



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 40282

(13) A

(51) 7 A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ АСОЦІЙОВАНОЇ ФОРМИ ХЕЛІКОБАКТЕРНО-КАНДИДОЗНИХ ХРОНІЧНИХ ГАСТРОДУОДЕНІТІВ

(21) 2000116446

(22) 14.11.2000

(24) 16.07.2001

(33) UA

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Бекетова Галина Володимирівна, Чайковський  
Юрій Богданович, Ніколаєнко Ігор Васильович(73) Київська медична академія післядипломної  
освіти ім. П.Л. Шупика, UA(57) Спосіб моделювання асоційованої форми хе-  
лікобактерно-кандидозних хронічних гастродуоде-  
нітів, який включає індукування в експерименталь-  
них тварин гострого неінфекційного гастродуодені-  
ту шляхом застосування ацетатної дієти протягом

10-14 днів, а через 3-5 днів після її закінчення інфі-  
кування *Helicobacter pylori* шляхом введення через  
рот суспензії 5x10<sup>6</sup> КУО/мл двічі на день протя-  
гом наступних 7 днів, який **відрізняється** тим, що  
як експериментальних тварин використовують  
21-24 денних білих щурів лінії Wistar обох статей,  
яким протягом перших 3 днів інфікування додатко-  
во через рот вводять 20 мкл суспензії чистої куль-  
тури грибів *Candida albicans* 3x10<sup>6</sup> КУО/мл двічі  
на день і протягом перших 5-9 днів після інфіку-  
вання очікують клінічних проявів гострого хеліко-  
бактерно-кандидозного гастродуоденіту, а через  
30-35 днів - асоційованої форми хелікобактерно-  
кандидозного хронічного гастродуоденіту.

Винахід, що пропонується відноситься до га-  
лузі медицини, зокрема, до педіатрії і призначений  
для вивчення в умовах експерименту особливос-  
тей патогенезу і ефективності лікування асоційо-  
ваної форми хелікобактерно-кандидозних хроніч-  
них гастродуоденітів.

Хронічні гастродуоденіти відносять до най-  
більш розповсюдженої патології, яка починаючись  
в дитячому віці, прогресує і призводить до інвалі-  
дізації старших верств населення, обумовлюючи  
не лише медико-соціальні, але й економічні аспе-  
кти цієї проблеми. Хронічні гастродуоденіти є ба-  
гатофакторіальними, поліетіологічними та екоза-  
лежними захворюваннями. На сьогоднішній день  
одним з провідних як патогенетичних так і етіологі-  
чних факторів їх розвитку і рецидивування вважа-  
ється хелікобактерне та асоційоване хелікобакте-  
рно-кандидозне інфікування.

Ерадикація *Helicobacter pylori*, в ряді випадків,  
призводить до припинення рецидивування захво-  
рювання та усунення явищ запалення в слизовій  
оболонці шлунку і дванадцятипалої кишки. Однак,  
при хелікобактерно-кандидозному хронічному гас-  
тродуоденіті ерадикація *Helicobacter pylori* не су-  
проводжується виліковуванням захворювання, що  
пов'язують з негативним впливом грибів рода  
*Candida*, які в 36% зустрічаються при ерозивно-  
виразкових ураженнях слизової оболонки шлунку і  
дванадцятипалої кишки, з них у 53% в інвазивній  
псевдоміцеліальній формі. В умовах клініки вивча-  
ти особливості патогенезу хелікобактерно-

кандидозних хронічних гастродуоденітів досить  
складно, оскільки, це потребує застосування доро-  
гокоштовних та інвазивних методів діагностики  
(фіброскопія шлунку та дванадцятипалої кишки, їх  
біопсії) не завжди безпечних для дітей. Крім цього,  
хронічні гастродуоденіти, як правило, супро-  
воджуються раннім залученням до патологічного  
процесу суміжних органів травного каналу і інших  
систем, що не дозволяє виявити провідні патоген-  
етичні механізми саме хронічного гастродуодені-  
ту. Відомі способи моделювання хронічних гас-  
тродуоденітів недостатньо відтворюють особливості  
етіології та патогенезу захворювання і не дозво-  
ляють повноцінно вивчати особливості розвитку  
хронічних гастродуоденітів.

Відомий спосіб моделювання гастродуоденітів  
полягає у викликанні в щурів уражень слизової  
оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки за до-  
помогою розчину ацетату амонію. Спосіб викону-  
ють наступним чином. Статевозрілим щурам, які  
мають вільний доступ до води, дають ацетат амо-  
нію в концентрації 20 г/л протягом 14 днів, з подаль-  
шим очікуванням виникнення ерозивно-  
виразкових уражень шлунку і дванадцятипалої  
кишки [1]. Такий спосіб забезпечує відтворення го-  
стрих гастродуоденітів неінфекційної природи, які  
рідко діагностуються, оскільки мають, як правило,  
безсимптомний перебіг.

Вказані особливості не відображують патоген-  
незу хронічних гастродуоденітів, тому зазначена  
модель не може використовуватись для вивчення

(13) A

(11) 40282

(19) UA

провідних механізмів патогенезу і ефективності терапії хронічних гастродуоденітів.

Крім вищезгаданого, у вказаній моделі в якості експериментальних тварин використовують дорослих щурів. Тому отримані в експерименті результати не можуть екстраполюватися на молодих статеві недозрілих тварин і, таким чином, не відображають особливості перебігу захворювання в дитячому віці.

Найближчим аналогом (прототипом) запропонованої моделі хелікобактерно-кандидозних хронічних гастродуоденітів є інфікування статевозрілих білих щурів (самок) лінії Wistar *Helicobacter pylori* шляхом введення через рот автоматичним дозатором 0,5 мл суспензії чистої культури *Helicobacter pylori* у концентрації  $5 \times 10^8$  КУО/мл двічі на день протягом 7 днів через 3 дні після ацетатної дієти.

Протягом 7 днів очікують виникнення клінічних ознак гострого хелікобактерного гастродуоденіту [2].

Даний спосіб моделювання відтворює інфекційну модель гастродуоденіту з використанням в якості інфекційного агента *Helicobacter pylori*, який є найбільш вірогідним та поширеним інфекційним фактором формування та рецидивування хронічного гастродуоденіту у дітей.

Однак, у клінічній практиці найбільш актуальною є роль асоціативної флори, в першу чергу, грибів рода *Candida* в поєднанні з *Helicobacter pylori*, що не враховано в даному способі інфікування.

Ще одним аналогом (прототипом) запропонованої моделі асоційованої форми хелікобактерно-кандидозних хронічних гастродуоденітів є інфікування новонароджених 3-5-денних щурів шляхом введення мікродозатором через рот суспензії чистої культури грибних клітин у концентрації  $3 \times 10^8$   $5 \times 10^3$   $10^7$  КУО/мл двічі на день протягом 3 днів з подальшим очікуванням проявів гострого кандидозного ураження шлунку та дванадцятипалої кишки [3].

Даний спосіб моделювання відтворює інфекційну модель гастродуоденіту з використанням у якості інфекційного агента грибів рода *Candida*, які в 36% супроводжують ерозивно-виразкові ушкодження шлунку і дванадцятипалої кишки.

Однак, у клінічній практиці найбільш актуальною є роль асоціативної флори, в першу чергу, *Helicobacter pylori* у поєднанні з грибами рода *Candida*, що не враховано в даному способі інфікування. Крім цього, в даному способі інфікування використовують новонароджених 3-5-денних щурів, у яких індукується лише гострий гастродуоденіт, оскільки хронічний гастродуоденіт формується, як правило, в більш старшому віці. Тому отримані в експерименті результати не можуть бути екстрапольовані на тварин старшого віку і не відображають особливості формування хронічного захворювання.

Задача винаходу полягає в створенні експериментальної моделі асоційованої форми хелікобактерно-кандидозного хронічного гастродуоденіту на білих щурах лінії Wistar, яка б адекватно відтворювала особливості етіології і патогенезу захворювання.

Технічний результат, який буде досягнутий, полягає в можливості вивчення особливостей па-

тогенезу асоційованої форми хелікобактерно-кандидозного хронічного гастродуоденіту на всіх етапах розвитку захворювання з урахуванням впливу асоціації збудників, можливості підвищення ефективності лікування хронічного гастродуоденіту та економічності.

Поставлена задача досягається тим, що в якості лабораторних тварин використовують 21-24-денних білих щурів лінії Wistar обох статей, яким протягом перших 3 днів інфікування додатково через рот вводять 20 мкл суспензії чистої культури *Candida albicans*  $3 \times 10^6$  КУО/мл двічі на день, протягом перших 5-9 днів після інфікування очікують клінічних проявів гострого хелікобактерно-кандидозного гастродуоденіту і через 30-35 днів - асоційованої форми хелікобактерно-кандидозного хронічного гастродуоденіту.

Спосіб моделювання асоційованої форми хелікобактерно-кандидозного хронічного гастродуоденіту здійснювали наступним чином. В якості експериментальних тварин використовували 21-24-денних білих щурів лінії Wistar обох статей. В питну воду лабораторних тварин протягом 10-14 днів додавали 20 г/л амонію ацетату. Тварини мали вільний доступ до води. Через 3-5 днів після закінчення ацетатної дієти наступні 3 дні вводили через рот автоматичним дозатором по 0,5 мл суспензії чистої культури *Helicobacter pylori*  $5 \times 10^8$  КУО/мл двічі на день та 20 мкл суспензії чистої культури грибів *Candida albicans*  $3 \times 10^6$  КУО/мл з подальшим продовженням введення суспензії чистої культури *Helicobacter pylori*, в концентрації  $5 \times 10^8$  КУО/мл двічі на день протягом наступних 4 днів. Протягом 5-9 днів після інфікування очікують виникнення ознак гострого хелікобактерно-кандидозного гастродуоденіту, а через 30-35 днів - асоційованої форми хелікобактерно-кандидозного хронічного гастродуоденіту. Вивчення особливостей патогенезу асоційованої форми хелікобактерно-кандидозного хронічного гастродуоденіту здійснюють з використанням морфологічних, мікробіологічних, імунологічних методів дослідження в динаміці захворювання.

Конкретний приклад здійснення моделювання асоційованої форми хелікобактерно-кандидозних хронічних гастродуоденітів у щурів.

31.12.1999 р. В експерименті використовували 210 21-денних нестатевозрілих білих щурів лінії Wistar обох статей (45 кліток). З них в якості контролю використовували 45 щурят, які протягом всього експерименту не отримували ацетатну дієту і не були інфіковані *Helicobacter pylori* і грибами *Candida albicans*. Піддослідну групу склали 165 щурів обох статей у віці 21 дня, які протягом 10 днів (31.12.1999 р. - 9.01.2000р.) отримували через рот ацетат амонію у концентрації 20 г/л з формуванням в процесі експерименту гострих неінфекційних уражень слизової оболонки шлунку і дванадцятипалої кишки.

10.01 - 12.01.2000 р. Протягом 3 наступних днів та в подальшому піддослідні щури не отримували ацетатну дієту.

13.01 - 15.01.2000 р. На 14 день експерименту, через 3 дні після закінчення ацетатної дієти щурі піддослідної групи через рот мікродозатором двічі на день отримували 0,5 мл суспензії чистої культури *Helicobacter pylori*  $5 \times 10^8$  КУО/мл, а також

20 мкл суспензії чистої культури грибів *Candida albicans* 3x10<sup>6</sup> КУО/мл протягом 3 днів.

16.01 - 19.01.2000 р. Протягом наступних 4 днів тваринам двічі на день вводили лише суспензію чистої культури *Helicobacter pylori* в вищезазначеній дозі.

З 19.01 по 23.01 у щурів піддослідної групи виявляли клінічні прояви гострого хелікобактерно-кандидозного гастродуоденіту (по 5-тибальній шкалі, яка включає характеристику активності тварин та особливості їх харчової поведінки, стан шерстяного покриву, диспептичні прояви, стан слизової оболонки ротової порожнини, шлунку і дванадцятипалої кишки).

16.02.2000 р. Методом евтаназії проводили забій 12 тварин контрольної групи і 24 щурів піддослідної групи для визначення макроскопічних і морфологічних змін в органах травного каналу, тимусі, селезінці, печінці. Проводили забір крові для вивчення стану імунологічної системи. Підтвердження етіологічної ролі *Helicobacter pylori* здійс-

нювали за допомогою гістологічного, бактеріологічного та уреазного методів в біоптатах шлунку і дванадцятипалої кишки. Кандидозні ураження травного каналу документували гістологічно в біоптатах, пофарбованих по Шикю.

Макроскопічне у всіх тварин піддослідної групи виявлені ерозивно-виразкові пошкодження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Джерела інформації

1. Dial E.J., Hall L.R., Romero J.J., Lichtenberger L.M. (1996). Rats with gastritis have increased sensitivity to the gastrin stimulatory effects of luminal ammonia. *Gastroenterology*, 110 (3), 801-808.

2. Быков В.Л. (1987) Экспериментальный кандидоз органов пищеварительного тракта новорожденных, // Архив патологии, (4), 45-49.

3. Li H., Mellgard B., Helander H.F. (1997) Inoculation of VacA - and CagA-*Helicobacter pylori* relays gastric ulcer healing in the rat. // *Scandinav. J. Gastroenterol.*, (4), 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 60x84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

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

---