

УКРАЇНА



# ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 146771

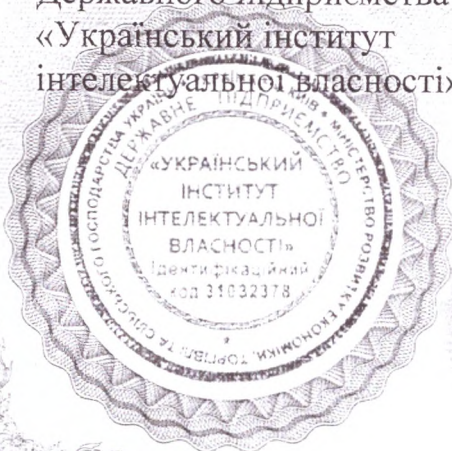
СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО  
СТЕАТОГЕПАТИТУ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі України корисних моделей  
17.03.2021.

Генеральний директор  
Державного підприємства  
«Український інститут  
інтелектуальної власності»

А.В. Кудін



Корисна модель належить до медицини, а саме до гастроентерології, і може бути застосована для вивчення патогенетичних механізмів формування неалкогольного стеатогепатиту.

Відомий спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту шляхом застосування метіонін-холіндефіцитної дієти, у якій до 71 % енергетичного складу раціону складають жири. Метіонін-холіндефіцитну дієту застосовують протягом 4-х тижнів, що викликає формування стеатозу, лобулярно-перипортального запалення з розвитком перивенулярно-перисинусоїдального фіброзу печінки. Itagaki H, Shimizu K, Morikawa S, Ogawa K, Ezaki T (2013) Morphological and functional characterization of nonalcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice. *Int J Clin Exp Pathol* 6: 2683-2696. PMID: 24294355

Однак, даний спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту не відповідає природному його розвитку, складний у відтворенні, а саме потребує використання інтрагастральної канюлі. На фоні метіонін-холіндефіцитної дієти спостерігається зменшення маси тіла та печінки експериментальних тварин, не відбувається розвиток гіперліпідемії. Гістологічно метіонін-холіндефіцитна дієта не викликає формування балонної дистрофії, потенціє швидке прогресування фіброзу печінки, що унеможлиблює застосування даної моделі як фону для подальшого вивчення додаткових негативних впливів на печінку.

Найбільш близьким до заявленого способу є спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту на мишах, що включає протягом 12-ти тижнів застосування дієти західного типу, яка включає 35-42 % жирів (за рахунок кукурудзяної олії), 0,1-2 % холестеролу та сиропу суміші фруктози і глюкози 42 г/л (фруктози 45 % і глюкози 55 %). На фоні даної дієти спостерігається підвищення рівня вісцеральної білої жирової тканини, що супроводжувалося гіпертригліцеридемією, гіперінсулінемією, гіперлептинемією, порушенням толерантності до глюкози, розвитком інсулінорезистентності і стеатогепатиту. Machado MV, Michelotti GA, Xie G, de Almeida TP, Boursier J, Bonnie B, et al. (2015) Mouse models of diet-induced nonalcoholic steatohepatitis reproduce the heterogeneity of the human disease. *PLoS ONE* 10(5): e0127991. doi:10.1371/journal.pone.0127991.

Проте, даний спосіб відтворення неалкогольного стеатогепатиту включає збільшення відсоткової частки жирів за рахунок жирів рослинного походження, а саме кукурудзяної олії, що не наближено до особливостей харчування у людській популяції. Використання концентрованого сиропу із суміші глюкози і фруктози ускладнює застосування його у тварин.

В основу корисної моделі поставлено задачу - створення такого способу моделювання неалкогольного стеатогепатиту, у якому відтворена дія комплексу чинників: вплив дієти із високою часткою суміші олій (соняшникової, пальмової, вершкової) та сиропу фруктози. Таким чином, забезпечується оптимальне моделювання неалкогольного стеатогепатиту з урахуванням основних патогенетичних механізмів її виникнення у людини.

Поставлена задача вирішується створенням способу моделювання неалкогольного стеатогепатиту, що включає застосування дієти, який відрізняється тим, що використовується комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, соняшникова олія 0,01 кг, вершкова олія 0,01 кг, пальмова олія 0,01 кг із розрахунку на одного щура на добу і 4 % розчин фруктози як єдине джерело рідини впродовж 9-ти тижнів.

Заявлений спосіб здійснюють наступним чином. Стандартний раціон щурів із розрахунку на 1 тварину включає: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, сир знежирений 0,006 кг, морква 0,02 кг, капуста 0,015 кг. Із раціону тварин, яким відтворювали неалкогольний стеатогепатит, виключали сир знежирений, моркву, капусту. Готували суміш олій у рівних співвідношеннях. Сумарна вага суміші олій 0,03 кг: 0,01 кг соняшникової олій, 0,01 кг вершкової олій, 0,01 кг пальмової олій. До комбікорму-концентрату гранульованого 0,04 кг додавали суміш олій 0,03 кг із розрахунку на 1 тварину на добу і застосовували протягом 9 тижнів. 4 % розчин фруктози готували шляхом додавання 40 г фруктози на 1 л питної води.

Приклад. Дослідження проведені на 20 білих нелінійних статевозрілих щурах, із них 10 (50 %) самців, 10 (50 %) - самок, вагою 160-220 г. Всі експериментальні тварини були розподілені на дві серії дослідів. У першій серії дослідів залучено 10 щурів (5 самців і 5 самок), яким проводили відтворення моделі неалкогольного стеатогепатиту, що склали дослідну групу. У другу серію дослідів включено 10 інтактних тварин (5 самців і 5 самок), які склали контрольну групу. Експериментальні тварини контрольної групи отримували стандартний раціон віварію, який із розрахунку на 1 тварину на добу включав наступні складові: комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, сир знежирений 0,006 кг, морква 0,02 кг, капуста 0,015 кг. У щурів основної групи відтворювали модель неалкогольного стеатогепатиту за вищенаведеним способом.

Впродовж дев'яти тижнів проводили зважування експериментальних тварин щотижня. На 9-й тиждень під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг тіла внутрішньочеревно) виконано забій щурів дослідної і контрольної групи. Виконано підрахунок ваги і зросту тварин, підрахунок індексу маси тіла за формулою:  $\text{індекс маси тіла} = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ . Досліджували масу вісцерального жиру. Морфологічні зміни печінки досліджували за допомогою світлової мікроскопії шляхом оцінки зрізів парафінових блоків, що пофарбовані гематоксилін-еозином.

Дослідженням встановлено, що на фоні запропонованої моделі неалкогольного стеатогепатиту приріст ваги у самців і самок дослідної групи у 3,2 і 2 рази відповідно перевищував показники самців і самок контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Індекс маси тіла у самців і самок дослідної групи у 1,3 і 1,2 рази відповідно перевищував індекс маси тіла самців і самок контрольної групи ( $p < 0,05$ ). У самок дослідної групи маса вісцерального жиру у 3 рази була більшою, ніж у самців ( $p < 0,05$ ).

Після відтворення моделі неалкогольного стеатогепатиту проведено оцінку морфологічної структури печінки у щурів, яка підтвердила наявність змін у перипортальних і перичентральних зонах ацинуса, характеризувались наявністю каріолізісу гепатоцитів, декомпозиції печінкових балок за рахунок руйнування гепатоцитів, наявністю численних, крупних, оптично щільних вакуолей (ліпідних крапель). У перипортальних зонах ацинуса мало місце звуження синусоїдних капілярів за рахунок набряку цитоплазми гепатоцитів. У перичентральних зонах ацинуса відзначалось різке розширення синусоїдів.

Вищенаведене свідчить про оптимальний спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту, який є найбільш природнім, оскільки враховує основні патогенетичні механізми розвитку даного захворювання у людини. Даний спосіб моделювання є зручним для відтворення неалкогольного стеатогепатиту і може бути застосований як модель задля подальшого вивчення поєднаної патології.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту, що включає застосування дієти, який відрізняється тим, що використовують комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, соняшникову олію 0,01 кг, вершкову олію 0,01 кг, пальмову олію 0,01 кг із розрахунку на одного щура на добу і 4 % розчин фруктози як єдине джерело рідини впродовж 9-ти тижнів.

(21) Номер заявки: **u 2020 05715**

(22) Дата подання заявки: **04.09.2020**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **18.03.2021**

(46) Дата публікації відомостей про державну реєстрацію та номер Бюлетеня: **17.03.2021, Бюл. № 11**

(72) Винахідники:  
**Скрипник Ігор Миколайович, UA,**  
**Маслова Ганна Сергіївна, UA,**  
**Скрипник Роман Ігорович, UA,**  
**Непорада Каріне Степанівна, UA,**  
**Гопко Олександр Феліксович, UA**

(73) Володілець:  
**УКРАЇНЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ,**  
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, UA

(54) Назва корисної моделі:

**СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ**

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту, що включає застосування дієти, який відрізняється тим, що використовують комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, соняшникову олію 0,01 кг, вершкову олію 0,01 кг, пальмову олію 0,01 кг із розрахунку на одного щура на добу і 4 % розчин фруктози як єдине джерело рідини впродовж 9-ти тижнів.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
Державне підприємство  
«Український інститут інтелектуальної власності»  
(Укрпатент)

Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності».

Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 0695150321 необхідно:

1. Перейти за посиланням <https://sis.ukrpatent.org>.
2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу.
3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити».

Уповноважена особа Укрпатенту

18.03.2021



І.Є. Матусевич



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146771** (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 05715**  
(22) Дата подання заявки: **04.09.2020**  
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **18.03.2021**  
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **17.03.2021, Бюл.№ 11**

(72) Винахідник(и):  
**Скрипник Ігор Миколайович (UA),  
Маслова Ганна Сергіївна (UA),  
Скрипник Роман Ігорович (UA),  
Непорада Каріне Степанівна (UA),  
Гопко Олександр Феліксович (UA)**  
(73) Володілець (володільці):  
**УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА  
СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ,  
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)**

**(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ**

(57) Реферат:

Спосіб моделювання неалкогольного стеатогепатиту включає застосування дієти. Використовують комбікорм-концентрат гранульований 0,04 кг, соняшникову олію 0,01 кг, вершкову олію 0,01 кг, пальмову олію 0,01 кг із розрахунку на одного щура на добу і 4 % розчин фруктози як єдине джерело рідини впродовж 9-ти тижнів.

**UA 146771 U**