



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34947 (13) A

(51) 6 G09B23/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

(21) 99074208

(22) 20.07.1999

(24) 15.03.2001

(46) 15.03.2001. Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Войтенко Георгій Миколайович, Олійник Сергій Анатолійович, Гур'янов Борис Михайлович, Горчакова Надія Олександрівна

(73) ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

(57) 1 Спосіб моделювання ендогенної інтоксикації в експерименті, що включає введення в організм водного розчину суміші токсичних речовин,

який відрізняється тим, що в якості токсичних речовин використовується хлорид амонію, сечовина, сечова кислота, молочна кислота в наступних співвідношеннях компонентів, г:

Хлорид амонію	2,32-2,33
Сечовина	64-65
Сечова кислота	1,37-1,38
Молочна кислота	6,6-6,7
Вода	до 100 мл

2. Спосіб по пункту 1 відрізняється тим, що розчин речовин вводиться внутрішньочеревно з розрахунку 5 мл/кг маси тіла одноразово.

Винахід відноситься до експериментальної медицини, а саме до токсикології.

З метою вивчення антитоксичних властивостей нових фармакологічних засобів нами зроблено модель ендогенної інтоксикації на дрібних лабораторних тваринах (щурі). На нинішній час відомі аналоги - способи моделювання ендогенної інтоксикації шляхом порушення екскреції жовчі, соку підшлункової залози шляхом оклюзії вивідних протоків [1, 3], внаслідок чого має місце токсичний вплив на організм компонент жовчі або соку підшлункової залози, а також дозованого введення тваринам чотирьохлористого вуглецю або апоксаму [2, 4], що призводить до токсичного ураження і порушення функцій печінки або підшлункової залози відповідно. Недоліком зазначених способів є необхідність виконання складного оперативного втручання або введення чужорідних хімічних сполук, які виявляють виражену загальнотоксичну дію на організм, що супроводжується високою летальністю лабораторних тварин. За прототип нами прийнято аналог [2], який передбачає моделювання ендогенної інтоксикації шляхом введення чотирьохлористого вуглецю. Недоліком цього методу є необхідність введення тетрахлорметану, який характеризується високою токсичністю і летучістю, що створює небезпеку для персоналу, який працює з цією речовиною, а також виявляє виражену загальнотоксичну дію на організм, що супроводжується високою летальністю лабораторних тварин.

Задачею запропонованого нами способу моделювання ендогенної інтоксикації є спрощення

техніки відтворення, зменшення летальності та забезпечення можливості вивчення процесів розвитку та корекції інтоксикації в динаміці.

Поставлена задача досягається тим, що в способі моделювання ендогенної інтоксикації в експерименті, що включає введення в організм водного розчину суміші токсичних речовин, згідно винаходу в якості токсичних речовин використовується хлорид амонію, сечовина, сечова кислота, молочна кислота в наступних співвідношеннях компонентів, г

Хлорид амонію	2,32-2,33
Сечовина	64-65
Сечова кислота	1,37-1,38
Молочна кислота	6,6-6,7
Вода	до 100 мл

Приклад приготування розчину робимо наважку із вказаних хімічних речовин в мірному посуді (циліндр, колба) і доводимо об'єм до 100 мл дистильованою водою, ретельно збовтуємо до повного розчинення всіх речовин, які входять в дану композицію.

Зазначений розчин вводиться внутрішньочеревно з розрахунку 5 мл/кг маси тіла одноразово, тобто на 200 г маси тварини (щура) треба ввести 1 мл розчину.

Знайдені значення токсичності для кожної з компонент визначені методом Літчфілда та Уілксона з послідовною побудовою дозозалежної прямої токсичності на напівлогарифмічному пробітному папері методом найменших квадратів і наведені в таблиці 1.

(19) UA (11) 34947 (13) A

Таблиця 1

Параметри гострої токсичності компонентів, які використовуються для моделювання
ендогенної інтоксикації (мг/кг маси тварин)

№ п/п	Назва речовини	Параметри токсичності		
		ЛД ₅₀	ЛД ₅₀	ЛД ₅₀
1	Молочна кислота	660	920	130
2	Хлористий амоній	232	248	260
3	Сечовина	6400	7000	7600
4	Сечова кислота	137	152	167

На відміну від прийнятого нами прототипа, зазначені сполуки є продуктами природного метаболізму. І, взяті в низькотоксичних дозах, потенціюють одна одну, викликають дистрофічні та некробіотичні зміни, які проявляються порушеннями

фізіологічних функцій органів та систем (функції системи кровообігу, печінки, сечової системи).

Послідовність серій експериментів по знаходженню оптимальних умов для створення моделі ендogenous інтоксикації наведена в табл. 2.

Таблиця 2

Матриця знаходження ефективних доз токсичних компонент суміші
при створенні моделі ендogenous інтоксикації

№ п/п	Кількість тварин в групі	Доза	Кількість тварин, які загинули в динаміці (добі)					
			1	2	3	4	5	6
1	10	ЛД ₁₆	8	2	-	-	-	-
2	10	3/4 ЛД ₁₆	4	1	1	-	-	-
3	10	1/2 ЛД ₁₆	3	1	1	-	-	-
4	10	1/2 ЛД ₁₆	3	1	-	-	-	-
5	10	1/2 ЛД ₁₆	4	1	-	-	-	-

Для підтвердження отриманого експериментального матеріалу проведені патоморфологічні дослідження печінки, нирок, легень та серця. При мікроскопічному дослідженні оглядових препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином, виявлено: в нирках - в клубочках - агрегати еритроцитів з утворенням мікротромбів, вогнищевий гемоліз, гіперимія петель та їх сегментарний фібриноідний некроз. Епітелій проксимального відділу каналів - білкова, подекуди паліюво-капельна дистрофія з вогнищами десквамації епітелію і дескруція базальної мембрани. В епітелії дистального відділу - переважно гідропічна дистрофія, в просвіті каналів - білкові маси, в деяких з них - еритроцити. В стромі нирки - виражене повнокрів'я дрібних вен, дрібновогнищеві крововиливи, важкий інтерстиційний та периваскулярний набряк. В печінці - повнокрів'я та розширення синусоїдів, місцями - дисконденсация балок, в просвіті вен - мікротромби, іноді - білковий преципітат. В гепатоцитах - білкова, місцями гідропічна дистрофія. В легенях - фокуси дисателектазів, виражена дистрофія судинного русла, складування еритроцитів. В просвіті вен - мікротромбоз. В серці - інтерстиційний набряк, капілярна гіперимія. Міокардіоцити - вогнищева білкова дистрофія, фрагментація та міоліз, гіпохромія та вакуолізація ядер. В останніх внутрішніх органах виявлені аналогічні зміни, які супроводжуються дистрофією клітинних елементів та розкладами мікроциркуляції.

На підставі викладеного можна зробити заключення про те, що у внутрішніх органах спосте-

рігалися важкі дистрофічні та вогнищеві некробіотичні зміни, як наслідок розкладів мікроциркуляції, які виникають при моделюванні ендogenous інтоксикації природними метаболітами.

Однією з суттєвих переваг запропонованого способу є те, що модель ендogenous інтоксикації відтворюється одноразовим внутрішньочеревним введенням суміші природних метаболітів у вищезазначених дозах.

Другою перевагою є те, що зазначені природні метаболіти при сумісному введенні взаємно потенціюють свої токсичні властивості, призводять до більш низького рівня летальності, що забезпечує можливість вивчення розвитку ендogenous інтоксикації в динаміці в більш тривалий термін експериментального дослідження.

Третьою перевагою є те, що застосування розробленого способу моделювання ендogenous інтоксикації може використовуватись в експериментальній медицині при оцінці засобів і методів лікування та профілактики патологічних процесів, які супроводжуються розвитком синдрому ендogenous інтоксикації.

Таким чином, розроблена модель, наближаючись за перебігом до ендogenous інтоксикації, яка спостерігається в клінічних умовах у хворих з різною патологією, може бути рекомендована для використання при оцінці антитоксичних властивостей різних засобів та методів її лікування в експериментальній медицині.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 - 72 - 89 (03122) 2 - 57 - 03
