



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40528 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 49/00
A61K 33/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ГІДРОКСИДУ АМОНІЮ

1

(21) u200813808
(22) 01.12.2008
(24) 10.04.2009
(46) 10.04.2009, Бюл. № 7, 2009 р.
(72) АВРАМЕНКО АНАТОЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
UA, ГОЖЕНКО АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ, UA, СМО-
ЛЯКОВ СЕРПІЙ МИКОЛАЄВИЧ, UA
(73) АВРАМЕНКО АНАТОЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ,
UA, ГОЖЕНКО АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ, UA, СМО-
ЛЯКОВ СЕРПІЙ МИКОЛАЄВИЧ, UA
(57) Спосіб експериментального моделювання
ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та

2

дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин, а саме у щурів, який здійснюється за допомогою продукту життєдіяльності НР-інфекції - гідроксиду амонію, який **відрізняється** тим, що ерозивно-виразкові ураження слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин моделюються за допомогою готового розчину гідроксиду амонію: під поверхневим ефірним наркозом у шлункову порожнину щурів, які 1 добу перебували без їжі, за допомогою зонда вводять 1-2мл 1-2% розчину гідроксиду амонію, після чого тварин поміщають у помешкання без доступу до їжі та води на 1 добу.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до експериментальної патофізіології захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), і може бути використана для моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин, а саме - у щурів.

За останніми даними етіологічним чинником хронічного гастриту (ХГ) типу В у людини є специфічна бактеріальна флора - *Helicobacter pylori* (НР). При певних обставинах ХГ типу В може трансформуватися у ВХ [Гоженко А.І., Авраменко А.О. До питання про взаємовідношення НР-інфекції та кислотно-пептичного чинника при різних стадіях і періодах виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Буковинський медичний вісник. - 2003. - №2. - С.43-48]. Процес утворення ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки має пряму залежність від концентрації у шлунковій порожнині залишкового аміаку (ЗА) - аміаку, який продукує НР і який не пішов на нейтралізацію хлористоводневої кислоти шлунка [Авраменко А.А., Петрашенко Н.П., Жуков В.А. К вопросу о концентрации «остаточного» аммиака в полости желудка у больных язвенной болезнью 12-ти перстной кишки в разные фазы патологического процесса // журнал "Актуальні проблеми транспортної медицини". - 2006. - №3 (5). - С.86-89.ї, При певних обставинах ЗА, поєд-

навшись з водою, утворює гідроксид амонію, який є їдкою лугою і може завдати уражень слизовій шлунка та дванадцятипалої кишки. Однак у природних умовах НР-інфекція не колонізує слизову шлунка щурів [Чопей І.В., Колесник П.О., Кузьмич В.М. и др. Сучасні погляди на епідеміологію інфекції *Helicobacter pylori* // Сучасні інфекції. - 2000. - №4. - С.65-69], що потребує створення експериментальної моделі ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки, де чинником ушкодження є гідроксид амонію.

Відомий спосіб механічного моделювання виразкової хвороби - моделювання за Шеєм. Модель виразкоутворення за Шеєм має на увазі перев'язування пілоричного відділу шлунка у щурів, яким за 7 діб до цього вилучили підщелепні та під'язичні залози. Через 1 добу після накладення лігатури на пілоричний замикач щурів декапітують під поверхневим ефірним наркозом і виймають шлунки для вивчення їх стану. При цій моделі ерозивно-виразкові ураження слизової шлунка різного ступеню виразності (від ерозій до тяжких проривних виразок) знаходять у всіх щурів у 100% випадків (у середньому, у кожного щура спостерігаються 1-2 проривні виразки) [Левицький А.П., Макаренко О.А., Зубков О.Б., Гойдик В.С. Профілактика ускладнень виразкової хвороби шлунка адапто-генним препаратом «Біотрит» // Одеський медичний журнал. - 2001. - №6. - С.20 - 23].

(13) U

(11) 40528

(19) UA

Однак даний спосіб має свої вади: даний спосіб тільки імітує процес виразкоутворення, тому що у людей виразки утворюються при збережених підщелепних та під'язичних залозах і без порушення проходження пілоричного каналу; даний спосіб викликає ушкодження тільки слизової шлунка, в той час як слизова 12-палої кишки залишається непошкодженою; при даному способі у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунку відсутній.

Відомий спосіб термічного моделювання виразкової хвороби - відтворення виразкового дефекту шляхом глибокого, до температури рідкого азоту (-196°C), охолодження обмеженої ділянки стінки шлунка. Під місцевою анестезією 0,5% розчином новокаїну роблять верхнє-серединну лапаротомію, після чого шлунок виводять у рану. Спеціальний пристрій (діаметр - 10мм, товщина - 2мм), заздалегідь витриманий протягом 2-3 хвилин у рідкому азоті, щільно притискають до серозної оболонки шлунка у обраному місці протягом 10-15 секунд, внаслідок чого відбувається швидке і глибоке замороження стінки шлунка. Після аплікації пристрій легко відокремлюється від серозної оболонки внаслідок його природного нагрівання оточуючим повітрям і тепловим випромінюванням тварини [Вертелкин В.А., Голофеевский В.Ю., Стефанюк Н.Ф. Криогенный способ формирования экспериментальной язвы желудка // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1987. - №2. - С.77-78].

Однак даний спосіб має свої вади: даний спосіб тільки імітує процес виразкоутворення, тому що у людей виразки утворюються при температурі $+37^{\circ}\text{C}$; рідкий азот не утворюється у шлунковій порожнині людини у природних умовах; при даному способі у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунку відсутній.

Відомий спосіб хімічного моделювання виразкової хвороби - резерпін-бутадіонова модель. Піддослідним щурам внутрішньоочеревинно вводять бутадіон (100мг/кг) і резерпін (2мг/кг) протягом 3 діб, при цьому на слизовій шлунка утворюється виразково - деструктивне ураження у вигляді безлічі краплинних утворень розміром від 0,5х1,0 до 2х3мм. [Никулин А.А., Буданцева СИ. Сравнительная оценка методов воспроизведения экспериментальных язв желудка // Фармакология и токсикология. - 1973. - №5. - С.564-567.].

Однак даний спосіб має свої вади: даний спосіб тільки імітує процес виразкоутворення, тому що у людей виразки утворюються і без потрапляння до організму резерпіну та бутадіону; даний спосіб викликає ушкодження тільки слизової шлунка, в той час як слизова 12-палої кишки залишається непошкодженою; при даному способі у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунку відсутній.

Відомий спосіб хімічного моделювання виразкової хвороби - оцтова модель за Окабе. Піддослідним щурам на серозну оболонку органу через кільце з потрібним внутрішнім діаметром наносять льодяну оцтову кислоту протягом 30с [Зиматкин СМ., Угляница К.Н. Влияние ретаболила на заживление ацетатной язвы 12-ти перстной кишки и пострезекционной раны желудка у крыс // Язвенная болезнь. Клинические и экспериментальные исследования: сборник научных трудов. - Гродно, 1983. - С.33-39].

Однак даний спосіб має свої вади: даний спосіб тільки імітує процес виразкоутворення, тому що льодяна оцтова кислота не утворюється у шлунковій порожнині людини у природних умовах; при даному способі у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунку відсутній.

Відомий спосіб моделювання виразкової хвороби за механізмом стресових уражень - модель іммобілізаційного емоційного стресу. Щурів поміщають у спеціальний пристрій у вертикальному положенні до низу головою на 24 години, після чого щурів декапітують під поверхневим ефірним наркозом і виймають шлунки для вивчення їх стану. При цій моделі ерозивно-виразкові ураження слизової шлунка різного ступеню виразності (від ерозій до тяжких проривних виразок) знаходять у всіх щурів у 100% випадків (у середньому, у кожного щура спостерігаються 1-2 проривні виразки) [Левицкий А.П., Зубков О.Б., Макаренко О.А., Гойдик В.С., Семанів О.М. Оцінювання проти виразкової дії бальзаму «Біотрит» на стресовій моделі виразок шлунка у щурів // Одеський медичний журнал. - 1999. - №2. - С.10-11].

Однак даний спосіб має свої вади: даний спосіб тільки імітує процес виразкоутворення, тому що у людей у природних умовах виразки утворюються у вертикальному положенні догори головою; даний спосіб викликає ушкодження тільки слизової шлунка, в той час як слизова 12-палої кишки залишається непошкодженою; при даному способі у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунку відсутній.

Найбільш близьким до заявленого технічного рішення є спосіб біохімічного моделювання виразкової хвороби. За допомогою зонду під уретановим наркозом тваринам внутрішньошлунково вводять сечовину за концентрацією 0,25-2,5мг/мл та 100 - 1000ОД фермента уреазу, що призводить до швидкого збільшення концентрації аміаку у шлунковій порожнині, і, відповідно, з нашої точки зору, до утворення гідроксиду амонію. При цьому одночасно відмічається негативний вплив уреазу на моторну функцію шлунка і шлунковий кровообіг. При обстеженні слизової шлунка після декапітації тварин відмічаються виразкові ураження різного розміру [Рожавин М.А. Патогенные свойства *Campylobacter pylori* // Клиническая медицина. - 1989. - №11. - С.20-23].

Однак даний спосіб має свої вади: даний спосіб викликає ушкодження тільки слизової шлунка, в

той час як слизова 12-палої кишки залишається непошкодженою; препарат, який містить фермент уреазу, має велику ціну.

В основу запропонованої корисної моделі поставлено задачу створення способу експериментального моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин, а саме - у щурів, що гарантує зручність проведення моделювання ерозивно-виразкових уражень, максимальну подібність уражень у тварин до уражень у людей, а також не потребує великих витрат.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно корисної моделі, експериментальне моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин, а саме - у щурів, здійснюється за допомогою введення у шлункову порожнину щурів за допомогою зонду 1-2мл 1-2% розчину гідроксиду амонію.

Спосіб здійснюється наступним чином

Під поверхневим ефірним наркозом у шлункову порожнину щурів, які 1 добу перебували без їжі, за допомогою зонду вводять 1 - 2мл 1-2% розчину гідроксиду амонію, після чого тварин поміщають у помешкання без доступу до їжі та води на 1 добу.

Приклад конкретного застосування.

Під час проведення експериментального моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки (проток №7) щуру - самцю віком 2,5 місяця під поверхневим

ефірним наркозом у шлункову порожнину було введено 2мл 2% розчину гідроксиду амонію. Піддослідна тварина залишилась живою і через 1 добу під поверхневим ефірним наркозом була декапітована, після чого було вилучено шлунок та дванадцятипала кишка для вивчення стану їх слизової.

Після розтину шлунка по великій кривині в антральному відділі шлунка було візуально зафіксовано 3 ушкодження слизової ($d=0,4-0,7\text{см}$), які були покриті фібрином і некрозом сіро-жовтого кольору. При розтині дванадцятипалої кишки на слизовій було візуально зафіксовано 5 поверхневих ушкоджень слизової ($d=0,1-0,4\text{см}$).

Дані гістологічного дослідження уражень слизової шлунка щура відповідали картині гострої виразки: некроз слизової оболонки, некроз власної пластинки слизової оболонки, некроз підслизової оболонки; інфільтрація поліморфними лейкоцитами глибших тканин; набряк глибших тканин.

Дані гістологічного дослідження уражень слизової дванадцятипалої кишки щура відповідали картині гострої ерозії: некроз слизової оболонки до власної пластинки, крововиливи у вигляді геморагій, порушення мікроциркуляції

Таким чином, у порівнянні з прототипом, заявлений спосіб є більш зручним, дозволяє швидко і максимально достовірно провести експериментальне моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки, а також не потребує великих витрат.