



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **147178**

(13) **U**

(51) МПК

G09B 23/28 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 05713	(72) Винахідник(и): Маслова Ганна Сергіївна (UA), Скрипник Роман Ігорович (UA), Гопко Олександр Феліксович (UA), Скрипник Ігор Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.09.2020	
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 22.04.2021	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 21.04.2021, Бюл.№ 16	(73) Володілець (володільці): УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ АНТРАЦИКЛІН-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ НА ФОНІ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

(57) Реферат:

Спосіб моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту. З 1-го по 63-й дні застосовують суміш комбікорму-концентрату гранульованого 0,04 кг, соняшникову олію 0,01 кг, вершкову олію 0,01 кг, пальмову олію 0,01 кг і 4 % розчин фруктози як єдине джерело рідини.

UA 147178 U

Корисна модель належить до моделювання у медицині і може бути застосована для вивчення патогенетичних механізмів розвитку антрациклін-індукованих уражень печінки за наявності супутнього неалкогольного стеатогепатиту.

Відомий спосіб моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки, який відтворюють шляхом введення доксорубіцину у дозі 20 мг/кг внутрішньочеревно у перший день експерименту із дослідженням гістологічної структури печінки на 5-й день експерименту. Nagai K, Fukuno S, Oda A, Konishi H. Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses. *Anticancer Drugs*. 2016;27(1):17-23. doi: 10.1097/CAD.0000000000000299.

Однак даний спосіб моделювання антрациклін-індукованих уражень печінки має ряд недоліків: введення одноразово високої токсичної дози доксорубіцину унеможливорює дослідження патогенетичних механізмів антрациклін-індукованих уражень печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту. Головним недоліком даного способу моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки є високий ризик ранньої загибелі експериментальних тварин.

Відомий також спосіб, який включає введення щурам доксорубіцину 3,7 мг/кг/день внутрішньочеревно з 1-го по 3-й дні експерименту із дослідженням характеру антрациклін-індукованого ураження печінки на 4-й день експерименту. Кумулятивна доза доксорубіцину за умов використання даного способу моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки складає 10 мг/кг. При відтворенні даного способу встановлено зростання активності аланінової амінотрансферази, що оцінено як прояв гепатотоксичності. Pieniajek A, Czepas J, Piasecka-Zelga J, Gwozdinski K, Koceva-Chyta A. Oxidative stress induced in rat liver by anticancer drugs doxorubicin, paclitaxel and docetaxel. *Advances in Medical Sciences*. 2013;58(I):104-II. <https://doi.org/10.2478/U10039-012-0063-1>.

Проте, кумулятивна доза доксорубіцину, яка застосована у даному способі моделювання, є низькою. Авторами не було проведено оцінки гістологічної структури печінки на фоні введення доксорубіцину у кумулятивній дозі 10 мг/кг.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту, який передбачає відтворення неалкогольного стеатогепатиту протягом 9-ти тижнів (63 дні) з наступним введенням доксорубіцину в дозі 5 мг/кг/день впродовж 3-х днів (64-66 дні) із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг. Паралельно даний спосіб моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки застосовано у інтактних щурів без неалкогольного стеатогепатиту. Застосування запропонованого способу дозволить вивчати особливості патогенезу розвитку антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту.

Поставлена задача вирішується створенням способу моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту, в якому з 1-го по 63-й дні застосовують суміш комбікорму-концентрату гранульованого 0,04 кг, соняшникову олію 0,01 кг, вершкову олію 0,01 кг, пальмову олію 0,01 кг і 4 % розчин фруктози як єдине джерело рідини, а з 64-го по 66-й дні експериментально вводять щурам доксорубіцин внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг.

Заявлений спосіб здійснюють таким чином. Відібрано 10 щурів дослідної групи і 10 щурів контрольної групи. Моделювання неалкогольного стеатогепатиту щурам дослідної групи проводили шляхом застосування дієти, що містить масу жирів 42 % (соняшникову олію, пальмову олію, вершкову олію) із введенням 4 % водного розчину фруктози як єдиного джерела рідини впродовж 9-ти тижнів (1-63 день). Експериментальні тварини групи контролю з 1-го по 63-й дні отримували звичайний раціон віварію. З 64-го по 66-й дні експериментальним тваринам дослідної і контрольної груп щодня внутрішньочеревно вводили доксорубіцин із розрахунку 5 мг/кг/день.

Приклад. Дослідження проведені на 20 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 10 (50 %) самців, 10 (50 %) - самок, вагою 160-220 г. У експериментальних тварин дослідної групи відтворювали модель неалкогольного стеатогепатиту. З 1-го по 63-й дні раціон щурів дослідної групи включав комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, суміш олій 0,03 кг: 0,01 кг соняшnikової олії, 0,01 кг вершкової олії, 0,01 кг пальмової олії. 4 % розчин фруктози готували шляхом додавання 40 г фруктози на 1 л питної води. З 1-го по 63-й дні щури контрольної групи отримували раціон віварію: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, сир знежирений 0,006 кг, морква 0,02 кг, капуста 0,015 кг. Готували розчин доксорубіцину шляхом додавання 50 мг/25 мл доксорубіцину у 0,9 % розчин натрію хлориду 75 мл.

Доксорубіцин вводили щурам дослідної і контрольної груп з 64-го по 66-й дні внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг. На 67-

й день під тіопенталовим знеболенням у дозі 50 мг/кг проводили забій тварин з наступною оцінкою гістологічних змін тканин печінки.

Дослідженнями встановлено, що запропонована модель антрациклін-індукованого ураження печінки є оптимальною для вивчення патогенезу токсичного впливу доксорубіцину на тканини печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту.

Так, у щурів контрольної групи без неалкогольного стеатогепатиту антрациклін-індуковані ураження печінки характеризувались розвитком помірного перипортального некрозу гепатоцитів, розширенням синусоїдів та перисинусоїдальних просторів, щурів дослідної групи на фоні наявного неалкогольного стеатогепатиту введення доксорубіцину призводило до виникнення вираженого централобулярного і перипортального некрозу 80 % гепатоцитів ацинуса. Інші 20 % гепатоцитів знаходились у стані дрібнокраплинної жирової дистрофії і помірної гідропічної дистрофії.

Вищевикладене свідчить про оптимальний спосіб моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту, що надає можливість досліджувати провідні патогенетичні механізми розвитку гепатотоксичних реакцій у людини.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб моделювання антрациклін-індукованого ураження печінки на фоні неалкогольного стеатогепатиту, у якому з 1-го по 63-й дні застосовують суміш комбікорму-концентрату гранульованого 0,04 кг, соняшникову олію 0,01 кг, вершкову олію 0,01 кг, пальмову олію 0,01 кг і 4 % розчин фруктози як єдине джерело рідини.

25