

Винахід відноситься до медицини, а саме до гастроентерології, патофізіології та біохімії та може бути використаний для моделювання ерозій та виразок шлунка та дванадцятипалої кишки.

Пошук нових методів профілактики та лікування виразкової хвороби шлунка і 12-палої кишки вимагає розробки адекватної експериментальної моделі захворювання. У досліджах на тваринах використовується ряд моделей, проте деякі з них надто травматичні (виразки викликані перев'язуванням пілоричного відділу і оцтові або ацетатні виразки (Крышень П.Ф., Ткач Ю.И. Острые эрозии и язвы пищеварительного канала. -К.: Здоров'я, 1987. -184с.); інші - супроводжуються суттєвим ураженням печінки, що утруднює інтерпретацію біохімічних показників крові при даних моделях виразкоутворення: (індометацинова виразка (Степанюк Н.Г. Порівняльний вплив деяких лікарських засобів на ulcerогенну дію індометацину в експерименті //Ліки. -2001. -N3-4. -С.92-95); модель із застосуванням комбінації етанол-преднізолон (Зупанець І.А., Яковлева Л.В., Прописнова В.Ю. Обґрунтування використання комбінації етанол-преднізолон у скринінгу гастропротекторів //Клінічна фармація. -1998. -Т.2, N3. -С.29-33.) тощо.

Найближчим до способу, що заявляється, є спосіб моделювання ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони шляхом внутрішньошлункового введення хімічних речовин (Калуґіна С.М. Оцінка антиульцерогенної дії калекфлону при моделюванні субхронічних ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної ділянки //Ліки. -2001. -N3-4. -С.88-91.). Спосіб-прототип здійснюється наступним чином. Тваринам з метою моделювання ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони внутрішньошлунково вводять надто високі дози ацетилсаліцилової кислоти.

Недоліки прототипа полягають у наступному:

1. Травматичність

2. Супутнє ураження печінки, що утруднює інтерпретацію біохімічних показників крові

3. Незручності, обумовлені швидкою загоюваністю виразок (від 2 до 5 днів), що зменшує можливості вивчення дії лікарських препаратів, особливо рослинного походження.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу моделювання ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони шляхом використання введення в шлунок медичної жовчі, ацетилсаліцилової кислоти та соляної кислоти із попереднім голодування тварини для забезпечення уникнення ефекту ураження печінки.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі моделювання ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони шляхом внутрішньошлункового введення хімічних речовин, згідно до винаходу, щурам вводять протягом 6 днів внутрішньошлунково ранком натще суміш, яка складається із 10%-ної консервованої медичної жовчі (1мл на 100г маси тіла) та ацетилсаліцилової кислоти (138мг на кг маси тіла), та на 7 день - 0,3% хлористоводневу кислоту у дозі 1мл на 100г маси тіла. Окрім того, перед введенням здійснюють дозоване голодування шляхом зменшення добового раціону віварію на третину та зміщення часу харчування на другу половину доби.

Спільні ознаки прототипа та рішення, що заявляється: моделювання ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони проводиться за допомогою хімічних речовин (ацетилсаліцилова кислота).

Відмінність винаходу від прототипа:

1. Використовується суміш жовчі, ацетилсаліцилової кислоти та хлористоводневої кислоти

2. Перед введенням хімічних речовин використовується дозоване голодування та зміщення харчування на другу половину доби.

Теоретичні передумови виконання способу: Суть винаходу полягає в тому, що в основу запропонованої моделі покладено наступні патогенетичні фактори:

Жовч проявляє детергентний вплив на слизову оболонку шлунка. Ацетилсаліцилова кислота має не лише місцеву, але й резорбтивну дію, викликаючи порушення обміну речовин у стінці шлунка та вивільнення медіаторів запалення, в результаті чого виникають виразкові дефекти. Вона ушкоджує, в першу чергу, цілісність захисного слизового шару та поверхневого епітелію слизової оболонки шлунка, а також - пригнічує синтез глікозаміногліканів і простагландинів, порушує кровообіг у слизовій оболонці шлунка та посилює секрецію соляної кислоти. Введення хлористоводневої кислоти наприкінці терміну виразкоутворення викликає локальну хімічну денатурацію білків слизової оболонки шлунка і зменшує її цитопротекцію.

Дозоване голодування шляхом зменшення стандартного добового раціону віварію на третину протягом усього експерименту та зміщення часу харчування на другу половину дня ґрунтоване на хронопатогенетичному аспекті формування ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони.

Запропонована експериментальна модель за патогенезом є найближчою до патогенезу виразкової хвороби у людини. У ній задіяні фактори пошкодження поверхневих шарів слизової оболонки (кислотно-пептичний, детергентний), метаболізму та мікроциркуляції, простагландинової ланки гастроцитопротекції. За оцінкою біоритмологічних аспектів виникнення ЕВУ гастродуоденальної зони у щурів (період статевого дозрівання, статевого циклу, внутрішньоутробного розвитку потомства) та при екстраполяції аналізованих явищ на людину вона відповідає часу формування виразкової хвороби 4-7 місяців. Це дає підстави вважати дану модель підстрою, що є досить зручним для вивчення дії засобів лікування виразкової хвороби, які мають домінуючі репаративні, протизапальні та метаболічні властивості.

Технічний результат. Запропонована модель експериментального ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони скорочує термін виразкоутворення (до 7 днів), є відтворюваною (у 80-100% випадків), значно менше уражає печінку (активність амінотрансфераз плазми крові перевищує норму лише на 12-15%; при індометациновій моделі - на 25-30%, а при етанол-преднізолоновій - на 30-34%); виразки не загоюються протягом 14-15 днів, що дає можливість вивчати дію досліджуваних препаратів щонайменше протягом 2 тижнів після закінчення терміну виразкоутворення.

Спосіб підтверджується наступними дослідженнями.

Досліди проводили на 22 білих безпородних щурах-самцях масою 160-180г, яких утримували у звичних умовах віварію.

Про ступінь ульцерогенного ефекту судили за такими ознаками:

1) макроморфологічні (відсоток тварин з наявністю виразок (80-100%) та їх множинність (число виразок та ерозій на тварину складає  $2,75 \pm 0,15$ ), слизова оболонка гіперемована, набрякла з надмірним слизоутворенням, мають місце точкові крововиливи у помірній кількості;

2) Біохімічні (у гомогенатах стінок шлунка щурів вивчали вміст малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків, відновленого глутатіону і активності антиоксидантних ферментів - супероксиддисмутази, каталази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази).

У стінках шлунка щурів з ЕВУ гастродуоденальної зони зріс вміст малонового альдегіду (на 37%), окиснювальної модифікації білків (на 20%), активність супероксиддисмутази (на 39%), каталази (на 19%). Активність глутатіонпероксидази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, глутатіонредуктази та вміст відновленого глутатіону знизилися відповідно на 21, 64, 27 і 28% порівняно з інтактними тваринами.

Список використаних джерел

1. Василишин Р.Й., Щербиніна М.Б., Мішалов В.Д. Морфологічні показники регенеративних процесів виразкового дефекту у слизовій оболонці шлунку щурів //Вісник проблем біології і медицини. -2002. -Вип. 2. - С.50-54.

2. Зупанець. І.А., Яковлева Л.В., Прописнова В.Ю. Обґрунтування використання комбінації етанол-преднізолон у скринінгу гастро протекторів //Клінічна фармація. -1998. -Т.2, N3.-С.29-33.

3. Калугина С.М. Оценка антиульцерогенного действия калефлона при моделировании субхронических эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области //Ліки. -2001. -N3-4.-С.88-91.

4. Крышень П.Ф., Ткач Ю.И. Острые эрозии и язвы пищеварительного канала. - К.: Здоров'я, 1987. -184с.

5. Подзорова А.В. Методы экспериментального моделирования язвы в разных отделах желудочно-кишечного тракта //Вісник проблем біології і медицини. -1999. -Вип.2.-С.48-52.

6. Степанюк Н.Г. Порівняльний вплив деяких лікарських засобів на ульцерогенну дію індометацину в експерименті //Ліки. -2001. -N3-4.-С.92-95.