



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82578 (13) C2
(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ МІОКАРДА ТОКСИНАМИ БЛІДОЇ ПОГАНКИ

1

(21) а200607032

(22) 23.06.2006

(24) 25.04.2008

(46) 25.04.2008, Бюл.№ 8, 2008 р.

(72) КОВАЛЬЧУК МИРОСЛАВА ФЕДОРІВНА, UA

(73) ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО, UA

(56) UA U 9401 15.09.2005

UA A 55691 15.04.2003

UA A 39779 15.06.2001

SU A 631816 10.11.1978

2

(57) Спосіб моделювання токсичного ураження міокарда токсинами блідої поганки, що включає одноразове парентеральне введення лабораторним тваринам екстракту цього гриба в дозі LD₅₀, який **відрізняється** тим, що одночасно вводять внутрішньошлунково 40 % розчин етанолу в дозі 10 г/кг та загрудинно - 0,01 % масляний розчин фетанолу в дозі 0,1 мг/кг, а висновок про наявність ураження міокарда токсинами гриба роблять за даними морфологічного аналізу.

Винахід відноситься до медицини, а саме до експериментальної патології, зокрема моделювання патологічних процесів, і може бути використаний при дослідженні токсичних уражень серцевого м'яза.

Відомий спосіб моделювання токсичного ураження міокарда токсинами блідої поганки, що включає одноразове парентеральне введення лабораторним тваринам екстракту цього гриба в дозі LD₅₀ [1]. За відомим способом, моделювання ураження міокарда лабораторних тварин - щурів, токсинами блідої поганки здійснюють одноразовим внутрішньоочеревинним введенням екстракту цього гриба в дозі LD₅₀ з розрахунку на масу тіла тварини, а про ступінь ураження міокарда токсином гриба роблять висновок за даними патогістологічного аналізу.

Недоліком відомого способу є недостатній рівень інформативності та відтворюваності, що впливає, перш за все, з недостатньо виражених у ході експерименту патологічних змін у міокарді, оскільки через інтенсивне токсичне ураження всіх органів і систем в організмі лабораторної тварини виникають несумісні з життям зміни, які наступають так швидко, що морфологічно візуальні патологічні порушення в міокарді не встигають розвинути перш за все внаслідок швидкої загибелі тварини.

В основу винаходу поставлено завдання вдосконалити відомий спосіб, у якому шляхом попереднього селективного зниження неспецифічної адаптаційної спроможності міокарда до пошкодження

взагалі, а підвищеної чутливості серця тварини до дії токсичної субстанції блідої поганки - зокрема, досягають підвищення інформативності і точності експериментального відтворення патологічних змін у серцевому м'язі при отруєнні токсинами блідої поганки.

При вирішенні технічного завдання було взято до уваги те, що одним із методичних шляхів зниження резистентності міокарда тварини до пошкодження є кероване звуження коронарних артерій та виникнення в результаті ішемії серцевого м'яза стійкої тривалої гіпоксії [2], чим, власне, й досягають селективного зниження адаптаційної резистентності міокарда до наступного ураження його токсином блідої поганки та етанолом на фоні відносно пізнішого пошкодження інших органів і систем. Була взята до уваги також здатність фармакологічного препарату фетанолу звужувати судини міокарда, в результаті чого на фоні ішемії і наступної гіпоксії останнього цілком очікуваним є зниження резистентності серця лабораторної тварини до дії токсинів блідої поганки та алкоголю. Для пролонгації дії фетанолу доцільно вводити його у загрудинний простір у вигляді 0,01% масляного розчину. Доведено, що спирт як універсальний розчинник сприяє швидкому надходженню токсинів у кров'яне русло. Алкоголь викликає розширення судин, а при одночасному вживанні його із грибною отрутою посилюється всмоктування токсину та потенціювання його негативного впливу. З огляду на це, очевидно є доцільність засто-

(13) C2

(11) 82578

(19) UA

сування етанолу всередину для посилення токсичної дії токсинів білої поганки.

Виходячи з наведеного, поставлене завдання вирішують тим, що у відомому способі моделювання токсичного ураження міокарда токсинами білої поганки, що включає одноразове парентеральне введення лабораторним тваринам екстракту гриба в дозі LD₅₀, відповідно до винаходу одночасно вводять внутрішньошлунково 40% розчин етанолу в дозі 10г/кг, а за грудинно - 0,01% масляного розчину фетанолу в дозі 0,1мг/кг, а висновок про наявність ураження міокарда токсинами гриба роблять за даними морфологічного аналізу.

Перелік фігур.

Фіг.1. Мікрофото. Дистрофічні та некробіотичні зміни в стінці лівого шлуночка серця щура при ураженні токсинами білої поганки та етанолом з одночасним введенням фетанолу (гематоксилін-еозин, $\times 100$).

Фіг.2. Мікрофото. Набряк строми, некроз кардіоміоцитів у стінці лівого шлуночка серця щура при ураженні токсинами білої поганки та етанолом з одночасним введенням фетанолу (гематоксилін-еозин, $\times 140$).

Фіг.3. Електроннограма. Кардіоміоцит лівого шлуночка серця щура при ураженні токсинами білої поганки та етанолом з одночасним введенням фетанолу ($\times 16000$):

М - деструкція крист і набряк мітохондрій, мозаїчність їх розмірів;

Мф - лізис міофібрил.

Спосіб здійснюють наступним чином. Білому щуру одноразово вводять; внутрішньошлунково - 40% розчин етанолу в дозі 10г/кг, а відразу після цього - внутрішньоочеревинно 1,0мл токсину білої поганки, що відповідає експериментальне встановленій дозі LD₅₀, а саме 160мг/кг, з одночасним за грудинним введенням 0,01% масляного розчину фетанолу в дозі 0,1мг/кг. Через 24 години від початку експерименту здійснюють евтаназію дослідної тварини шляхом швидкої декапітації в умовах кетамінового наркозу. Про наявність уражень серцевого м'яза роблять висновки за даними гістологічного, гістохімічного, електронномікроскопічного та морфометричного досліджень серця.

Приклад 1. Білому щуру-самцю масою 200г ввели внутрішньошлунково 2мл 40% розчину етанолу, внутрішньоочеревинно - 0,2мл екстракту токсинів білої поганки і відразу в за грудинний простір - 0,2мл 0,01% масляного розчину фетанолу. Через 24 години дослідну тварину вивели з експерименту шляхом швидкої декапітації в умовах кетамінового наркозу. При морфологічному дослідженні в серці спостерігалися виражені судинні розлади, вогнища дистрофічне та некробіотично змінених кардіоміоцитів, локальні клітинні інфільтрати, набряк строми, жирова дистрофія кардіоміоцитів (фіг.1, 2). Отримані результати свідчили про виражені зміни в серцевому м'язі, як доказ кардіотоксичності отрути білої поганки.

Приклад 2. За допомогою запропонованого способу провели моделювання токсичного ураження міокарда у 8 лабораторних тварин. Про високий рівень відтворення експериментальної моделі токсичного ураження міокарда свідчили

результати гістологічного, гістохімічного, електронномікроскопічного та морфометричного досліджень. Так, у частинах серцевого м'яза спостерігали набряк строми, її інфільтрацію лімфоїдно-гістоїдними елементами, дистрофічні та некробіотичні зміни в кардіоміоцитах, стаз у судинах мікроциркуляторного русла, точкові перивазальні крововиливи, повнокров'я та розширення кровоносних судин, жирова дистрофія кардіоміоцитів, зменшення у них гранул глікогену.

Таблиця

Показники відносного об'єму структурних елементів міокарда білих щурів, ($\bar{X} \pm m$)

Показник	Групи спостереження		Р
	Інтактні тварини (n=5)	Експериментальні тварини (n=8)	
Відносний об'єм кардіоміоцитів лівого шлуночка, %	2,03 \pm 0,04	49,90 \pm 1,30	<0,01
Відносний об'єм строми лівого шлуночка, %	14,10 \pm 0,18	27,40 \pm 0,20	<0,01
Відносний об'єм капілярів лівого шлуночка, %	4,85 \pm 0,06	3,42 \pm 0,03	<0,01

Електронномікроскопічно в кардіоміоцитах спостерігалися вогнищеве розрідження, невпорядкованість міофібрил кардіоміоцитів, вогнища деструкції міофіламентів, розширення Z-дисків. У мітохондріях відмічалися зменшення числа крист з порушенням упорядкованості, вогнищева гомогенізація матриксу. Для більшості мітохондрій характерна вакуолізація з явищами деструкції крист (фіг.3) і трансформація мітохондрій у міелі неподібні структури.

Про деструктивний вплив на серце токсичних субстанцій - екстракту білої поганки та етанолу, можна зробити висновок також за даними морфометричного аналізу. Так, з наведених у таблиці даних видно, що спостерігалось зростання відносного об'єму уражених кардіоміоцитів лівого шлуночка у 24,6 рази, строми - у 1,9 рази, зниження відносного об'єму капілярів у 0,7 рази, що наведено в таблиці. Як позитивний результат запропонованої моделі слід зазначити, що на фоні токсичного ураження міокарда суттєвих токсичних змін печінки у тварин не спостерігали, що дозволило використовувати лабораторних тварин для подальших досліджень патологічних змін серцевого м'яза, і розробки методів і засобів їх оптимальної корекції.

Отже, запропонований спосіб забезпечує вищий, порівняно з прототипом, рівень відтворення експериментальної моделі, і може знайти застосування в практиці наукових досліджень.

Джерела інформації, які слід взяти до уваги:

1. Бойчук Б.Р. Отруєння грибами. - Тернопіль: Укрмедкнига, 1997. - 200 с.

2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. - Харьков: Торгсинг, 1998. - 560 с.

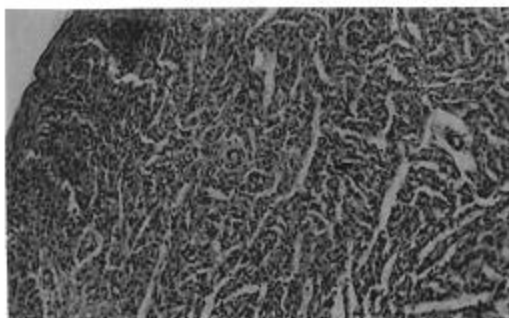


Fig. 1

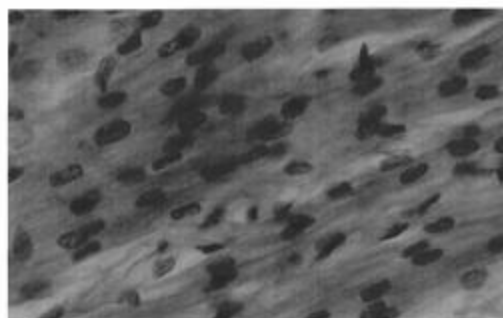


Fig. 2



Fig. 3