



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43704 (13) U  
(51) МПК (2009)  
G09B 23/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ У НЕСТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ

1

2

(21) u200903490

(22) 10.04.2009

(24) 25.08.2009

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) РИКАЛО НАДІЯ АНАТОЛІЇВНА, НЕЗГОДА  
ІРИНА ІВАНІВНА, РАУЦКІС ВІТАС АНТАНО(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА(57) Спосіб моделювання хронічного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів, що передбачає застосування гепатотоксичних отрут, який **відрізняється** тим, що нестатевозрілим щурам з вихідною масою тіла 70-80г інтрагастрально вводять 20% олійний розчин CCl<sub>4</sub> в дозі 0,1мл/100г маси двічі на тиждень протягом 3 місяців, паралельно для пиття замість води тваринам дають 5% розчин етанолу.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до розділу експериментальних досліджень. Може мати застосування для доклінічного випробування лікарських засобів патогенетичної терапії, що використовуються для лікування хронічних гепатитів та цирозу печінки у дітей.

Проблема хронічних гепатитів у дітей залишається актуальною як серед науковців, так і практичних лікарів усього світу, оскільки дана патологія нерідко ускладнюється цирозом печінки, гепатокарциномою, що може у окремих випадках призвести до смерті хворої дитини.

Проблема адекватної медикаментозної корекції хронічних гепатитів та цирозу печінки у дітей потребує вивчення ефективності різноманітних фармакологічних препаратів на відповідних експериментальних моделях.

З метою максимального наближення експериментальної моделі до даної патології у дітей дослідження мають проводитись на нестатевозрілих щурах. Експериментальним прототипом, що пропонується є модель раннього хронічного ураження печінки з фіброзуванням паренхіми за типом цирозу у статевозрілих щурів, з масою тіла 180-220г, шляхом одночасного інтрагастрального введення етанолу (40% розчин з розрахунку 3,5г/кг маси тварини) та CCl<sub>4</sub> (20% олійний розчин в дозі 0,2мл/100г маси) тричі на тиждень протягом 2 місяців, який, на думку автора (І.Д. Мансуров / Експериментальна патологія печени. Под ред. І.Д. Мансурова. Душанбе: «Дониш», 1976. - 215с.), є найбільш ефективним для експериментального відтворення хронічного гепатиту з перебудовою

печінки за типом цирозу, що підтверджено морфологічними дослідженнями. Наведена модель має ряд недоліків, а саме:

- у експерименті використовуються статевозрілі щурів з масою тіла 180-220г;

- застосування даної моделі у нестатевозрілих щурів призвело до 100% летальності експериментальних тварин протягом першого місяця від початку експерименту;

- дану модель неможливо застосовувати у нестатевозрілих щурів з малою масою тіла для відтворення хронічного гепатиту та цирозу печінки, оскільки вона призводить до загибелі експериментальних тварин через розвиток гострої печінкової недостатності, внаслідок формування гострої токсичної дистрофії та поширеного некрозу печінки;

- при проведенні гістологічного дослідження виявляється гідропічна та балонна дистрофія в поєднанні з жировою вогнищевою дистрофією та великі поля, переважно коліквацийного некрозу, місяцями з крововиливами. У жодної тварини експериментальний цироз печінки не розвивається.

В основу корисної моделі "Спосіб моделювання хронічного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів" поставлене завдання розробити ефективну експериментальну модель хронічного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів для максимального наближення до даної патології у дитячому організмі шляхом одночасного інтрагастрального введення CCl<sub>4</sub> та етанолу.

Поставлене завдання досягається "Способом моделювання хронічного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів", який передбачає за-

UA (19) 43704 (11) 43704 (13) U

стосування гепатотоксичних отрут, в якому згідно з винаходом нестатевозрілим щурам з вихідною масою тіла 70-80г інтрагастрально вводять 20% олійний розчин  $CCl_4$  в дозі 0,1мл/100г маси двічі на тиждень протягом 3 місяців; паралельно для пиття замість води тваринам дають 5% розчин етанолу.

Спосіб здійснюють таким чином:

Нестатевозрілим білим щурам, з вихідною масою тіла 70-80г, інтрагастрально через шлунковий зонд вводять 20% олійний розчин  $CCl_4$  в дозі 0,1мл/100г маси двічі на тиждень протягом 3 місяців. Паралельно в якості пиття замість води тваринам дається 5% розчину етанолу. Через три місяці від початку експерименту розвивається хронічний гепатит із фібротичними та циротичними змінами у печінці.

Спосіб моделювання хронічного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів, що передбачає одночасне інтрагастрального введення  $CCl_4$  та етанолу протягом трьох місяців є високо-ефективним при відтворенні експериментальної моделі хронічного гепатиту та цирозу печінки, що дозволяє максимально наблизити експериментальну модель до патології, що вивчається, у дітей. Експериментальна модель дозволить проводити доклінічні дослідження по вивченню ефективності та безпечності різноманітних лікарських засобів для подальшого їх клінічного застосування при хронічних гепатитах та цирозі печінки у дітей.

Приклад:

20 нестатевозрілим щурам, з вихідною масою тіла 70-80г, інтрагастрально через шлунковий зонд вводили 20% олійний розчин  $CCl_4$  в дозі 0,1мл/100г маси двічі на тиждень протягом 3 міся-

ців. Паралельно в якості пиття замість води тваринам давали 5% розчину етанолу. Летальність становила лише 10% (одна тварина пала на 8 тижні експерименту). Після виведення тварин з експерименту під наркозом здійснювали забір тканини печінки для гістологічних досліджень. Шматочки тканини вказаного органу фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і проводили через батарею спиртів з наступним заключенням в парафін за загальноприйнятою методикою. Парафінові зрізи тканини печінки фарбували гематоксиліном та еозином, а також за ван Гізон для виявлення колагенових волокон.

При патоморфологічному дослідженні макроскопічно виявлено зменшення розмірів печінки, ущільнення тканини та навіть деформацію у вигляді зернистості. Гістологічно встановлено, що після завершення експерименту в тканині печінки окрім осередків білкової та жирової дистрофії траплялись великі вогнища некрозу. На фоні вказаних альтеративних змін в печінці експериментальних тварин характерними були розвиток запальних інфільтратів без чіткого розмежування та склерозу в портальних трактах. В середині часточок замість центральних вен визначались дрібні септи сполучної, іноді незрілої, тканини та ознаки проліферації гепатоцитів і жовчних капілярів з формуванням несправжніх часточок, що є ознаками експериментального цирозу печінки.

Таким чином, проведено патоморфологічне дослідження печінки через три місяці від початку експерименту підтвердило розвиток хронічного гепатиту із фібротичними та циротичними в усіх експериментальних тварин.