення фетальних клітин ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи	Показники			
	Базальний рівень ТБК-активних продуктів (пмоль МДА/мг білка)	Інтенсивність індукованого ПОЛ (пмоль МДА/мг білка/хв.)	Активність глутатіон-пероксидази (мкмоль GSSG/мг білка/хв.)	Активність каталази (мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мг білка/хв.)
ГП	749,9 $\pm$ 43,7	45,5 $\pm$ 3,5	0,148 $\pm$ 0,013	93,2 $\pm$ 4,8
КФП	652,4 $\pm$ 39,1 <sup>^</sup>	51,5 $\pm$ 2,9	0,259 $\pm$ 0,012 <sup>^</sup>	101,7 $\pm$ 4,9
КФМ	507,8 $\pm$ 29,6 <sup>^</sup>	51,8 $\pm$ 2,8	0,268 $\pm$ 0,011 <sup>^</sup>	139,9 $\pm$ 7,3 <sup>^</sup>

Таблиця 10

Стан монооксигеназної  
системи печінки щурів ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи			Показники	
			Вміст цитохрому Р 450 в гомогенатах печінки (пМоль/мг білка)	Амінопірин N - Деметилазна активність в гомогенатах печінки (пМоль/хв./мг білка)
Термін спостереження	14 діб	ГП	19,50±0,85	77,4±4,06
		КФП	57,17±3,17 <sup>^</sup>	130,6±5,12 <sup>^</sup>
		КФМ	67,49±4,44 <sup>^</sup>	108,2±6,03 <sup>^</sup>
	28 діб	ГП	34,23±2,20	78,2±4,62
		КФП	88,77±5,35 <sup>^</sup>	116,7±5,31 <sup>^</sup>
		КФМ	63,93±4,31 <sup>^</sup>	118,7±5,67 <sup>^</sup>

Таблиця 11

Важкість патоморфологічних проявів в печінці щурів  
через 14 діб після введення фетальних клітин ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показники	Групи			
	ГП	КФП	КФМ	КФП+КФМ
Лізовані гепатоцити (%)	24,10±2,66	8,31±0,98 <sup>^</sup>	12,32±2,19 <sup>^</sup>	15,32±1,77 <sup>^</sup>
Гепатоцити в процесі лізису (%)	31,45±2,25	13,09±1,64 <sup>^</sup>	19,92±2,78 <sup>^</sup>	24,47±3,49 <sup>^</sup>
Життєздатні гепатоцити (%)	44,46±2,27	78,61±2,38 <sup>^</sup>	67,76±2,49 <sup>^</sup>	60,21±2,66 <sup>^</sup>
Ступень ушкодження гепатоцитів (бали)	2,50±0,17	1,50±0,26 <sup>^</sup>	1,65±0,16 <sup>^</sup>	1,85±0,16 <sup>^</sup>
Зірчасті ретикулоендотеліоцити (%)	31,69±3,18	25,27±2,98	44,33±4,28 <sup>^</sup>	50,92±7,14 <sup>^</sup>
Двоядерні гепатоцити (%)	3,30±0,57	6,25±1,13 <sup>^</sup>	6,96±0,88 <sup>^</sup>	7,59±0,84 <sup>^</sup>

Таблиця 12

Морфологічні прояви стану печінки щурів  
через 14 діб після введення фетальних клітин ( $n=10$ )

Групи	Показники (%)				
	Порушення балкової структури	Порушення дольової структури	Лімфоїдна інфільтрація тканини печінки	Расширення центральних вен	Мітози
гп	60,00	20,00	100,00	80,00	40,00
КФП	10,00	10,00	60,00	20,00	80,00
КФМ	30,00	20,00	80,00	20,00	60,00
КФП+КФМ	40,00	10,00	100,00	10,00	60,00

Таблиця 13

Важкість патоморфологічних проявів в печінці щурів  
через 28 діб після введення фетальних клітин ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Показники	Групи		
	ГП	КФП	КФМ
Лізовані гепатоцити (%)	41,62±1,80	12,72±0,99 <sup>^</sup>	14,67±0,90 <sup>^</sup>
Гепатоцити в процесі лізису (%)	26,79±2,43	22,97±0,93	25,72±1,39
Життєздатні гепатоцити (%)	31,59±1,59	64,31±1,41 <sup>^</sup>	59,61±2,03 <sup>^</sup>
Ступень ушкодження гепатоцитів (бали)	2,85±0,08	1,75±0,12 <sup>^</sup>	2,00±0,22 <sup>^</sup>
Зірчасті ретикулоендотеліоцити (%)	32,39±1,66	51,60±2,38 <sup>^</sup>	37,67±2,07
Двоядерні гепатоцити (%)	2,07±0,25	5,57±0,58 <sup>^</sup>	5,98±0,33 <sup>^</sup>

Таблиця 14

Морфологічні прояви стану печінки щурів  
через 28 діб після введення фетальних клітин ( $n=10$ )

Групи	Показники (%)				
	Порушення балкової структури	Порушення дольової структури	Лімфоїдна інфільтрація тканини печінки	Расширення центральних вен	Мітози
ГП	100,00	60,00	90,00	70,00	80,00
КФП	20,00	10,00	40,00	10,00	100,00
КФМ	30,00	20,00	60,00	30,00	100,00

Таблиця 15

Значення показників проокисдантно-антиокисдантного балансу  
в головному мозку щурів через 14 діб після введення фетальних клітин ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи	Показники			
	Базальний рівень ТБК- активних продуктів (пмоль МДА/мг білка)	Інтенсивність індукованого ПОЛ (пмоль МДА/мг білка/хв.)	Активність глутатіонпероксидази (мкмоль GSSG/мг білка/хв.)	Активність каталази (мкмоль $H_2O_2$ /мг білка/хв.)
ГП	730,1 $\pm$ 34,8	83,1 $\pm$ 5,6	0,227 $\pm$ 0,016	11,3 $\pm$ 0,8
КФП	324,5 $\pm$ 18,9 <sup>^</sup>	30,1 $\pm$ 1,8 <sup>^</sup>	0,279 $\pm$ 0,012 <sup>^</sup>	13,7 $\pm$ 0,6 <sup>^</sup>
КФМ	349,1 $\pm$ 22,8 <sup>^</sup>	31,4 $\pm$ 2,4 <sup>^</sup>	0,228 $\pm$ 0,008	11,7 $\pm$ 0,6
КФП+КФМ	482,2 $\pm$ 31,6 <sup>^</sup>	58,6 $\pm$ 3,8 <sup>^</sup>	0,229 $\pm$ 0,010	10,6 $\pm$ 0,7

Таблиця 16

Значення показників проокисдантно-антиокисдантного балансу  
в головному мозку щурів через 28 діб після введення фетальних клітин ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Групи	Показники			
	Базальний рівень ТБК- активних продуктів (пмоль МДА/мг білка)	Інтенсивність індукованого ПОЛ (пмоль МДА/мг білка/хв.)	Активність глутатіонпероксидази (мкмоль GSSG/мг білка/хв.)	Активність каталази (мкмоль $H_2O_2$ /мг білка/хв.)
ГП	842,2 $\pm$ 41,1	92,1 $\pm$ 5,4	0,191 $\pm$ 0,014	8,8 $\pm$ 0,5
КФП	593,6 $\pm$ 39,9 <sup>^</sup>	52,9 $\pm$ 3,5 <sup>^</sup>	0,284 $\pm$ 0,019 <sup>^</sup>	13,6 $\pm$ 0,7 <sup>^</sup>
КФМ	696,0 $\pm$ 40,3 <sup>^</sup>	67,3 $\pm$ 4,0 <sup>^</sup>	0,286 $\pm$ 0,022 <sup>^</sup>	13,7 $\pm$ 0,6 <sup>^</sup>

Таблиця 17

Морфологічні прояви в оболонках і шлуночках  
головного мозку щурів через 14 діб після введення фетальних клітин ( $n=10$ )

Патоморфологічні прояви	Групи			
	ГП	КФП	КФМ	КФП+КФМ
Морфологічні ознаки ураження оболонок головного мозку (%)				
Повнокров'я судин	70	20	0	10
Плазматичне просочення судинної стінки	100	20	0	10
Периваскулярний набряк	100	20	0	20
Морфологічні ознаки ураження шлуночків головного мозку (%)				
Ураження епендими	80	20	10	20
Набряк стінки	50	0	0	0
Підвищення секреції ліквору	90	20	10	20

Таблиця 18

Важкість патоморфологічних проявів в пірамідному шарі  
сенсомоторної зони кори головного мозку щурів через 14 діб після введення фетальних клітин ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Група	Ознаки (%)			
	Лізовані нейрони	Нейрони у процесі лізису	Життєздатні нейрони	Клітини мікроглії
ГП	16,2 $\pm$ 0,89	21,3 $\pm$ 1,27	62,5 $\pm$ 1,45	25,6 $\pm$ 1,2
КФП	8,1 $\pm$ 0,5 <sup>^</sup>	4,0 $\pm$ 0,3 <sup>^</sup>	87,9 $\pm$ 0,5 <sup>^</sup>	27,1 $\pm$ 1,5
КФМ	3,4 $\pm$ 0,17 <sup>^</sup>	12,7 $\pm$ 0,55 <sup>^</sup>	83,9 $\pm$ 0,60 <sup>^</sup>	31,2 $\pm$ 1,60 <sup>^</sup>
КФП+КФМ	7,4 $\pm$ 0,36 <sup>^</sup>	12,9 $\pm$ 0,51 <sup>^</sup>	79,7 $\pm$ 0,61 <sup>^</sup>	29,7 $\pm$ 1,5

Таблиця 19

Морфологічні прояви стану пірамідного шару сенсомоторної зони  
кори головного мозку щурів через 14 діб після введення фетальних клітин ( $n=10$ )

Ознаки (%)	Група			
	ГП	КФП	КФМ	КФП+КФМ
Розрідження речовини мозку	60	10	10	10
Повнокров'я судин	70	10	10	20
Периваскулярний набряк	60	20	10	20
Плазматичне просочення судинної стінки	60	20	10	20
Перицелюлярний набряк	60	10	10	10
Лимфоїдна інфільтрація	30	0	0	0

Таблиця 20

Морфологічні прояви в оболонках і шлуночках  
головного мозку щурів через 28 днів після введення фетальних клітин (n=10)

Патоморфологічні прояви	Групи				
	ГП		КФП	КФМ	
Морфологічні ознаки ураження оболонок головного мозку (%)					
Повнокров'я судин	100		30	10	
Плазматичне просочення судинної стінки	90		10	0	
Периваскулярний набряк	90		10	0	
Морфологічні ознаки ураження шлуночків і головного мозку (%)					
Ураження епендими	0	60	60	10	10
Набряк стінки	0	40	40	0	0
Підвищення секреції ліквору	0	70	80	10	0

Таблиця 21

Важкість патоморфологічних проявів в пірамідному шарі  
сенсомоторної зони кори головного мозку щурів через 28 днів після введення фетальних клітин (M±m; n=10)

Група	Ознаки (%)			
	Лізовані нейрони	Нейрони у процесі лізису	Життєздатні нейрони	Клітини мікроглії
ГП	11,3±0,7	17,5±1,1	71,2±1,3	24,3±1,2
КФП	4,2±0,3 <sup>^</sup>	6,6±0,4 <sup>^</sup>	89,2±0,3 <sup>^</sup>	29,8±1,5 <sup>^</sup>
КФМ	5,6±0,4 <sup>^</sup>	8,6±0,4 <sup>^</sup>	85,8±0,5 <sup>^</sup>	32,3±1,7 <sup>^</sup>

Таблиця 22

Морфологічні прояви стану пірамідного шару сенсомоторної зони  
кори головного мозку щурів через 28 днів після введення фетальних клітин (n=10)

Ознаки (%)	Група		
	ГП	КФП	КФМ
Розрідження речовини мозку	0	5	10
Повнокров'я судин	0	9	10
Периваскулярний набряк	0	7	10
Плазматичне просочення судинної стінки	0	7	10
Перицелюлярний набряк	0	5	10
Лимфоїдна інфільтрація	0	2	0

Джерела інформації:

1. Беленичев И.Ф. Церебро- и гепатопротективная активность "Тиотриозолина" в условиях 30-дневной насильственной алкоголизации крыс // Экспериментальная та клінічна фізіологія і біохімія.- 2009. - №3. -С.7-16 (прототип).

2. Пат. України №40117, МПК G09B23/28, 2009. Спосіб моделювання хронічного отруєння алкоголем.

3. Петренко А.Ю. Внутривенное введение эмбриональных нервных клеток крысам с хроническим отравлением алкоголем // Проблемы криобиологии.-2005.-Т. 15, №1.-С.71-78.

4. Пат. України №11013, МПК А61В10/00, 2005. Спосіб диференційованої оцінки ступеня ушкодження гепатоцитів при хронічному отруєнні алкоголем.