

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **8840**

(13) **С1**

(46) **2006.12.30**

(51)⁷ **G 09B 23/28**

(54) СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

(21) Номер заявки: а 20040211

(22) 2004.03.16

(43) 2005.09.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный ме-
дицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Кизюкевич Леонид Стефа-
нович; Кизюкевич Игорь Леонидо-
вич; Савчук Алла Николаевна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государствен-
ный медицинский университет" (ВУ)

(56) ВУ 5402 С1, 2003.

ВУ 5398 С1, 2003.

SU 1504664 А1, 1989.

UZ 5233 В, 2002.

(57)

Способ моделирования гепаторенального синдрома, заключающийся в том, что внача-
ле у экспериментального животного осуществляют холестаз в течение 72 ч, а затем на
протяжении последующих 72 ч полную потерю желчи.

Изобретение относится к области экспериментальной медицины, а именно к экспери-
ментальной хирургии и патологической физиологии, и может использоваться для изуче-
ния эффективности воздействия различных медикаментозных препаратов на состояние
внутренних органов при развитии гепаторенального синдрома.

Необходимость в создании такого изобретения вызвана тем, что после оперативных
вмешательств на органах гепатопанкреатодуоденальной зоны данный синдром занимает
ведущее место в группе осложнений, приводя при этом к высокой послеоперационной ле-
тальности. Вопросы предупреждения и лечения это грозного осложнения можно изучить
только в экспериментах на животных. Данная модель поможет экспериментальным путем
обосновать возможности коррекции развивающейся патологии.

В экспериментальной практике известен ряд способов моделирования острой пече-
ночной недостаточности. Один из них связан с перевязкой у собак печеночной артерии,
пузырного протока и введением в общий желчный проток 40-50 % раствора CCl_4 в под-
солнечном масле в дозе 0,05-0,15 мл/кг (Локшин Л.С., Пустовалова Л.М. Изменения не-
которых ферментов при острой печеночной недостаточности в эксперименте // Экспериментальная хирургия. - 1973. - № 3. - С. 40-42).

Недостатками этого метода являются: дополнительное использование дорогостоящих
высокотоксичных препаратов и невозможность моделирования сочетанной печеночно-
почечной патологии - гепаторенального синдрома.

Известен способ моделирования почечной недостаточности (Туревский А.А., Кизюке-
вич Л.С. Способ моделирования острой почечной недостаточности // А.с. 1661823, 1991).
Животным под эфирным наркозом проводят катетеризацию общего желчного протока,

при этом за 6-7 суток до операции и 2-3 суток после не ежедневно внутримышечно вводят гидрокортизон в дозе 6 мг на 1 кг массы.

Недостатками данного способа являются: длительное время, необходимое для воспроизводства модели (8-10 суток); дополнительное использование дорогостоящих медикаментов (гидрокортизона); невозможность моделирования сочетанной печеночно-почечной патологии - гепаторенального синдрома.

При анализе доступной литературы нам не удалось найти способ, который мог бы являться прототипом заявляемого изобретения.

Задача изобретения - создание модели, позволяющей вызывать сочетанную печеночно-почечную патологию - гепаторенальный синдром.

Поставленная задача решается путем последовательного, рассчитанного экспериментальным путем, моделирования вначале 72-часового холестаза (достигается пик билирубинемии), а затем, на протяжении последующих 72 ч, полной потери желчи организмом. Такие последовательно чередующиеся, строго выдержанные по времени разнонаправленные нарушения внешнесекреторной функции печени и позволяют моделировать гепаторенальный синдром.

Способ осуществляют следующим образом. Холестаз и полную потерю желчи вызывают путем комбинированного нарушения внешнесекреторной функции печени (Кизюкевич Л.С., Туревский А.А. Способ комбинированного нарушения внешнесекреторной функции печени // Патент 5402, 2003). Под эфирным наркозом у крыс производят разрез кожи по средней линии живота. Узкий отросток стеклянного желчеприемника с укрепленной в нем полиэтиленовой трубкой вводят под кожу, а сам желчеприемник укрепляют на правом боку крысы с помощью медной проволоки. После этого производят разрез брюшной стенки по белой линии и через небольшое отверстие, сделанное справа на 1,0 см латеральнее срединного разреза, полиэтиленовую трубку проводят в брюшную полость. В брыжейке 12-перстной кишки выделяют общий желчный проток и после надреза его стенки в проксимальной трети вводят в него полиэтиленовый катетер, ту его часть, которая соединяется со стеклянным отростком желчеприемника. Катетер фиксируют в протоке двумя шелковыми лигатурами. Операционную рану присыпают белым стрептоцидом и ушивают послойно. Противоположный конец (дистальная часть) катетера через резервуар желчесборника выводят в его горловину и просвет герметично закрывают металлической турундой, диаметр которой соответствует внутреннему диаметру катетера. Таким образом создается желчная гипертензия, то есть холестаз. Через 72 ч металлическую турунду извлекают из просвета катетера и дистальную часть катетера из горловины вводят в полость желчеприемника для сбора секретируемой печенью желчи. Как следствие, развивается наружное желчеистечение с последующей полной потерей желчи организмом, которое длится 72 ч. В результате таких строго выдержанных по времени разнонаправленных нарушений внешнесекреторной функции печени и моделируется гепаторенальный синдром.

Сокращение или увеличение сроков холестаза не приводит к желаемому результату, поскольку при сокращении его продолжительности не достигается максимальной, критической концентрации билирубина в сыворотке крови, а удлинение сроков холестаза, наоборот, приводит к падению данной критической концентрации билирубина. При этом 72-часовая полная потеря желчи организмом (наружное желчеистечение) является наиболее оптимальным временем для развития почечной недостаточности (Туревский А.А., Кизюкевич Л.С. Изменения в эпителии проксимальной части канальца нефрона при потере желчи организмом // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. - 1985.- Т. 89. - № 9. - С. 70-74). Все вышеизложенное во многом и предопределяет временные сроки эксперимента, позволяющие с высокой степенью достоверности моделировать именно гепаторенальный синдром.

Приводим пример, доказывающий возможность осуществления способа.

Пример

Беспородная крыса-самец массой 210 г 2002 г. (Протокол № 618). Под эфирным наркозом производят комбинированное нарушение внешнесекреторной функции печени указанным способом. Результаты исследований показали, что через 6 суток от начала эксперимента в сыворотке крови опытного животного концентрация общего билирубина увеличена до 35,7 ммоль/л, мочевины - до 26,5 ммоль/л, активность γ -глутамилтранспептидазы возрастает почти в 3 раза - до 2,5 ммоль/(г·л), концентрация ионов натрия в крови падает до 129,0 ммоль/л, развивается полиурия - почти в 2,6 раза увеличивается диурез, min клиренс мочевины снижается до 10,8 % (относительно контрольных величин), значительно уменьшается концентрация мочевины в моче и на 89,2 % уменьшается ее концентрационный индекс. В эпителиоцитах канальцевого аппарата нефронов значительно снижается активность сукцинатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы при одновременном увеличении активности лактатдегидрогеназы и маркерного фермента лизосом - кислой фосфатазы.

В пользу развития почечной недостаточности свидетельствуют: полиурия (Роговий Ю.Е., Федорук О.С., Філіпова Л.О. и др. // Мед. хім. - 2000. - Т. 2. - № 2. - С. 23-27), резкое повышение концентрации мочевины в крови и уменьшение ее концентрации в моче (Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Изд. второе, перераб. и доп. - Мн.: Беларусь, 1982. - 366 с.), снижение концентрационного индекса мочевины (U/P) (Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек. - Л.: Медицина. - 1979. - 255 с.), уменьшение средней величины клиренса мочевины ниже 75 % от контрольного показателя (Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Изд. второе, перераб. и доп. - Мн.: Беларусь, 1982. - 366 с.), снижение концентрации натрия в сыворотке крови (Милованов Ю.С., Николаев А.Ю. // Анестезиология и реаниматология. - 1998. - № 6. - С. 65-68) и, наконец, резкое падение в эпителиоцитах канальцевого аппарата нефронов активности сукцинатдегидрогеназы, дегидрогеназы восстановленного НАД, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы при одновременном увеличении активности маркерного фермента лизосом - кислой фосфатазы. В пользу токсического поражения печеночной паренхимы свидетельствуют увеличение в сыворотке крови концентрации билирубина, активности γ -глутамилтранспептидазы, а также уменьшение концентрации мочевины в моче (Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. - Изд. второе, перераб. и доп. - Мн.: Беларусь, 1982. - 366 с.).

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о развитии тяжелой сочетанной патологии печени и почек - гепаторенального синдрома.

Используя данное техническое решение, появляется возможность моделирования такого грозного послеоперационного осложнения, как гепаторенальный синдром. Предлагаемое изобретение является доступным для выполнения и может использоваться в научно-исследовательских лабораториях для экспериментальной оценки вопросов патогенеза, диагностики и способов коррекции гепаторенального синдрома, который очень часто встречается в клинических условиях.