



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **66957** (13) **U**  
(51) МПК  
**G09B 23/28 (2006.01)**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**ОПИС**  
**ДО ПАТЕНТУ**  
**НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під  
відповідальність  
власника  
патенту**(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ**

1

2

(21) u201108317

(22) 04.07.2011

(24) 25.01.2012

(46) 25.01.2012, Бюл.№ 2, 2012 р.

(72) МАРТИНОВА СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА,  
ГОРБАЧ ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА, ПЕРСЬКИЙ  
СВГЕНІЙ ЕФРОІМОВИЧ(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб моделювання хронічної токсичної  
нефропатії, що включає щоденне введення через  
зонд в шлунок експериментальної тварини біо-  
генного елемента, який **відрізняється** тим, що  
тварині вводять воду з вмістом міді 1,75 мг/л із  
розрахунку 1 мл на 100 г тварини.

Корисна модель належить до експериментальної медицини, а саме до експериментальної нефрології, і може бути використаною для моделювання хронічної токсичної нефропатії.

Відомо, що нефропатії можуть розвиватися під дією біогенних елементів. Так, наприклад, встановлено, що причиною розвитку нефропатій може бути надлишкове надходження металів в організм людини з водою, з продуктами харчування, у вигляді аерозолів тощо (Игнатова М.С. Нефропатии у детей: современные генетические аспекты / М.С.Игнатова // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2004. - №2. - С.44-51; Гильдейских Р.С. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм / Р.С.Гильдейских // Гигиена и санитария.-1992. - №5-6. - С.6-9). Однак механізми нефротоксичності при цьому до кінця не вивчені, тому для розуміння цих механізмів створюють моделі.

На сьогоднішній день створений достатній арсенал моделей хронічних токсичних нефропатій, але цей процес продовжується, так як з'являються нові відомості про нефротоксичність біогенних елементів.

Так, наприклад, відомий спосіб моделювання хронічної токсичної нефропатії, який здійснюють шляхом введення розчину хлориду кобальту в шлунок експериментальної тварини 1 раз у добу щодня протягом двох місяців у дозі 4,0-10,0мг/кг, у перерахуванні на метал, де на 0,2мл розчину припадає 0,4-1,0мг кобальту (Пат. №2255375, RU, МПК G09B23/28. Способ моделирования хронической токсической нефропатии / Албегова

Н.Р., Брин В.Б.; Северо-Осетинская государственная медицинская академия. - 3. 2004101335/14; Заявл. 16.01.2004; опубл. 27.05.2006).

Відомий також спосіб моделювання хронічної токсичної нефропатії, згідно з яким використовують розчин ацетату свинцю, що вводиться через зонд у шлунок експериментальної тварини щодня 1 раз у добу в дозах 10-20мг/кг ваги тварини в перерахуванні на метал, де на 0,2мл розчину припадає 1-2мг свинцю (Пат. №2286607, RU, МПК G09B23/28. Способ моделирования хронической токсической нефропатии / Датиева Л.Р., Дзугкоева Ф.С.; Северо-Осетинская государственная медицинская академия. - 3. 2005109451/14; Заявл. 01.04.2005; опубл. 27.10.2006).

Відомий спосіб моделювання хронічної токсичної нефропатії, у якому щодня 1 раз у добу через зонд у шлунок експериментальної тварини вводять ацетат свинцю в дозі 40мг/кг ваги тварини в перерахуванні на метал, де на 0,2мл розчину приходить 8мг свинцю (Пат. №2358327, RU, МПК G09B23/28. Способ моделирования хронической токсической нефропатии / Митчиев А.К., Брин В.Б.; ГОУ ВПО "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - 3. 2008108864/14; Заявл. 06.03.2008; опубл. 10.06.2009).

Відомий спосіб моделювання хронічної токсичної нефропатії, згідно з яким експериментальній тварині в шлунок через зонд вводять розчин

(19) **UA** (11) **66957** (13) **U**

хлориду нікелю один раз у добу щодня протягом двох місяців у дозі 25мг/кг у перерахуванні на метал. При цьому на одиницю розчину, рівну 1мл, приходить 10мл нікелю (Пат. №2364948, RU, МПК G09B23/28. Способ моделирования хронической токсической нефропатии / Албегова Ж.К., Брин В.Б.; ГОУ ВПО "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - З. 2008115072/14; Заявл. 16.04.2008; опубл. 20.08.2009).

Відомий спосіб моделювання хронічної токсичної нефропатії шляхом підшкірного введення експериментальній тварині розчину хлориду нікелю щодня 1 раз у добу в дозах 0,3; 0,5 і 0,8мг/кг ваги тварини в перерахуванні на метал. При цьому на одиницю розчину, рівну 0,1мл, припадає, відповідно, 0,03; 0,05 чи 0,08мг нікелю (Пат. №2395848, RU, МПК G09B23/28. Способ моделирования хронической токсической нефропатии / Дзугоева Ф.С., Такоева Е.А.; ГОУ ВПО "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - З. 2009117254/14; Заявл. 05.05.2009; опубл. 27.07.2010).

Відомий також спосіб моделювання хронічної токсичної нефропатії, згідно з яким експериментальній тварині через зонд у шлунок вводять розчин молібдату амонію один раз у добу щодня протягом місяця в дозі 50мг/кг у перерахуванні на метал. При цьому на 1 мл розчину приходить 25мг молібдену (Пат. №2411588, RU, МПК G09B23/28. Способ моделирования хронической токсической нефропатии / Албегова Ж.К.; ГОУ ВПО "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - З. 2009128325/14; Заявл. 21.07.2009; опубл. 10.02.2011)

Даний спосіб моделювання хронічної токсичної нефропатії є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі покладено задачу поповнення арсеналу способів моделювання хронічної токсичної нефропатії.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі моделювання хронічної токсичної нефропатії, що включає щоденне введення через зонд в шлунок експериментальній тварині біогенного елементу, згідно з корисною моделлю, тварині вводять воду з вмістом міді 1,75мг/л із розрахунку 1мл на 100г тварини.

Спосіб виконують наступним чином: в перебігу місяця щодня експериментальній тварині через зонд вводять в шлунок воду з вмістом міді 1,75мг/л із розрахунку 1мл на 100г тварини. Через місяць тварин виводять з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Технічний ефект корисної моделі доказаний експериментально.

Експерименти проводили на щурах-самцях лінії Вістар віком 1 місяць, масою 80-90г, що утримувалися в стандартних умовах віварію. Щури були розділені на 2 групи: 1 група - інтактні тварини, яким щодня протягом 1 місяця внутрішньошлунково через зонд вводили 1мл 721 води (контрольна група); замість дистильованої води взята 721, тому що це питна вода, що містить нормальний склад мікроелементів (15 щурів); 2 група - тварини, яким щодня внутрішньошлунково через зонд вводили воду з вмістом міді 1,75мг/л з розрахунку 1мл на 100г ваги тварини (концентрація, незначно перевищуюча гранично допустимі концентрації) (15 щурів).

Через 1 місяць тварини були виведені з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Введення міді протягом місяця привело до зменшення маси тварин у порівнянні з контрольними тваринами, деякого збільшення питомої маси нирки (відношення маси нирки до маси тіла) (табл. 1); підвищення вмісту креатиніну, сечовини і білка в сечі, збільшення вмісту креатиніну і зниження загального білка в сироватці крові (табл. 3).

Таблиця 1

Динаміка маси тіла і питомої маси нирок у щурів, що одержували надлишкову кількість міді в добовому раціоні

Групи тварин	Маса тіла, г			Питома маса нирок (% от маси тіла)		
	вихідн.	15 діб	31 доба	вихідн.	15 діб	31 доба
Контрольна група (n=15)	89,25±5,18	100,75±7,63	120,26±7,13	3,54±0,12	3,58±0,22	3,49±0,31
Введення 721 води з добавкою міді (n=15)	90,06±6,33	95,11±6,32 p>0,05	98,79±5,02 p<0,05	3,61±0,22 p>0,05	4,13±0,18 p<0,05	4,13±0,27 p<0,05

Відзначалося збільшення вмісту міді в сироватці крові й у досліджуваних тканинах (табл. 2), найбільш значні зміни в нирках.

Таблиця 2

Вміст міді в органах і сироватці крові експериментальних тварин

Групи тварин	Сироватка крові, мкмоль/л	Печінка, мг/100 г тканини	Надниркові залози, мг/100 г тканини	Нирки, мг/100 г тканини	Селезінка, мг/100 г тканини
Контрольна група (n=15)	50,11±2,41	9,75±0,48	48,75±2,64	16,9±1,05	0,35±0,02
Введення 721 води з добавкою міді (n=15)	56,23±1,84 p>0,02	18,11±3,12 p<0,001	60,93±4,12 p<0,01	81,05±4,32 p<0,001	0,55±0,04 p<0,01

У сечі тварин, що одержували надлишкову кількість міді, відзначалася підвищена кількість лейкоцитів. Слід зазначити, що у тварин, що одержували мідь, починаючи з 8 дня прогресивно знижувався апетит.

У сироватці крові тварин, що одержували в раціоні надлишкову кількість міді, виявлений підвищений вміст органоспецифічного ("ниркового") ферменту трансамідази: у контрольній групі - не виявлявся.

Таблиця 3

Вміст креатиніну, сечовини, сечової кислоти і білка в сироватці крові і сечі у експериментальних тварин через місяць після початку введення міді

Групи тварин	Сироватка крові				Сеча			
	креатинін мкмоль/л	Сечовина ммоль/л	загальний білок, г/л	сечова кислота ммоль/л	креатинін ммоль/добу	сечовина ммоль/добу	загальний білок, мг/добу	сечова кислота ммоль/добу
Контрольна (n=15)	75,83±3,11	7,22±0,45	76,52±3,14	0,31±0,02	10,25±0,85	417,48±19,45	311,45±20,08	2,16±0,11
Введення 721 води з добавкою міді (n=15)	90,35±5,22 p<0,05	13,14±1,11 p<0,01	68,72±2,03 p<0,02	0,56±0,04	10,86±1,08 p>0,05	455,12±9,13 p<0,05	396,89±9,45 p<0,05	1,22±0,07

Аналіз біохімічних даних свідчить про наявність нефротичного синдрому. Можливою причиною патологічних порушень у нирковій тканині є встановлений дисбаланс у стані прооксидантно-антиоксидантної системи (табл. 4), що свідчить про наявність окисного стресу.

Таблиця 4.

Стан прооксидантно-антиоксидантної системи в нирках експериментальних тварин

Групи тварин	МДА мкмоль/гбіл	ДК мкмоль/гбіл	ОАА %	Каталаза нмоль/мгбіл	СОД нм/мгбіл
Контрольна група (n=15)	0,168±0,012	0,435±0,021	54,51±2,08	9,81±0,65	417,22±12,68
Введення 721 води з добавкою міді (n=15)	0,278±0,017 p<0,02	0,574±0,029 p<0,01	40,72±1,22 p<0,01	8,22±0,19 p<0,05	392,34±9,75 p>0,05

Морфологічні дослідження нирок тварин показали, що у щурів контрольної групи абсолютна більшість клубочків виглядають компактними, капіляри не мають просвіту, ядра ендотеліоцитів капілярів клубочків темні, сильно сплюснені. Подекуди можна побачити тонкі і чіткі PAS-позитивні базальні мембрани клубочкових капілярів. Просвіт капсули Боумена - широкий. Канальцевий епітелій добре збережений, округлі, помірної еухромності ядра, щіткова облямівка канальцевого епітелію - широка, інтенсивно забарвлюється фуксином (PAS-реакція). У тварин, що одержували надлишкову кількість міді, основна маса клубочків більша, гіпертрофована. Капіляри мають

округлий перетин, тобто не спадаються після умертвіння тварини, що пояснюється твердістю стінок капілярів в цих ділянках: базальна мембрана капілярів клубочків тут стовщена, інтенсивна, PAS-позитивна, нерівномірної товщини. Просвіт капсули Боумена різко знижений, у деяких клубочках практично не проглядається. Епітелій канальців істотно постраждав: апікальні частини з щітковою облямівкою відсутні. Багато епітеліоцитів з ознаками апоптоза, що починається. Апоптотичні тільця численні в шарі епітелію канальця. Мезангіум містить більше макрофагів у порівнянні з групою контролю, що доведено постановкою імунно-гістохімічної реак-

ції з МСА (моноклональні антитіла), CD-16. Висновок: реєструються диструктивно-дистрофічні зміни в звитих канальцях. Дані морфологічних і біохімічних досліджень підтверджують хронічну

токсичну нефропатію. Отже, введення міді в підвищеній дозі приводить до розвитку токсичної нефропатії у 1-місячних щурів.