



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38343 (13) A

(51) 7 G09B23/28

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

## (54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ АСОЦІЙОВАНОЇ ФОРМИ КАНДИДО-ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

(21) 2000063722

(22) 26.06.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Ширококов Володимир Павлович, Савичук  
Наталія Олегівна, Ніколаєнко Ігор Васильович(73) Національний медичний університет ім. О.О.  
Богомольця (НМУ)(57) Спосіб моделювання асоційованої форми кан-  
дидо-герпетичної інфекції, який передбачає інфі-  
кування біологічного об'єкту вірусом простого гер-  
песа і грибами роду Candida, який **відрізняється**  
тим, що у якості біологічного об'єкту використову-

ють тижневих білих щурів лінії Вістар масою 9,0-10,5 г, у день перший перед інфікуванням у слизо-  
ву оболонку порожнини рота щурів втирають 10%  
розчин трипсину, а потім інжекційним шляхом од-  
норазово вводять 0,1 мл інфекційного матеріалу  
вірусу простого герпеса I типу з інфекційним тит-  
ром  $10^5$ - $10^6$  БУО/мл і автоматичним дозатором per  
os 20 мкл бластостор грибів роду Candida з інфек-  
ційним титром  $3 \times 10^6$  КУО, протягом наступних  
двох днів повторюють інфікування грибами роду  
Candida у такому ж інфекційному титрі і на день  
другий-п'ятий після останнього введення грибів  
роду Candida очікують на спонтанне утворення пу-  
хирців, ерозій та нальотів у порожнині рота.

Винахід, стосується галузі експериментальної  
медицини, вірусології, мікробіології, стоматології,  
педіатрії і призначений для моделювання головних  
патогенетичних механізмів розвитку асоційованої  
форми кандидо-герпетичної інфекції слизової обо-  
лонки порожнини рота (СОПР).

Протягом останнього десятиліття у структурі  
інфекційних значно зросла питома вага асоційова-  
них форм захворювань - бактеріально-вірусних,  
бактеріально-грибкових, грибково-вірусних. Особ-  
ливий інтерес дослідників викликає проблема ви-  
вчення провідних патогенетичних механізмів кан-  
дидо-герпетичної інфекції. Вирішити вказане за-  
вдання в умовах клініки надзвичайно важко, так як  
у більшості пацієнтів кандидо-герпетична інфекція  
є одним з клінічних маркерів імунodefіциту і проті-  
кає на тлі цілого комплексу захворювань органів і  
систем організму [1, 2]. Таким чином, визначити  
клінічні і патогенетичні риси, притаманні саме кан-  
дидо-герпетичній інфекції без урахування впливу  
супутніх захворювань, неможливо.

Існуючі способи моделювання асоційованої  
форми кандидо-герпетичної інфекції не дозволя-  
ють вирішити вказані завдання, так як не забезпе-  
чують адекватне відтворення провідних етіопато-  
генетичних механізмів розвитку інфекції. Це пов'я-  
зано з тією обставиною, що експериментальні мо-  
делі передбачають відтворення кандидо-герпе-  
тичної інфекції на культурі клітин, і, таким чином,  
не дозволяють вивчати особливості клінічного пе-  
ребігу і патогенезу на рівні організму.

Так, відомий спосіб моделювання асоційованої  
форми кандидо-герпетичної інфекції (прототип),  
який передбачає інфікування вірусом простого гер-  
песу другого типу (ВПГ-2) і грибами роду Candida  
культури клітин НЕр-2 шляхом внесення 0,1 мл  
нерозведеної культуральної рідини ВПГ-2 10 ЦПД  
50/мл одноразово з наступною додатковою аплі-  
кацією змиву триденної культури гриба роду  
Candida (10 елементів гриба на 1 клітину НЕр-2)  
протягом трьох днів [3]. Моношар культури клітин  
НЕР-2 фіксують через 1, 3, 6, 12, 24 і 48 годин піс-  
ля інфікування для оцінки вираженості цитопатич-  
ної дії вірусів і грибів методом електронної мікро-  
скопії.

Вказаний спосіб моделювання відтворює асо-  
ційовану форму кандидо-герпетичної інфекції на  
клітинному рівні, тому не дозволяє вивчати провід-  
ні клінічні та патогенетичні особливості інфекції  
на рівні організму.

Завдання, яке вирішується у даному винаході  
полягає у створенні експериментальної моделі  
асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції  
на білих щурах лінії Вістар, яка б адекватно від-  
творювала особливості клінічного перебігу і пато-  
генезу інфекції на рівні організму.

Технічний ефект, який досягається, полягає у  
можливості вивчення суттєвих клінічних та патоге-  
нетичних особливостей асоційованої форми кан-  
дидо-герпетичної інфекції на рівні організму, ви-  
значення ключових напрямків терапії, оцінки - клі-  
нічної ефективності лікування, підвищення його  
економічної ефективності.

(19) UA (11) 38343 (13) A

Поставлена задача вирішується завдяки тому, що у відомому способі моделювання асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції, який передбачає інфікування біологічного об'єкту вірусом простого герпеса і грибами роду *Candida*, згідно винаходу, у якості біологічного об'єкту використовують тижневих білих щурів лінії Вістар масою 9,0-10,5 г, у день перший перед інфікуванням у слизову оболонку порожнини рота щурів втирають 10% розчин трипсину, а потім інжекційним шляхом одноразово вводять 0,1 мл інфекційного матеріалу вірусу простого герпеса I типу з інфекційним титром  $10^5$ - $10^6$  БУО/мл і автоматичним дозатором *per os* 20 мкл бластоспор грибів роду *Candida* з інфекційним титром  $3 \times 10^6$  КУО, протягом наступних двох днів повторюють інфікування грибами роду *Candida* у такому ж інфекційному титрі і на день другий-п'ятий очікують останнього введення грибів роду *Candida* після чого на спонтанне утворення пухирців, ерозій та нальотів у порожнині рота.

Відмінною особливістю способу моделювання асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції, що заявляється, є те, що у якості біологічного об'єкту використовують білих щурів лінії Вістар масою 9,0-10,5 г, у перший день перед інфікуванням у слизову оболонку порожнини рота щурів втирають 10% розчин трипсину, а потім інжекційним шляхом одноразово вводять 0,1 мл інфекційного матеріалу вірусу простого герпеса I типу з інфекційним титром  $10^5$ - $10^6$  БУО/мл і автоматичним дозатором *per os* вводять 20 мкл бластоспор грибів роду *Candida* з інфекційним титром  $3 \times 10^6$  КУО, протягом наступних двох днів повторюють інфікування грибами роду *Candida* у такому ж інфекційному титрі і на день другий-п'ятий після останнього введення грибів роду *Candida* очікують на спонтанне утворення пухирців, ерозій та нальотів у порожнині рота. Це дозволяє адекватно відтворити асоційовану форму кандидо-герпетичної інфекції на рівні організму для вивчення особливостей клінічного перебігу і головних патогенетичних механізмів інфекції на різних етапах її розвитку. З доступних літературних джерел такий спосіб моделювання асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції не відомий.

Спосіб моделювання асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції здійснюють наступним чином. Для відтворення асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції у якості біологічного об'єкта використовують білих щурів лінії Вістар масою 9,0-10,5 г. У день перший перед інфікуванням у слизову оболонку порожнини рота щурів втирають 10% розчин трипсину, а потім ін'єкційним шляхом одноразово вводять 0,1 мл інфекційного матеріалу вірусу простого герпеса I типу з інфекційним титром  $10^5$ - $10^6$  БОУ/мл і автоматичним дозатором *per os* 20 мкл бластоспор грибів роду *Candida* з інфекційним титром  $3 \times 10^6$  КУО. Протягом наступних двох днів повторюють інфікування грибами роду *Candida* у такому ж інфекційному титрі. Контрольну групу складають щурі такого ж віку і маси, яким за аналогічною схемою у день перший одноразово вводять у слизову оболонку порожнини рота інжекційним шляхом 0,1 мл фізіологічного розчину після попереднього втирання 10% розчину трипсину. Як показав досвід, спосіб інфікування і інфекційні титри грибів роду *Candida* і вірусу прос-

того герпесу є адекватними для відтворення кандидозу і герпесу слизової оболонки порожнини рота [4, 5]. На день другий-п'ятий після інфікування очікують на спонтанне утворення клінічних ознак асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції - пухирців, ерозій та нальотів на слизовій оболонці порожнини рота. У контрольній групі вказаних змін на слизовій оболонці порожнини рота не виникає. Адекватність відтворення асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції об'єктивно підтверджують мікологічними і вірусологічними методами дослідження. Вивчення особливостей клінічного перебігу здійснюють шляхом спостереження і оцінки вираженості симптомів у балах; визначення патогенетичних механізмів здійснюють шляхом забору матеріалу від експериментальних тварин для імунологічного, біохімічного та морфологічного досліджень.

Конкретний приклад здійснення. 10.12.99 р. для експериментального дослідження були відібрані 221 тижневий білий щур лінії Вістар (114 самців, 107 самок). Щурі знаходились у гніздах разом з самками. У день перший перед інфікуванням у слизову оболонку порожнини рота щурів втирали 10% розчин трипсину. А потім інжекційним шляхом у слизову оболонку 191 щура одноразово ввели інжекційним шляхом по 0,1 мл інфекційного матеріалу вірусу простого герпеса I типу з інфекційним титром  $10^5$ - $10^6$  БУО/мл і автоматичним дозатором *per os* по 20 мкл бластоспор гриба роду *Candida* з інфекційним титром  $3 \times 10^6$  КУО. Протягом наступних двох днів повторили інфікування грибами роду *Candida* у такому ж інфекційному титрі. 30 щурам, які склали контрольну групу, в день перший у слизову оболонку порожнини рота одноразово ввели інжекційним шляхом по 0,1 мл фізіологічного розчину. На день другий-п'ятий після інфікування у всіх щурів піддослідної групи (191) виникли клінічні ознаки асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції - порушення харчової поведінки, поява пухирців, ерозій та нальотів на слизовій оболонці порожнини рота. У щурів контрольної групи ознак асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції не спостерігали. Адекватність відтворення асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції об'єктивно підтверджена мікологічними і вірусологічними методами.

Вивчення головних клінічних особливостей асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції здійснювали шляхом спостереження за експериментальними тваринами з наступною бальною оцінкою клінічних симптомів. Для вивчення головних механізмів патогенезу асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції здійснювали забори щурів піддослідної та контрольної груп 19.01.2000 р., 26.01.2000 р. та 2.02.2000 р., матеріал для вірусологічних, мікологічних, імунологічних та морфологічних досліджень забирали та вивчали згідно з діючими вимогами.

Перевагами способу перед прототипом є те, що він крім того, що дозволяє відтворити адекватну модель саме асоційованої форми кандидо-герпетичної інфекції на рівні організму, надає можливість вивчати особливості клінічного перебігу та патогенезу захворювання на різних етапах його розвитку, передбачає визначення клінічної ефек-

тивності різних методів лікування для підвищення економічності.

Джерела інформації.

1. Кириленко І.І., Гевкалюк Н.О. Поєднані герпетичні та кандидозні ураження слизової оболонки порожнини рота у дітей // Вісник стоматології. - 1996. - № 4. - С. 306-308.

2. Шинзон Ж. Вирусные и грибковые инфекции у иммунокомпромированных детей // Гематология и транс-фузиология. - 1998. - № 3. - С. 27-29.

3. Кацитадзе А.Г. Роль микроценоза, вызванного *Candida albicans* и вируса простого герпеса

второго типа при уретритах и вульвовагинитах // Вестник дерматологии и венерологии. - 1990. - № 7. - С. 12-16.

4. Быков В.Л. Экспериментальный кандидоз органов пищеварительного тракта новорожденных // Архив патологии. - 1987. - № 4. - С. 45-49.

5. Рашков М., Дундаров Г., Вылев И., Дундаров С. Использование модели герпетического стоматита для исследования противовирусных средств // Вопросы вирусологии. - 1991. - № 3. - С. 242-243.

---

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

---