

УКРАЇНА



# ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 96919

**СПОСІБ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ  
ЕРОЗИТИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ  
ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ЩУРІВ ЗА  
ДОПОМОГОЮ 2,5% ВОДНОГО РОЗЧИНУ АМІАКУ ЗА  
АВРАМЕНКОМ А.О.**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **25.02.2015.**

Голова Державної служби  
інтелектуальної власності України

А.Г. Жарінова





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **96919** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

**A61K 49/00**

**A61K 33/02** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

|  |                     |                     |   |
|--|---------------------|---------------------|---|
| (21) Номер заявки:   | u 2014 09562        | (72) Винахідник(и): | Авраменко Анатолій Олександрович<br>(UA)  |
| (22) Дата подання заявки:                                  | 01.09.2014          | (73) Власник(и):    | Авраменко Анатолій Олександрович,<br>вул. Чкалова, 118, кв. 4, м. Миколаїв, 54003<br>(UA) |
| (24) Дата, з якої є чинними<br>права на корисну<br>модель: | 25.02.2015          |                     |   |
| (46) Публікація відомостей<br>про видачу патенту:          | 25.02.2015, Бюл.№ 4 |                     |   |

**(54) СПОСІБ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ 2,5% ВОДНОГО РОЗЧИНУ АМІАКУ ЗА АВРАМЕНКОМ А.О.**

**(57) Реферат:**

Спосіб експериментального моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин, а саме - у щурів здійснюється за допомогою продукту життєдіяльності НР-інфекції - гідроксиду амонію. Ерозивно-виразкові ураження слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин моделюються за допомогою 2 мл 2,5 % водного розчину аміаку, який під поверхневим ефірним наркозом через зонд вводиться у шлункову порожнину щурів, які 1 добу перебували без їжі, після чого тварин поміщають у помешкання без доступу до їжі та води на 1 добу.

UA 96919 U

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

- 5 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 виразкову хворобу (ВХ). 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. При певних обставинах ЗА, поєднавшись з водою, утворюють водний розчин аміаку, у склад якого входить гідроксид амонію, що є їдким лугом і може завдати уражень слизовій шлунка та дванадцятипалої кишки (Авраменко А.А., Гоженко А.И., Гойдык В.С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). - Одесса, 2008. - 304 с.). Однак у природних умовах НР-інфекція не колонізує слизову шлунка щурів (Авраменко А.А., Гоженко А.И. Хеликобактериоз. - Николаев, 2007. - 336 с.), 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 (Левицький А.П., Макаренко О.А., Зубков О.Б., Гойдик В.С. Профилактика усладнений виразковой хвороби шлунка адаптогенним препаратом "Біотрит" // Одеський медичний журнал. - 2001 р. - № 6. - С. 20-23). Спосіб полягає у перев'язуванні 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). Вказаний спосіб має свої недоліки:

- тільки імітує процес виразкоутворення, тому що у людей виразки утворюються при збережених підщелепних та під'язичних залозах і без порушення проходження пілоричного каналу;
- 30 - викликає ушкодження тільки слизової шлунка, в той час як слизова дванадцятипалої кишки залишається непошкодженою;
- у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунка відсутній.

- 35 Відомий також спосіб термічного моделювання виразкової хвороби - відтворення виразкового дефекту шляхом глибокого, до температури рідкого азоту (-196 °С), охолодження обмеженої ділянки стінки шлунка (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). Спосіб полягає у тому, що під місцевою анестезією 0,5 % розчином новокаїну роблять верхню-середню лапаротомію, після чого шлунок виводять у рану. Спеціальний пристрій (діаметр - 10 мм, товщина - 2 мм), 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 пристрою легко відокремлюється від серозної оболонки внаслідок його природного нагрівання оточуючим повітрям і тепловим випромінюванням тварини.

- Однак вказаний спосіб має свої недоліки:
- тільки імітує процес виразкоутворення, тому що у людей виразки утворюються при температурі + 37 °С;
- 50 - рідкий азот не утворюється у шлунковій порожнині людини у природних умовах;
- у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунка відсутній.

- Відомий спосіб хімічного моделювання виразкової хвороби - резерпін-бутадіонова модель (Никулин А.А., Буданцева С.И. Сравнительная оценка методов воспроизведения экспериментальных язв желудка // Фармакология и токсикология. - 1973. - № 5. - С. 564-567.). Спосіб полягає у тому, що піддослідним щурам внутрішньочеревинно вводять бутадіон (100 мг/кг) і резерпін (2 мг/кг) протягом 3 діб, при цьому на слизовій шлунка утворюється виразково-деструктивне ураження у вигляді безлічі краплинних утворень розміром від 0,5×1,0 до 2×3 мм.

Спосіб має свої недоліки:



- тільки імітує процес виразкоутворення, тому що у людей виразки утворюються і без потрапляння до організму резерпіну та бутадіону;
- викликає ушкодження тільки слизової шлунка, в той час як слизова дванадцятипалої кишки залишається непошкодженою;
- 5     - при даному способі у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунка відсутній.
- Відомий також спосіб хімічного моделювання виразкової хвороби - оцтова модель за Окабе (Зиматкин С.М., 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). Спосіб
- 10     полягає у тому, що піддослідним щурам на серозну оболонку органу через кільце з потрібним внутрішнім діаметром наносять льодяну оцтову кислоту протягом 30 с.
- Вказаний спосіб має свої недоліки:
- тільки імітує процес виразкоутворення, тому що льодяна оцтова кислота не утворюється у
- 15     шлунковій порожнині людини у природних умовах;
- у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунка відсутній.
- Відомий спосіб моделювання виразкової хвороби за механізмом стресових уражень - модель іммобілізаційного емоційного стресу (Левицький А.П., Зубков О.Б., Макаренко О.А.,
- 20     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). Спосіб
- полягає у тому, що щурів поміщають у спеціальний пристрій у вертикальному положенні до низу головою на 24 години, після чого щурів декапітують під поверхневим ефірним наркозом і
- 25     виймають шлунки для вивчення їх стану. При цій моделі ерозивно-виразкові ураження слизової шлунка різного ступеня виразності (від ерозій до тяжких проривних виразок) знаходять у всіх щурів у 100 % випадків (у середньому, у кожного щура спостерігаються 1-2 проривні виразки).
- Однак відомий спосіб має свої недоліки:
- тільки імітує процес виразкоутворення, тому що у людей у природних умовах виразки утворюються у вертикальному положенні догори головою;
- 30     - викликає ушкодження тільки слизової шлунка, в той час як слизова дванадцятипалої кишки залишається непошкодженою;
- у шлунковій порожнині щурів відсутня висока концентрація аміаку, тому що виробник аміаку - НР-інфекція - у щурів у природних умовах на слизовій шлунка відсутній.
- Відомий спосіб біохімічного моделювання виразкової хвороби (Рожавин М.А. Патогенные свойства *Campylobacter pylori* // Клиническая медицина. - 1989. - № 11. - С. 20-23). Спосіб
- 35     полягає у тому, що за допомогою зонду під уретановим наркозом тваринам внутрішньошлунково вводять сечовину за концентрацією 0,25-2,5 мг/мл та 100-1000 ОД ферменту уреазу, що призводить до швидкого збільшення концентрації аміаку у шлунковій порожнині, і, відповідно, з нашої точки зору, до утворення гідроксиду амонію. При цьому
- 40     одночасно відмічається негативний вплив уреазу на моторну функцію шлунка і шлунковий кровообіг. При обстеженні слизової шлунка після декапітації тварин відмічаються виразкові ураження різного розміру.
- Однак вказаний спосіб має свої недоліки:
- викликає ушкодження тільки слизової шлунка, в той час як слизова дванадцятипалої кишки
- 45     залишається непошкодженою;
- препарат, який містить фермент уреазу, має велику ціну.
- Найбільш близьким до заявленого технічного рішення (прототипом) є експериментальне моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у
- 50     піддослідних тварин, а саме - у щурів, за допомогою розчину гідроксиду амонію (Патент України на корисну модель № 40528 "Спосіб експериментального моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у щурів за допомогою гідроксиду амонію", опуб. в Бюл. № 7 10.04.2009 р.). Спосіб полягає у тому, що за допомогою зонду у шлункову порожнину щурів водиться 1-2 мл 1-2 % розчину гідроксиду амонію.
- Недоліками способу є:
- 55     - не завжди відбувається ураження слизової шлунка та дванадцятипалої кишки.
- Задачею способу експериментального моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин, а саме - у щурів, є підвищення частоти утворення уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки.
- Поставлена задача вирішується тим, що експериментальне моделювання ерозивно-
- 60     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 2 мл 2,5 % водного розчину аміаку.

Заявлений спосіб експериментального моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин, а саме - у щурів, дозволяє підвищити частоту утворення уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки до 100 % випадків.

Експериментальне моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин, а саме - у щурів, здійснюється наступним чином: під поверхневим ефірним наркозом у шлункову порожнину щурів, які 1 добу перебували без їжі, через стравохід за допомогою зонду на глибину 8,5-9 см відносно передніх різців тварин вводять 2 мл 2,5 % водного розчину аміаку, 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 (протокол № 1-5) групі з 5-ти щурів - самцям віком від 3 до 3,5 місяців під поверхневим ефірним наркозом у шлункову порожнину було введено 1-2 мл 2 % водного розчину аміаку. Всі піддослідні тварини залишилися живими і через 1 добу під поверхневим ефірним наркозом були декапітовані, після чого у них було вилучено шлунок та дванадцятипала кишка для вивчення стану їх слизової.

Після розтину шлунка по великій кривині у 4-х тварин (80 %) в антральному відділі шлунка було візуально зафіксовано від 2-х до 3-х уражень слизової ( $d=0,4-0,7$  см), які були покриті фібрином і сипким некрозом сіро-жовтого кольору. При розтині дванадцятипалої кишки у 3-х тварин (60 %) на слизовій було візуально зафіксовано від 1-го до 3-х поверхневих уражень слизової ( $d=0,1-0,3$  см).

Під час проведення експериментального моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки (протокол № 6-10) групі щурів - самцям віком від 3,2 до 3,5 місяця під поверхневим ефірним наркозом у шлункову порожнину було введено 2 мл 2,5 % водного розчину аміаку. Всі піддослідні тварини залишилися живими і через 1 добу під поверхневим ефірним наркозом були декапітовані, після чого було вилучено шлунок та дванадцятипала кишка для вивчення стану їх слизової.

Після розтину шлунка по великій кривині у 5-ти тварин (100 %) в антральному відділі і в тілі шлунка було візуально зафіксовано від 3-х до 5-ти уражень слизової ( $d=0,5-0,7$  см), які були покриті фібрином і сипким некрозом сіро-жовтого кольору. При розтині дванадцятипалої кишки у 5-ти тварин (100 %) на слизовій було візуально зафіксовано від 4-х до 6-ти поверхневих ушкоджень слизової ( $d=0,2-0,4$  см).

Дані гістологічного дослідження ушкоджень слизової шлунка щурів відповідали картині гострої виразки: некроз слизової оболонки, некроз власної пластинки слизової оболонки, некроз підслизової оболонки; інфільтрація поліморфними лейкоцитами глибоких тканин; набряк глибоких тканин.

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

Таким чином спосіб експериментального моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки у піддослідних тварин, а саме - у щурів, дозволяє підвищити частоту утворення уражень слизової шлунка та дванадцятипалої кишки до 100 % випадків.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб експериментального моделювання ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка та 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 2 мл 2,5 % водного розчину аміаку, який під поверхневим ефірним наркозом через зонд вводиться у шлункову порожнину щурів, які 1 добу перебували без їжі, після чого тварин поміщають у помешкання без доступу до їжі та води на 1 добу.