



УКРАЇНА

(19) UA (11) 3975 (13) U
(51) 7 G01N33/00, A61B1/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ГІПОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ТА ТРАВНОГО ТРАКТУ

1

(21) 2004042696

(22) 09.04.2004

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Бекетова Галина Володимирівна, Савичук
Наталія Олегівна, Алексєєнко Наталія Василівна,
Чайковський Юрій Богданович(73) КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИП-
ЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА(57) Спосіб моделювання перинатальних гіпоксич-
них уражень центральної нервової системи та
травного тракту шляхом створення антенатальної
гіпоксії плоду і післянатальної гіпоксії новонаро-
дженого шляхом поміщення вагітних самок щурів
на 30 хвилин на день впродовж 7-10 днів та ново-
народжених щурят в перший день життя на 30
хвилин одноразово в камеру з компресорною

2

установкою, який відрізняється тим, що спочатку невагітних самок білих щурів лінії Вістар інфікують вірусом простого герпесу I типу шляхом одноразової аплікації на слизову оболонку ротової порожнини суспензії чистої культури вірусу простого герпесу I типу після попереднього втирання трипсину з очікуванням протягом 3-9 днів проявів гострої герпетичної інфекції і через 30-35 днів після інфікування моделюють рецидив герпетичної інфекції шляхом одноразового підслизового введення простину E2 в місце первинного інфікування вірусом простого герпесу I типу з очікуванням через 3-9 днів клінічних ознак рецидиву герпетичної інфекції, після чого інфікованих самок спарюють з самцями і через два тижні вагітних самок поміщають у вивчений камеру.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до галузі медицини, зокрема, до педіатрії і може бути використаний для вивчення в експерименті особливостей патогенезу і ефективності лікування перинатальних гіпоксичних уражень центральної нервової системи та травного тракту.

Перинатальні ураження центральної нервової системи відносять до найбільш розповсюдженої патології дітей першого місяця життя. Вони призводять до формування станів, загрозливих для життя, в тому числі у третини немовлят до розвитку некротично-виразкових уражень травного каналу з формуванням поліорганної недостатності, обумовлюючи як медико-соціальні, так і економічні аспекти цієї проблеми. На сьогодні провідними факторами розвитку перинатальних уражень центральної нервової системи та травного тракту вважають гіпоксичні та інфекційні впливи [1].

В умовах клініки вивчати особливості патогенезу формування перинатальних уражень центральної нервової системи та травного тракту досить складно, оскільки це потребує застосування дорогостоячих та інвазивних методів дослідження (ендоскопії, біопсії та інших), не завжди безпечних для немовлят. Відомі способи моделювання перинатальних уражень плоду та новонародженого недостатньо відтворюють особливості їх патогене-

зу і не дозволяють повноцінно вивчати особливості розвитку.

Відомий спосіб моделювання інфекційних, зокрема, герпетичних уражень центральної нервової системи та травного тракту полягає у викликанні у білих щурів рецидивуючої герпетичної інфекції шляхом одноразової аплікації на слизову оболонку ротової порожнини суспензії чистої культури вірусу простого герпесу I типу після втирання трипсину; протягом 3-9 днів очікують проявів гострої герпетичної інфекції і через 30-35 днів після інфікування моделюють рецидив герпетичної інфекції шляхом одноразового підслизового введення простішу E2 в місце первинного інфікування вірусом простого герпесу I типу з очікуванням через 3-9 днів клінічних ознак рецидиву герпетичної інфекції [2]. Такий спосіб дає можливість відтворити тільки постнатальні герпетичні ураження центральної нервової системи та травного тракту. Однак, не відтворює ураження на етапі антенатального розвитку дитини, тому ця модель не може бути використаною для вивчення патогенезу перинатальних герпетичних уражень центральної нервової системи та травного тракту.

Найближчим до запропонованого технічного рішення аналогом являється взятий нами за прототип спосіб експериментального відтворення пе-

(19) UA (11) 3975 (13) U

ринатальних гіпоксичних уражень центральної нервової системи та травного каналу шляхом поміщення тварин у спеціальну камеру з використанням компресійної установки УК-40-2М для створення вакууму, що відповідає підйому на висоту 5000м [3]. Гіпоксія створюється шляхом поміщення вагітних самок білих щурів в камеру з компресійною установкою на 30 хвилин на день 7-10 днів та новонароджених щурят в перший день життя на 30 хвилин одноразово. Ця модель є максимальною приближеною до створення стану хронічної внутрішньоутробної (антенатальної) та постнатальної гіпоксії плоду і новонародженого. Такий спосіб забезпечує відтворення антенатальних і постнатальних уражень центральної нервової системи та органів травлення у щурят гіпоксичного генезу. Однак, в даній експериментальній моделі передбачається використання тільки здорових самок-матерів. Проте, як відомо, на сьогодні лише третина матерів є соматично здоровими. У половини з них є клінічне маніфестні прояви рецидивуючої герпетичної інфекції слизових оболонок статевих органів та травного каналу. Це є причиною посилення гіпоксії плоду за рахунок розвитку фето-плацентарної недостатності, а також інфікування плоду та новонародженого герпесвірусами з подальшим формуванням тяжких уражень різних органів і систем, в тому числі, і травного тракту, а в ряді випадків і розвитку герпетичного сепсису [1]. Вказані особливості не відображують в повній мірі патогенезу перинатальних уражень центральної нервової системи та травного тракту, оскільки не відтворений вплив найбільш поширеного інфекційного фактора (вірусів простого герпесу).

Даний спосіб відтворює гіпоксичні перинатальні ураження центральної нервової системи та травного тракту з використанням висотного варіанту гіпоксії. Однак, у клінічній практиці найбільш часто зустрічається поєднання гіпоксичного та інфекційного факторів [4], що не враховано у даному способі.

Задача, яка вирішується у даному винаході полягає у створенні експериментальної моделі перинатальних гіпоксичних уражень центральної системи та травного тракту на білих щурах, яка б адекватно відтворила особливості їх етіології та патогенезу.

Поставлена задача вирішується завдяки тому, що у відомому способі моделювання перинатальних гіпоксичних уражень центральної системи та травного каналу шляхом створення антенатальної гіпоксії плоду і післянатальної гіпоксії новонародженого шляхом поміщення вагітних самок щурів на 30 хвилин на день впродовж 7-10 днів та новонароджених щурят в перший день життя на 30 хвилин одноразово в камеру з компресорною установкою і відрізняється тим, що спочатку невагітних самок білих щурів інфікують вірусом простого герпесу I типу шляхом одноразової аплікації на слизову оболонку ротової порожнини суспензії чистої культури вірусу простого герпесу I типу після попереднього втирання трипсину з очікуванням протягом 3-9 днів проявів гострої герпетичної інфекції і через 30-35 днів після інфікування моделюють рецидив герпетичної інфекції шляхом одноразового підслизового введення простину E2 в місце первинного інфікування вірусом простого герпесу I типу з очікуванням через 3-9 днів клінічних ознак рецидиву герпетичної інфекції після чого інфікованих самок спарюють з самцями і через два тижні вагітних самок поміщують у вищевказану камеру і діагностують постнатальні гіпоксично-герпетичні ураження центральної нервової системи і травного тракту. Вивчення особливостей патогенезу гіпоксичних перинатальних уражень центральної нервової системи та травного каналу з урахуванням інфекційного фактора (вірусу простого герпесу I типу) здійснюють з використанням макроскопічних, морфологічних, мікробіологічних та імунологічних методів дослідження в динаміці.

місце первинного інфікування вірусом простого герпесу I типу з очікуванням через 3-9 днів клінічних ознак рецидиву герпетичної інфекції після чого інфікованих самок спарюють з самцями і через два тижні вагітних самок поміщують у вищевказану камеру.

Відмінною особливістю способу, що заявляється є те, що спочатку невагітних самок білих щурів лінії Вістар інфікують вірусом простого герпесу I типу шляхом одноразової аплікації на слизову оболонку ротової порожнини суспензії чистої культури вірусу простого герпесу I типу після попереднього втирання трипсину з очікуванням протягом 3-9 днів проявів гострої герпетичної інфекції і через 30-35 днів після інфікування моделюють рецидив герпетичної інфекції шляхом одноразового підслизового введення простину E2 в місце первинного інфікування вірусом простого герпесу I типу з очікуванням через 3-9 днів клінічних ознак рецидиву герпетичної інфекції після чого інфікованих самок спарюють з самцями і через два тижні вагітних самок поміщують у вищевказану камеру та діагностують постнатальні гіпоксичні ураження центральної нервової системи і травного тракту з урахуванням впливу рецидивуючої герпетичної інфекції.

Спосіб моделювання гіпоксичних уражень центральної нервової системи та травного тракту здійснюють наступним чином. У якості експериментальних тварин використовують новонароджених щурят перших годин життя та статевозрілих лінійних білих самців та самок щурів до наступлення вагітності та під час вагітності шляхом створення антенатальної гіпоксії плоду і післянатальної гіпоксії новонародженого шляхом поміщення вагітних самок щурів на 30 хвилин на день 7-10 днів та новонароджених щурят в перший день життя на 30 хвилин одноразово в камеру з компресорною установкою і відрізняється тим, що спочатку невагітних самок білих щурів лінії Вістар інфікують вірусом простого герпесу I типу шляхом одноразової аплікації на слизову оболонку ротової порожнини суспензії чистої культури вірусу простого герпесу I типу після попереднього втирання трипсину з очікуванням протягом 3-9 днів проявів гострої герпетичної інфекції і через 30-35 днів після інфікування моделюють рецидив герпетичної інфекції шляхом одноразового підслизового введення простину E2 в місце первинного інфікування вірусом простого герпесу I типу з очікуванням через 3-9 днів клінічних ознак рецидиву герпетичної інфекції після чого інфікованих самок спарюють з самцями і через два тижні вагітних самок поміщують у вищевказану камеру і діагностують постнатальні гіпоксично-герпетичні ураження центральної нервової системи і травного тракту. Вивчення особливостей патогенезу гіпоксичних перинатальних уражень центральної нервової системи та травного каналу з урахуванням інфекційного фактора (вірусу простого герпесу I типу) здійснюють з використанням макроскопічних, морфологічних, мікробіологічних та імунологічних методів дослідження в динаміці.

Технічний результат, який буде досягнутий, полягає у можливості вивчення особливостей патогенезу перинатальних уражень центральної не-

рвової системи та травного тракту з урахуванням впливу гіпоксії та рецидивуючої герпетичної інфекції, можливості підвищення ефективності лікування та економічності.

Конкретний приклад здійснення моделювання гіпоксичних перинатальних уражень центральної нервової системи та травного тракту у білих щурів лінії Вістар.

30.12.1999р. В експерименті використовували 16 статевозрілих білих щурів лінії Вістар обох статей (12 самок - 3 клітки і 4 самця - 1 клітка) та їх потомство (124 новонароджені щури - 12 кліток). 2 самок не інфікували і їм не створювали умови хронічної гіпоксії з метою отримання здорового потомства, яке склало першу групу контролю (здорові). Ще 2 самки не інфікували, однак після того, як вони стали вагітними у них викликали стан хронічної гіпоксії з метою отримання потомства, яке увійшло до другої групи контролю (не інфіковані, але зазнали антенатальної та постнатальної гіпоксії). У решті 8 самок індукували герпетичну інфекцію шляхом одноразової аплікації на слизову оболонку ротової порожнини суспензії чистої культури вірусу простого герпесу I типу після втирання трипсину. Їх потомство склало третю (основну) групу (інфіковані та отримали перинатальні гіпоксичні ураження).

3-01-11.01.2000р.-у 8 інфікованих вірусом простого герпесу I типу статевозрілих самок протягом 3-9 днів очікували проявів гострої герпетичної інфекції.

11.02-16.02.2000р. - через 30-35 днів після інфікування у 8 статевозрілих самок моделювали рецидив герпетичної інфекції шляхом одноразового підслизового введення простішу E2 в місце первинного інфікування вірусом простого герпесу I типу.

19.03-28.03.2000 - через 3-9 днів у 8 статевозрілих самок очікували клінічних ознак рецидиву герпетичної інфекції.

29.03.-31.03.2000р. до самок поміщали по 1 самцю для спарення.

14.04.-20.04.2000р. 10 вагітних самок (2 самки - не інфіковані і 8 самок - інфіковані вірусом простого герпесу I типу) поміщали в спеціальну камеру, де створювали тиск, який відповідає підйому на висоту 5000 метрів за допомогою компресійної установки УК-40-2М протягом 30 хвилин на день 7-10 днів для моделювання хронічних антенатальних гіпоксичних (2 самки) та гіпоксично-герпетичних уражень плода (8 самок).

28.04.2000р. Новонароджені щурята розподілені на 3 репрезентативні групи. Перша контрольна - 18 здорових щурят. Друга контрольна - 23 новонароджених щура, які народилися від неінфікованих самок, але зазнали на антенатальному етапі хронічної гіпоксії. Третю групу склали 124 новонароджені щури, які народилися від інфікова-

них самок і антенатальне зазнали впливу хронічної гіпоксії.

28.04.-30.04.2000р. В перші години життя новонароджених щурів другої контрольної і третьої (основної) груп поміщали на 30 хвилин у камеру, де створювали тиск, який відповідає підйому на висоту 5000 метрів за допомогою компресійної установки УК-40-2М протягом 30 хвилин один день для моделювання постнатальних гіпоксично-герпетичних уражень центральної нервової та травної систем.

1.05-7.05.2000р. очікували клінічні прояви перинатальних гіпоксично- герпетичних уражень центральної нервової системи та травного тракту.

8.09.2000р. Методом евтаназії проводили забір 6 тварин першої контрольної, другої контрольної та третьої груп для визначення макроскопічних і морфологічних змін в головному мозкові, органах травного тракту, тимусі, селезінці. Проводили забір крові для вивчення стану імунологічної системи. Підтвердження етіологічної ролі вірусу простого герпесу здійснювали за допомогою вірусологічного та гістологічного методів.

Доказова база: перинатальні гіпоксичні ураження центральної нервової системи та травного каналу виявлено у 74% та 44% новонароджених щурят відповідно; постнатально герпетичні ураження центральної нервової системи спостережені у 88%, а - травного каналу - у 78% щурят; перинатальні гіпоксично-герпетичні ураження центральної нервової системи виявлені у 93% та травного каналу - у 89% новонароджених щурят.

Аналіз результатів перинатального гіпоксично-герпетичного ураження центральної нервової системи та травного каналу виявив значні переваги запропонованого способу перед прототипом.

Перевагами запропонованого способу перед прототипом є те, що він дозволяє вивчати особливості патогенезу перинатальних уражень центральної нервової системи та травного каналу з урахуванням впливу гіпоксії та герпетичної інфекції, дає можливість підвищення ефективності лікування та економічності.

Використана література:

1. Баринский И.Ф. Роль герпетических инфекций в патологии человека // Врач.-1994. - №5. - с.5-8.

2. Евстропов А.Н., Яворовская В.Е., Галегов Г.А. Лечение экспериментальной герпетической инфекций нестероидными противовоспалительными средствами // Вопросы вирусологии. - 1996. - №2. - с.66-70.

3. Загоруйко А.К. Використання компресійної установки УК-40-2М в комплексі з камерою надлишкового тиску КГ для створення підвищеного тиску і вакууму. /Рационалізаторська пропозиція №1141 від 1986р.