



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 81958

(13) U

(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 02369**

(22) Дата подання заявки: **25.02.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2013, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Безпалько Людмила Юріївна (UA),
Заячківська Оксана Станіславівна (UA),
Гжегоцький Мечислав Романович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА
ГАЛИЦЬКОГО,
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)**

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ступеня ризику розвитку гепатоцелюлярної недостатності включає визначення сироваткового рівня біохімічного показника, визначення рівня лептину (Ле), визначення рівня адипонектину (Ад), встановлення співвідношення рівня лептину до рівня адипонектину та розрахунок індексу Ле/Ад. При значенні індексу Ле/Ад менше 2 визначають відсутність ризику (в печінці немає ознак гепатоцелюлярної реорганізації та нормальна стрес-резистентність). При значенні індексу Ле/Ад в межах 2-3 - низький ризик (незначна гепатоцелюлярна реорганізація та незначно знижена стрес-резистентність). При значенні індексу 3-4 - помірний ризик (помірно виражена гепатоцелюлярна реорганізація та помірно знижена стрес-резистентність печінки). При значенні індексу Ле/Ад більше 4 - високий ризик (виражена гепатоцелюлярна реорганізація з явищами запалення та значно знижена стрес-резистентність печінки).

UA 81958 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема способу оцінки функціонального стану печінки в експериментальних тварин, та може бути використана у скринінгових дослідженнях для оцінки факторів ризику розвитку гепатоцелюлярної недостатності та її визначення для прогнозування появи або розвитку метаболічних порушень печінки.

Відомо, що печінка - це орган-мішень, який бере активну участь у процесах розвитку і прогресуванні метаболічних порушень та маніфестує так звану неалкогольну жирову хворобу печінки, що причинно-наслідково пов'язана з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та інсулінорезистентністю [1], і займає перше рейтингове місце серед захворювань печінки як в дорослих, так і в дітей, що пов'язують із різким збільшенням ожиріння в популяції [2]. Поширеність такої патології печінки оцінюється у 19-20 %, а приблизно у 20 % пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки розвивається неалкогольний стеатогепатит, що у 10 % випадків трансформується в цироз печінки [3].

Згідно із найновішими даними, ключова роль у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки відводиться цитотоксичним ефектам вісцеральної жирової тканини, що синтезує прозапальні й гормонально активні медіатори - адипокіни, які є пусковим механізмом її розвитку. Найістотнішими для печінки серед адипокінів є лептин (Ле) і адипонектин (Ад). Так, наприклад, за результатами досліджень *in vitro* та *in vivo* встановлено наявність тісного зв'язку між рівнем лептину сироватки крові та розвитком фіброзу печінки, а також виявлено протективний ефект адипонектину при стеатогепатиті [4]. Сьогодні доведено, що гіперлептинемія стимулює прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, зокрема фіброз, тоді як, у свою чергу, адипонектин може запобігати ураженню печінки, пригнічуючи активність зіркових клітин [5]. Оскільки справжні адипокіни виявляють антагоністичний вплив на процеси запалення і фіброзування печінки, відповідно, їх співвідношення у сироватці крові хворих з метаболічними порушеннями чутливіший діагностичний маркер розвитку дисфункції печінки, ніж визначення їх рівня окремо [6].

Про стан печінки судять за багатьма показниками. Відомий спосіб оцінки функціонального стану печінки, що включає визначення білірубину в сироватці крові пацієнта [7], лужної фосфатази і гамма-глутаміл-транспептидази [8], однак ці показники свідчать лише про наявність холестазу і синдром жовтяниці.

Відомі також способи оцінки стану печінки, що включають визначення протеїнограми, протромбінового індексу в сироватці крові пацієнта [9] тощо.

Проте жоден з наведених показників не дає змогу оцінити структурно-функціональний стан печінки за умов метаболічних порушень, оскільки не охоплює патогенетичні механізми, що призводять до розвитку гепатоцелюлярної недостатності.

Для оцінки структурного стану печінки проводять інструментальні дослідження, наприклад, ультрасонографію та комп'ютерну томографію печінки, які, незважаючи на високу інформативність, мають ряд недоліків: високий кошт обладнання, залучення в дослідження, та неможливість скринінгових досліджень. Найінформативнішим методом дослідження печінки на сьогодні є черезшкірна пункційна біопсія печінки [10], що виконується під ультрасонографічним контролем, проте це інвазивний метод, який може призвести до розвитку ускладнень з приводу техніки виконання.

Найближчим аналогом є спосіб оцінки функціонального стану печінки шляхом визначення вмісту в крові амінотрансфераз [11], які свідчать про альтеративні зміни гепатоцитів, проте, при достатній інформативності цього показника, він тільки констатує деструкцію гепатоцитів і не дає інформації про їх структурно-метаболічний статус та не враховує патогенетичних механізмів, що лежать в основі виникнення структурно-функціональних порушень печінки.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити доступний, інформативний, неінвазивний спосіб оцінки ступеня ризику розвитку гепатоцелюлярної недостатності та структурно-функціональних порушень печінки в експериментальних тварин для визначення груп ризику розвитку дисфункції печінки в аспекті неалкогольної жирової хвороби печінки.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі оцінки ступеня ризику розвитку гепатоцелюлярної недостатності, який включає визначення сироваткового рівня біохімічного показника, згідно з корисною моделлю, у сироватці крові експериментальних тварин визначають рівень лептину і адипонектину, встановлюють їх співвідношення, за яким розраховують індекс Ле/Ад, і при значенні індексу Ле/Ад менше 2 визначають відсутність ризику (в печінці немає ознак гепатоцелюлярної реорганізації та нормальна стрес-резистентність), при значенні індексу Ле/Ад в межах 2-3 - низький ризик (незначна гепатоцелюлярна реорганізація та незначно знижена стрес-резистентність), при значенні індексу 3-4 - помірний ризик (помірно виражена гепатоцелюлярна реорганізація та помірно знижена стрес-резистентність печінки), при значенні

індексу Ле/Ад більше 4 - високий ризик (виражена гепатоцелюлярна реорганізація з явищами запалення та значно знижена стрес-резистентність печінки).

Враховуючи існуючі виняткові труднощі в діагностиці структурно-метаболических порушень печінки, запропоновано ефективний неінвазивний спосіб оцінки ступеня ризику гепатоцелюлярної недостатності та структурно-функціональних порушень печінки в експериментальних тварин, при застосуванні якого провідне місце належить чинникам і процесам, що відіграють першорядну роль у виникненні гепатоцелюлярної реорганізації та зниженні гепатоцелюлярної резистентності як передумов для розвитку неалкогольної хвороби печінки.

Запропонований спосіб здійснюють таким чином.

У сироватці крові експериментальних тварин визначають рівень лептину і адипонектину. Шляхом встановлення співвідношення їх сироваткових рівнів визначають індекс Ле/Ад. При значенні індексу Ле/Ад менше 2 - відсутність ризику - в печінці немає ознак гепатоцелюлярної реорганізації та нормальна стрес-резистентність; при значенні індексу Ле/Ад в межах 2-3 - низький ризик - незначна гепатоцелюлярна реорганізація та незначно знижена стрес-резистентність; при значенні індексу 3-4 - помірний ризик - помірно виражена гепатоцелюлярна реорганізація та помірно знижена стрес-резистентність печінки; при значенні індексу Ле/Ад більше 4 - високий ризик - виражена гепатоцелюлярна реорганізація з явищами запалення та значно знижена стрес-резистентність печінки.

Серійні модельні експериментальні дослідження проведено відповідно до положень та дозволу університетського комітету з біоетики (№ 4 від 11.04.2011 р.) та Міжнародних принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та в інших наукових цілях" (Страсбург, 1986) які утримувались згідно з правилами "належної лабораторної практики" (GLP). В експеримент залучено білих нелінійних щурів самців (n=92, m=211±24 г) групи контролю (інтактні, 1 група) і нащадків матерів, яким під час вагітності індукували "соціально-емоційний" стрес за Pratt N.C. and all, 1989 і метаболічний стрес за такими моделями висококалорійного харчування: з домінуванням вуглеводів - за В.В. Козаром та ін., 2009 (2 група), жирів - за A. Lintermans, 2009 (3 група); 4 група - за умов бінарної дії означених екстремальних чинників.

Для оцінки гепатоцелюлярної стрес-резистентності 3-місячним щурам індукували неерозивні пошкодження печінки за широковживаною моделлю водно-імобілізаційного стресу (BIC) за Такагі, 1964 та застосовували моделювання природної цитопротекції завчасним введенням неселективного блокатора циклооксигенази (ЦОГ) I та II, розділяючи кожну групу тварин на підгрупи: підгрупа А - інтактні; підгрупа В - BIC з введенням плацебо (1,0 мл 0,9 % розчину NaCl) внутрішньочеревно; підгрупа С - комбінація BIC з попереднім за 60 хвилин одноразовим внутрішньочеревним введенням індометацину ("Фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків, Україна) у дозі 5 мг/кг, попередньо застосовуючи 24-годинну харчову депривацію з необмеженим доступом до води.

Тварин виводили з експерименту під загальним знечуленням і здійснювали забір печінки для гістоморфологічного аналізу та крові - для визначення вмісту лептину і адипонектину у сироватці. Рівні лептину і адипонектину визначали за допомогою твердофазного методу імуноферментного аналізу (ELISA) та відповідних діагностичних наборів Leptin (rat); ("Enzo Life Science", Великобританія) та Adiponectin (rat); ("Adipogen", Швейцарія) та обчислювали їх співвідношення - індекс Ле/Ад. Розрахунки для зручності проводили на абсолютних величинах.

Для гістоморфологічного дослідження тканину печінки фіксували у 10 % забуференому розчині формаліну, після чого піддавали рутинній обробці із введенням матеріалу у парафін та виготовленням зрізів товщиною 4-5 мкм. Основні гістологічні зміни досліджували при забарвленні гематоксилін-еозином. Для достовірної оцінки виявлених паренхіматозних та стромально-судинних змін печінки розроблено відповідні візуально-аналогові напівкількісні шкали з ранжуванням від 0 до 3 балів. Візуально-аналогова шкала для оцінки паренхіматозних змін: 0 - без патологічних змін; 1 - паренхіматозні клітини збережені, виявляються лише окремі гепатоцити із просвітленням цитоплазми; 2 - гепатоцити з нерівномірно забарвленою цитоплазмою за рахунок відмінностей у вмісті глікогену, дисконкомплексация балок; 3 - виражена дисконкомплексация балок за рахунок розповсюджених мікро-макровакуольних змін гепатоцитів, поодинокі клітини з ознаками некрозу, гіперемія центральної вени. Візуально-аналогова шкала для оцінки судинно-стромальних змін: 0 - в поодиноких гепатоцитах виявлялись вакуольні зміни, нерівномірний розподіл глікогену у цитоплазмі клітин; 1 - гіперемія центральної вени та незначне розширення централобулярних синусоїдів; 2 - виражена дилатація та гіперемія перипортальних синусоїдів; 3 - гепатоцити з просвітленням цитоплазми за рахунок нерівномірного нагромадження глікогену; нерівномірна дилатація синусоїдів; портальний тракт з

помірно вираженою лейкоцитарною інфільтрацією. На основі шкал проводили розрахунок гістологічних індексів в балах: гістологічний індекс згідно із візуально-аналоговою шкалою паренхіматозних змін (ГІ ВАШПЗ) та гістологічний індекс згідно із візуально-аналоговою шкалою судинно-стромальних змін (ГІ ВАШССЗ). Відеоаналіз мікропрепаратів печінки виконано на мікроскопі Leica DM 750/4 (Німеччина) з використанням ліцензованої системи відеозапису Leica Application Suit Version 3.8 (Німеччина).

У контрольній 1А підгрупі концентрація ЛЕ становила $2,08 \pm 0,05$ пкг/мл, АД - $1,71 \pm 0,13$ мкг/мл та індекс ЛЕ/АД - $1,22 \pm 0,11$, що потрактовано нами як вихідний базальний рівень, що відповідав "умовній нормі" (100 %). Абсолютні значення рівнів адипокінів у підгрупах інтактних експериментальних тварин із пренатальним стресом в анамнезі представлені в таблиці та віддзеркалюють збільшення показників лептину у порівнянні з контрольною групою: у 2А підгрупі - на 64 %; у 3А підгрупі - на 60 %; в 4А підгрупі - на 79 %. У той час як рівень адипонектину був нижчим у порівнянні з 1А підгрупою відповідно: у 2А підгрупі - на 36 %, у 3А підгрупі - на 32 %, в 4А підгрупі - на 41 %. Подібну тенденцію спостерігали також у підгрупах з постнатальним стресом в анамнезі. При порівнянні значень індексу ЛЕ/АД в інтактних пренатально стресованих тварин із 1А підгрупою отримано такі дані: у 2А підгрупі цей показник збільшився на 158 %, в 3А підгрупі - на 138 %, а в 4А підгрупі - на 204 %. Подібну тенденцію зареєстровано і у щурів із постнатальним стресом, що також представлено у таблиці.

Таблиця

Вміст лептину, адипонектину та індекс ЛЕ/АД
у сироватці крові експериментальних тварин ($M \pm S$)

Група	Постнатальний стрес	ЛЕ, нг/мл	АД, мкг/мл	ЛЕ/АД
1А	інтактні	$2,08 \pm 0,05^*$	$1,71 \pm 0,13^*$	$1,22 \pm 0,11^*$
1В	ВІС+плацебо	$3,31 \pm 0,15^*$	$1,56 \pm 0,11^*$	$2,13 \pm 0,19^*$
1С	ВІС+ЦОГ	$3,55 \pm 0,02^*$	$1,48 \pm 0,07^*$	$2,41 \pm 0,11^*$
2А	інтактні	$3,41 \pm 0,01^*$	$1,09 \pm 0,07^*$	$3,15 \pm 0,19^*$
2В	ВІС+плацебо	$3,94 \pm 0,08^*$	$0,90 \pm 0,08^*$	$4,40 \pm 0,37^*$
2С	ВІС+ЦОГ	$4,12 \pm 0,06^*$	$0,69 \pm 0,06^*$	$6,04 \pm 0,62^*$
3А	інтактні	$3,33 \pm 0,20^*$	$1,16 \pm 0,15^*$	$2,91 \pm 0,48^*$
3В	ВІС+плацебо	$3,82 \pm 0,04^*$	$1,00 \pm 0,12^*$	$3,87 \pm 0,49^*$
3С	ВІС+ЦОГ	$4,08 \pm 0,03^*$	$0,93 \pm 0,10^*$	$4,46 \pm 0,49^*$
4А	інтактні	$3,73 \pm 0,04^*$	$1,01 \pm 0,11^*$	$3,71 \pm 0,39^*$
4В	ВІС+плацебо	$4,42 \pm 0,028$	$0,74 \pm 0,09^*$	$6,07 \pm 0,74^*$
4С	ВІС+ЦОГ	$4,62 \pm 0,06^*$	$0,54 \pm 0,09^*$	$8,82 \pm 1,45^*$

Примітка: * - $p < 0,05$ vs групи контролю.

Під час гістологічного дослідження печінки щурів різних експериментальних груп оцінювали стан клітинних елементів печінки та мікроциркуляторного русла. У підгрупах контрольної групи спостерігались незначні зміни, які відображали фонові ефекти гострого стресу (підгрупа В) та цитоагресивного впливу індометацину (підгрупа С). У тварин підгрупи 1А тканина печінки була звичайної гістологічної будови. Гістологічні індекси становили 0 балів. У підгрупі 1В паренхіматозні елементи печінки не виявляли ознак пошкодження ні на тканинному, ні на клітинному рівнях. Лише у частини тварин спостерігались незначні гемодинамічні розлади у тканині печінки - нерівномірна гіперемія синусоїдів, які можуть бути пов'язані із особливостями функціональної активності органу, що потрактовано як ГІ ВАШПЗ - 0 балів, ГІ ВАШССЗ - 1 бал. У підгрупі 1С в тканині печінки виявлялись ознаки пошкодження незначного ступеня вираженості: поодинокі гепатоцити з вакуольними змінами, нерівномірний розподіл глікогену у цитоплазмі клітин, в більшості препаратів виявлялась нерівномірна гіперемія синусоїдів (ГІ ВАШПЗ - 1 балів, ГІ ВАШССЗ - 1,5 балів).

У другій групі переважали морфологічні зміни помірного ступеня вираженості. У підгрупах 2А та 2В балково-часточкова структура печінки незначно змінена за рахунок порушення обміну тканинної рідини та нерівномірно виражених дистрофічних змін гепатоцитів - мікровакуольні зміни цитоплазми, помірно виражені нагромадження глікогену, нерівномірно розподілені у різних відділах часточки. Підгрупа 2А: ГІ ВАШПЗ - 1,5 бали, ГІ ВАШССЗ - 1 бал; підгрупа 2В: ГІ ВАШПЗ - 1,5 бали, ГІ ВАШССЗ - 2 бали. У підгрупі 2С зміни були більш вираженими. У паренхімі

виявлялись множинні ділянки з мікро- та макровезикулярними змінами, нагромадженням глікогену у ядрах та цитоплазмі гепатоцитів, окремі клітини з ознаками некрозу. Спостерігалась часткова дисконкомплексация балок за рахунок нагромадження тканинної рідини у просторах Діссе та вогнищевих скупчень еритроцитів. Синусоїди нерівномірно розширені. У портальних трактах виявлялись набряк та вогнищеві лейкоцитарні інфільтрати. ГІ ВАШПЗ - 2,5 бали, ГІ ВАШССЗ - 2 бали.

У третій групі переважали морфологічні зміни незначного ступеня вираженості. У підгрупах 3А виразних альтеративних змін не виявлялось, спостерігався незначний поліморфізм гепатоцитів: ГІ ВАШПЗ - 0,5 балів, ГІ ВАШССЗ - 0 балів. У підгрупі 3В виявлялись паренхіматозні зміни, подібні до підгрупи 3А, а також нерівномірна гіперемія центральних вен і оточуючих централобулярних відділів синусоїди: ГІ ВАШПЗ - 0,5 бали, ГІ ВАШССЗ - 1 бали. У підгрупі 3С у більшості тварин балково-часточкова структура печінки була збережена. Місцями в гепатоцитах спостерігалось нерівномірне нагромадження глікогену та поодинокі клітини з великими цитоплазматичними вакуолями: ГІ ВАШПЗ - 1 бал. Судинно-стромальні зміни теж обмежувались проявами гіперемії центральної вени та незначно дилатованих синусоїд, лише у частини тварин виявлялись незначні інфільтрати в окремих портальних трактах: ГІ ВАШССЗ - 1,5 бали.

Для четвертої групи була характерна найбільш виражена гепатоцелюлярна реорганізація. У всіх трьох її підгрупах виявлялись ознаки пошкодження гепатоцитів та гемодинамічних розладів у мікроциркуляторному руслі. У підгрупі 4А виявлялись зміни незначного та помірного ступеня. Балково-часточкова структура переважно збережена. Гепатоцити з ознаками незначно вираженого пошкодження - у поодиноких гепатоцитах спостерігались мікро-макровакуольні зміни, у більшості - нерівномірне нагромадження глікогену та дисконкомплексация балок. ГІ ВАШПЗ - 1,5 бали. Ознаки набряку інтерстицію були переважно у централобулярних відділах часточок, скупчення лейкоцитів визначались лише в частині портальних трактів, спостерігалась нерівномірно виражена гіперемія та дилатація синусоїдів: ГІ ВАШССЗ - 2 бали. У підгрупі 4В переважали зміни помірного ступеня. Балково-часточкова структура в більшій частині тварин збережена. Гепатоцити з ознаками помірного вираженого пошкодження - у поодиноких гепатоцитах спостерігались мікро-макровакуольні зміни, у більшості - нерівномірне нагромадження глікогену та дисконкомплексация балок. ГІ ВАШПЗ - 2 бали. Ознаки набряку інтерстицію у централобулярних відділах часточок, скупчення лейкоцитів визначались в більшості портальних трактів, спостерігалась нерівномірно виражена гіперемія та дилатація синусоїдів: ГІ ВАШССЗ - 2,5 бали. У підгрупі 4С ураження були значними. Балково-часточкова структура порушена за рахунок альтерації паренхіматозних елементів та виражених гемодинамічних змін. У багатьох гепатоцитах містилися інтрацитоплазматичні вакуолі великого розміру, в деяких клітинах виявлялася "піниста цитоплазма" та ознаки апоптозу. ГІ ВАШПЗ - 3 бали. Нерівномірно виражений набряк просторів Діссе та дилатація гіперемованих синусоїдів зумовлювали дисконкомплексацию балок гепатоцитів, портальні тракти нерівномірно розширені за рахунок набряку та скупчення клітин запального інфільтрату: ГІ ВАШССЗ - 2,5 бали.

Результати проведених досліджень засвідчили, що значення індексу Ле/Ад корелювали із зафіксованими нами гістологічними ознаками гепатоцелюлярної реорганізації і зниженням резистентності печінки до впливу екстремальних чинників. Значення індексу Ле/Ад наглядніше співвідносились з гістоморфологічною картиною печінкових змін, ніж визначення рівня цих адипокінів окремо. Характерні альтеративні і прозапальні зміни печінки супроводжувались значним зростанням індексу Ле/Ад, який виявився чутливим біомаркером ступеня структурно-функціональних порушень печінки.

Таким чином, запропонована корисна модель - це новий метод дослідження ризику розвитку гепатоцелюлярної недостатності і структурно-функціональних порушень печінки в експериментальних дослідженнях, що може застосовуватись як для скринінгової діагностики при профілактичних оглядах, так і при лікуванні метаболічних порушень печінки, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки, та є підставою для доклінічних та трансляційних досліджень (впроваджень).

Джерела інформації:

1. Coenen R.K. Obesity potentiates development of fatty liver and insulin resistance, but not atherosclerosis, in high-fat diet-fed agouti LDLR-deficient mice / K.R. Coenen, A.H. Hasty // Am J Physiol Endocrinol Metab.-2007. - № 293. - P. 492-499.

2. Lee Y.S. Prevalence of fatty liver disease: a community-based autopsy study / Y.S. Lee, A. Evans, D. Kim, et al. // Program and abstracts of Digestive Disease Week 2012, San Diego, California.-2012. - Abstract 1054.

3. Ткач. С.М. Современные подходы к диагностике и лечению жировой болезни печени // Здоров'я України. -2008. - № 22. - С. 64-65.
4. Polyzos S.A. Adipocytokines in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin // Med. Hypotheses.-2010.-74(6). - P. 1089-1090.m
- 5 5. Magni P. Plasma adiponectin and leptin concentrations in professional rugby players / P. Magni, M. Ruscica, E. Dozio et al. // J. Biol. Regul. Homeost. Agents.-2010. - № 24 (1). - P.87-91.
6. Dogru T. Adipocytokine levels in nonalcoholic fatty liver disease / T. Dogru, C.N. Ercin, S. Tapan et al. // Hepatology.-2009. - № 50 (1). - P. 326-327.
7. Громашевська Л.Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів // Лабораторна діагностика.-2006. - № 1 (35). - С. 3-13.
- 10 8. Пальчевский А.И. и соавт. Современные лабораторные тесты и их интерпретация / А.И. Пальчевский, А.А. Кириллов, А.А.Мельник, М. Тиссен. - К.: Книга плюс, 2006.-296 с.
9. Рослый И., Абрамов С., Водолажская М. Биохимические показатели плазмы крови при различных клинических состояниях // Врач.-2006. - № 4. - С. 6-11.
- 15 10. Михальчук Л.М. Неалкогольная жировая болезнь печени // Международный эндокринологический журнал. -2010. - № 2 (26).
11. Chalasani N., Aljadhey H., Kesterson J. et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity // Gastroenterology. -2004. - Vol. 126. - P. 1287-1292.

20 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ступеня ризику розвитку гепатоцелюлярної недостатності, який включає визначення сироваткового рівня біохімічного показника, який **відрізняється** тим, що у сироватці крові експериментальних тварин визначають рівень лептину (Ле) і адипонектину (Ад),

25 встановлюють їх співвідношення, за яким розраховують індекс Ле/Ад, і при значенні індексу Ле/Ад менше 2 визначають відсутність ризику (в печінці немає ознак гепатоцелюлярної реорганізації та нормальна стрес-резистентність), при значенні індексу Ле/Ад в межах 2-3 - низький ризик (незначна гепатоцелюлярна реорганізація та незначно знижена стрес-резистентність), при значенні індексу 3-4 - помірний ризик (помірно виражена гепатоцелюлярна

30 реорганізація та помірно знижена стрес-резистентність печінки), при значенні індексу Ле/Ад більше 4 - високий ризик (виражена гепатоцелюлярна реорганізація з явищами запалення та значно знижена стрес-резистентність печінки).

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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