



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38149 (13) A

(51) 7 A61B13/00, A61B10/00, G01N33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА

(21) 2000063173

(22) 02.06.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Хоменко Лариса Олександрівна, Савичук
Олександр Васильович, Костюк Олена Віталіївна(73) Національний медичний університет ім.
О.О.Богомольця(57) Спосіб моделювання хронічного рецидивую-
чого афтозного стоматита, який передбачає інду-

кування ураження гастро-дуоденальної зони лабо-
раторних тварин і подальше спонтанне форму-
вання афт на слизовій оболонці порожнини рота,
який **відрізняється** тим, що як лабораторну тва-
рину використовують білого щура лінії Вістар,
ураження гастро-дуоденальної зони індукують до-
даванням ацетату амонію 2 г/л до питної води
протягом 10 днів, через 3 дні після чого вводять
per os 0,4 мл суспензії *Helicobacter pylori*
 5×10^8 КУО/мл двічі на день протягом 7 днів.

Винахід, який пропонується, стосується галузі
експериментальної медицини, стоматології і педі-
атрії, і призначений для моделювання хронічного
рецидивуючого афтозного стоматиту, всебічного
вивчення особливостей його патогенезу визначен-
ня ефективності різних методів лікування.

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит
(ХРАС) займає одне з провідних місць серед ура-
жень слизової оболонки порожнини рота і губ. Не-
зважаючи на значну увагу дослідників, етіологія і
патогенез ХРАС залишаються нез'ясованими. Го-
ловними патогенетичними механізмами захворю-
вання є ураження шлунково-кишкового тракту, по-
рушення нейро-трофічної функції [1,2].

В умовах клініки неможливо вивчити етіологіч-
ні і патогенетичні особливості ХРАС на етапах ви-
никнення і подальшого розвитку захворювання. Іс-
нуючі ж способи моделювання ХРАС не дозволя-
ють вирішити вказані завдання, тому як не забез-
печують адекватне відтворення провідних етіопа-
тогенетичних механізмів розвитку хронічної форми
афтозного стоматиту. Це пов'язане з тією обста-
виною, що відомі експериментальні моделі перед-
бачають індукування гострих уражень слизової
оболонки порожнини рота, які виникають спонтан-
но при створенні незворотних порушень функціо-
нування системи травлення хірургічним шляхом
[3].

Так, відомий спосіб моделювання ХРАС (про-
тотип), який полягає у індуванні ураження гастро-
дуоденальної зони безпородних собак шляхом
створення гострої біліарної гіпертензії при повній
перев'язці загальної жовчної протоки [4]. У всіх
тварин з 2-3-ї доби після перев'язки жовчної про-
токи спонтанно виникають патологічні зміни у ви-

гляді афт на слизовій оболонці порожнини рота.
Після виникнення афт, на їхню поверхню здійсню-
ють аплікацію препаратів, ефективність яких ви-
значають.

Вказаний спосіб забезпечує відтворення гост-
рої форми афтозного стоматиту, яка у клінічній
практиці зустрічається тільки як ускладнення гост-
рої біліарної гіпертензії і самостійно зникає після
хірургічного втручання. Результати досліджень, що
стосуються особливостей патогенезу і ефективно-
сті лікування, екстраполюються на ХРАС. Таким
чином, описаний спосіб моделювання не дозволяє
вивчити особливості етіології і патогенезу ХРАС як
хронічного захворювання, а також визначити ефе-
ктивність етіотропного і патогенетичного лікуван-
ня. На підставі даної моделі можливо лише дати
оцінку кератопластичної ефективності і токсичності
препаратів, які використовуються для лікування
ХРАС. Слід відзначити, що використання як експе-
риментальних тварин безпородних собак економіч-
но не вигідно і не відповідає вимогам Міжнарод-
ної конвенції про гуманне ставлення до тварин.

Завдання, яке вирішується даним винаходом,
полягає у створенні експериментальної моделі
ХРАС на білих щурах лінії Вістар, яка б адекватно
відтворювала особливості етіології і патогенезу
захорювання.

Технічний результат, який буде досягнутий,
полягає в можливості вивчення особливостей ко-
жного етапу розвитку хронічного рецидивуючого
афтозного стоматиту без впливу супутніх захво-
рювань, можливості оптимізації вибору метода лі-
кування та підвищення його протирецидивної ефе-
ктивності і економічності.

Поставлене завдання вирішується тим, що у

(19) UA (11) 38149 (13) A

відомому способі моделювання хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, який передбачає індукування ураження гастро-дуоденальної зони лабораторних тварин і подальше спонтанне формування афт на слизовій оболонці порожнини рота, згідно винаходу, як лабораторну тварину використовують білого щура лінії Вістар, ураження гастро-дуоденальної зони індукують додаванням ацетату амонію до питної води 2 г/л протягом 10 днів, через 3 дні після чого вводять *per os* 0,4 мл суспензії *Helicobacter pylori* 5×10^8 КУО/мл двічі на день протягом 7 днів.

Відмінною особливістю способу моделювання хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, що пропонується, є використання як лабораторної тварини білого щура лінії Вістар, у якого індукують ураження гастро-дуоденальної зони шляхом додавання ацетату амонію 2 г/л до питної, води протягом 10 днів. Через 3 дні після цього вводять *per os* 0,4 мл суспензії *Helicobacter pylori* 5×10^8 КУО/мл двічі на день протягом 7 днів. Це дає можливість адекватно відтворити головні механізми виникнення і розвитку ХРАС, в патогенезі якого провідна роль належить хронічним ураженням гастро-дуоденальної зони (98 %). 3 літературних джерел такий спосіб моделювання хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту не відомий.

Спосіб моделювання ХРАС здійснюють наступним чином. Для відтворення ХРАС використовують білих щурів лінії Вістар обох статей на 21-й день життя. Протягом 10 днів (21-30 дні життя) у питну воду для щурів додають ацетат амонію (2 г/л) і забезпечують вільний доступ тварин до таким чином обробленої води. Протягом 34-40 днів життя тваринам двічі на день вводять по 0,4 мл суспензії *Helicobacter pylori* 5×10^8 КУО/мл. Спосіб індукування ураження гастро-дуоденальної зони, термін застосування ацетату амонію і схема інфікування *Helicobacter pylori* є адекватними для експериментального відтворення хронічного гастриту [5]. З 7-8-го дня після закінчення інфікування на слизовій оболонці порожнини рота виникають афти. Вивчення особливостей етіології і патогенезу ХРАС здійснюють шляхом забору і аналізу матеріалу від логічного, біохімічного та морфологічного досліджень на різних етапах захворювання. Визначення ефективності різних методів терапії здійснюють шляхом уведення лабораторним тваринам препаратів *per os* та аплікацій препаратів на поверхню афт під легким ефірним наркозом.

Конкретний приклад здійснення. 2.11.99 р. для моделювання ХРАС були відібрані 301 білі щурі лінії Вістар (157 самців, 144 самки) на 21-й день життя, які знаходились у клітках разом із самками. Усі щури знаходились на загальній дієті віварію. Протягом 2-11.11.99 р. у питну воду для 254 щурів, що склали піддослідну групу, додавали ацетат амонію (2 г/л). 47 щурів, що склали контрольну групу, отримували звичайну воду для пиття. Усі щури мали вільний доступ до води. На 31-й день життя щурів відсадили від самок в окремі клітки по 3-5 тварин і переводили на загальну дієту для віварію. Умови утримання тварин (температура у приміщенні, вологість повітря, вільний доступ до води і корму, вільне пересування у межах клітки) не змінювались протягом усього періоду проведення експерименту. Протягом 15-21.11.99 р. всім

щурам піддослідної групи *per os* двічі на день вводили по 0,4 мл суспензії *Helicobacter pylori* 5×10^8 КУО/мл автоматичним дозатором, а щурам контрольної групи - фізіологічний розчин за аналогічною схемою. Протягом 22-27.11.99 р. загинули 33 щури піддослідної групи. Починаючи з 28-29.11.99 р., на слизовій оболонці порожнини рота щурів піддослідної групи, які вижили (221), виявлялись афти, ерозії і виразки. Слизова оболонка порожнини рота щурів контрольної групи була без видимих патологічних змін. 30.11.99 р., 8.12.99р., 22.12.99 р. під ефірним наркозом в III-й стадії були забиті по 10 щурів із піддослідної і контрольної груп. Матеріали для мікробіологічного, імунологічного, біохімічного та морфологічного дослідження були взяті у відповідності до діючих вимог. 30.11.99 р. відібрали 100 щурів піддослідної групи, яких розподілили на 4 групи в залежності від способу лікування. З 30.11.99р. по 6.12.99 р. вони отримували лікування, а 5.01.2000 р. по 10 щурів із кожної лікувальної групи були забиті під ефірним наркозом. Матеріали для мікробіологічного, імунологічного, біохімічного та морфологічного досліджень були взяті у відповідності з вимогами до кожної методики.

Ефективність лікування оцінювали на підставі порівняння клінічних ознак ХРАС у 1-4 групах тварин:

1. тривалості епітелізації афт (уднях);
2. виявленості явищ диспепсії;
3. виявленості явищ інтоксикації;

4. появи чи відсутності нових елементів ураження протягом усього періоду спостереження (3 місяці).

Перевагами запропонованого способу перед прототипом є те, що крім того, що дозволяючи адекватно відтворити саме хронічну форму рецидивуючого афтозного стоматиту, він також надає можливість вивчати головні етіологічні і патогенетичні механізми виникнення і розвитку захворювання, визначати ефективність різних методів терапії і підвищити їх економічність.

Література:

1. Хазанова В.В. Патогенез рецидивующего афтозного стоматита: роль общих и местных факторов // Автореф.дис. ... д.м.н. - М., 1980. - 23 с.
2. Скляр В.Е. Клиника, метаболические основы патогенеза и профилактика хронического рецидивующего афтозного стоматита (клинико-экспериментальное исследование) // Автореф. дис. ... д.м.н. - К., 1983. - 33 с.
3. Скиба В.Я. Патогенетичні принципи терапії ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота // Автореф.дис. ... д.м.н. - Київ, 1996. - 48 с.
4. Чемисов В.Г. Механизмы патогенетических связей экспериментального стоматита с нарушениями в деятельности печени (экспериментально-клиническое исследование) // Автореф.дис. ... к.м.н. - М., 1979. - 33 с.
5. Li H., Mellgard B., Helander H.F. Inoculation of VacA- and CagA- *Helicobacter pylori* Delays Gastric Ulcers Healing in the Rat // Scand. J. Gastroenterol, 1997; 32; 439-444.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
