



УКРАЇНА

(19) UA (11) 67527 (13) U  
(51) МПК (2012.01)  
G09B 23/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ЛЕГКОЇ ГІПОТЕРМІЇ

1

2

(21) u201109289

(22) 25.07.2011

(24) 27.02.2012

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) КОРЖ МИКОЛА ОЛЕКСІЙОВИЧ, МАЛИШКІНА СВІТЛАНА ВОЛОДИМИРІВНА, ДЄДУХ НІНЕЛЬ ВАСИЛІВНА, ПОШЕЛОК ДЕНИС МИХАЙЛОВИЧ, НІКОЛЬЧЕНКО ОЛЬГА АНАТОЛІЇВНА, ЧЕПУРНИЙ ВІКТОР АНДРІЙОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПАТОЛОГІЇ ХРЕБТА ТА СУГЛОБІВ ІМ. ПРОФ. М.І. СИТЕНКА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

(57) Спосіб моделювання легкої гіпотермії шляхом дії на організм щурів низькою температурою впродовж певного періоду часу, який відрізняється тим, що щурів однакової маси та однакового віку утримують у відокремлених відсіках холодильної камери у повітряному середовищі при температурі - 20 °С впродовж 4 діб по 5 годин на добу.

Корисна модель належить до галузі експериментальної біології та медицини, а саме до моделювання гіпотермії, зокрема легкої загальної гіпотермії, і може бути використана для вивчення впливу холодової дії на різні системи організму людини, у тому числі на кісткові та хрящові тканини.

Легка загальна гіпотермія (далі - легка гіпотермія) відповідає зниженню температури тіла на 2-3°C. Таке зниження температури тіла часто зустрічається у повсякденному житті. У людей молодого та середнього віку легка гіпотермія може настати, наприклад, при роботі в умовах низьких температур, у людей похилого та старечого віку - в умовах дії на організм нормальних температур навколишнього середовища.

Тривале перебування у стані навіть легкої гіпотермії порушує взаємозв'язок процесів ремоделювання кісткової тканини в організмі людини у бік переважання резорбції над кісткоутворенням і може призводити до виникнення остеопенії та остеопорозу.

Для вивчення впливу гіпотермії на організм людини здійснюється експериментальне моделювання стану гіпотермії на експериментальних квадрупольних тваринах, переважно дрібних (щурах, мишах). Як відомо, стану легкої загальної гіпотермії у людини відповідає зниження ректальної температури щурів та мишей до 32-36 °С.

Відомий спосіб моделювання легкої гіпотермії шляхом інтраперитонального введення мишам фармакологічного препарату резерпін у дозі, що становить 10-1000 мг/кг (Asanami S. Hypothermia induced micronuclei in mouse bone marrow cells/S. Asanami // Mutation research/genetic

toxicology and environmental mutagenesis.-1997. - Vol.393. - No.1-2. - P.91-98). Введення резерпін у такій дозі приводить до зниження ректальної температури мишей до 33,3 °С за період від 24 до 96 годин. Головним недоліком цього відомого способу моделювання гіпотермії є небажана побічна дія резерпін, яка проявляється в уповільнюванні усіх метаболічних процесів в організмі. Резерпін викликає виснаження нейромедіаторів і стійке зниження артеріального тиску, що негативно відбивається на кровопостачанні та трофіці всіх тканин, у тому числі і кісткової. Це може явитися додатковим фактором деструктивних змін у тканинах і органах. Отже, моделювання легкої гіпотермії шляхом введення резерпін не дозволяє вірогідно відтворити реальні умови гіпотермії.

Відомий також спосіб моделювання легкої гіпотермії у щурів шляхом обдування щурів парами етилового спирту за допомогою електричного фена до досягнення ректальної температури 34 °С (Effect of induced and spontaneous hypothermia on survival time of uncontrolled hemorrhagic shock rat model / [Lee K.R., Chung S.P., Park I.C, Rim S.H.] // Yonsei Medical Journal.-2002. - Vol.43. - № 4. - P.511-517). Спосіб здається достатньо простим у здійсненні. Проте при використанні в експерименті великої кількості тварин він є трудомістким, оскільки рівномірний обдув парами спирту кожної з тварин дуже важко здійснити, а отже й одержати одночасно у всіх тварин однакове зниження температури не є можливим. Потрібно пильне спостереження за зниженням температури у кожній тварини, що утруднює одержання моделі легкої гіпотермії. Другим недоліком відомого способу є вдихання щурами парів алкоголю, яким є етило-

(19) UA (11) 67527 (13) U

вий спирт. Відомо, що незначні дози алкоголю інтенсифікують обмінні процеси і позитивно впливають на системи організму. Тобто використання парів спирту дозволяє отримати зниження температури, але в той же час згладжує дію низької температури на організм. Таким чином, даний відомий спосіб є утрудненим у реалізації та не дає можливості вірогідно відтворити реальні умови гіпотермії.

Відомий спосіб моделювання легкої гіпотермії шляхом дії на щурів низькою температурою. Згідно з цим способом, щурів вводять у стан загальної анестезії шляхом введення в їх організм медикаментозних препаратів і після цього охолоджують до ректальної температури 32 °C утриманням їх у частково зануреному положенні впродовж 4 годин у холодній воді, температура якої становить 0 °C (The effect of hypothermia on the expression of TIMP-3 after traumatic brain injury in rats / [Jia F., Jiang J., Liang Y., Mao Q.] //: doi:10.1089/neu.2008-0814). Реалізація цього способу пов'язана з досить великими трудовитратами та затратами часу. Перед введенням медикаментозних препаратів, що спричиняють загальну анестезію, щурів зважують для точного визначення потрібної дози препаратів (їх звичайно два) для кожного щура з урахуванням його маси. Крім того, щури мають лежати у воді і після закінчення 4-годинного періоду охолодження, коли потрібний температурний режим легкої гіпотермії вже досягнутий, усіх щурів потрібно ретельно висушити. Сушити усіх щурів зразу електричним феном не можна, оскільки може статися перегрів окремих частин їх тіла, тобто необхідно насухо витирати кожного щура, що також значно збільшує потрібний період часу для проведення експерименту. Недоліком відомого способу є й недостатня точність відтворення реальних умов легкої гіпотермії через вплив загальної анестезії на перебіг метаболічних процесів в організмі задіяних в експерименті щурів.

За найближчий аналог технічного рішення, що заявляється, вибрано спосіб моделювання легкої гіпотермії шляхом дії на організм щурів низької температури впродовж певного періоду часу. Перед процедурою охолодження щурів піддають загальній анестезії кетаміном і кетлазином. Охолодження здійснюють обкладанням щурів льодом і витриманням їх в умовах охолодження льодом впродовж 2 годин. За цей період часу досягається зниження температури на 2 °C, що відповідає температурному режиму легкої гіпотермії (Controlled mild hypothermia prolongs survival in a rat model of large scald burns / [Singer A.J., Wang E., Taira B.R. et al] // Acad Emerg Med.-2011. - Vol.18. - № 3. - P.287-291). Проведення загальної анестезії перед процедурою охолодження потребує додаткової витрати часу на зважування щурів і розрахунок препаратів для кожного щура. Після охолодження щурів льодом і досягнення зниження ректальної температури до потрібного значення щурів треба ретельно висушити, що також потребує витрат часу і додаткових трудовитрат. Це утруднює створення моделі легкої гіпотермії. Крім того, вплив загальної анестезії на метаболічні процеси в організмі щурів перешкоджає вірогідно відтворити реальні умови гіпотермії.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу моделювання легкої гіпотермії, в якому б за рахунок вибору нового метода і нового режиму охолодження щурів - до температури, яка відповідає температурному режиму легкої загальної гіпотермії, забезпечувалась можливість зменшення витрат часу та трудовитрат на створення моделі легкої гіпотермії та підвищення точності відтворення реальних умов легкої гіпотермії.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі моделювання легкої гіпотермії шляхом дії на організм щурів низькою температурою впродовж певного періоду часу, згідно з корисною моделлю, щурів однакової маси та однакового віку утримують у відокремлених відсіках холодильної камери у повітряному середовищі при температурі - 20 °C впродовж 4 діб по 5 годин на добу.

Утримання експериментальних тварин (щурів) однакової маси та однакового віку у відокремлених відсіках холодильної камери при температурі - 20 °C впродовж 4 діб по 5 годин на добу дає можливість досить простим шляхом, без великих трудовитрат та витрат часу створити модель легкої гіпотермії з температурою 34-35 °C. Завдяки тому, що охолодження тіла щурів до температури, що відповідає легкій гіпотермії, здійснюється тільки за рахунок дії на їх організм повітряного середовища, присутнього у відсіках холодильної камери, і при цьому ніякі сторонні хімічні речовини, що можуть порушити метаболізм, на організм щурів не впливають, моделювання легкої гіпотермії здійснюється близько до реальних умов її виникнення у людей.

Спосіб моделювання легкої гіпотермії згідно з корисною моделлю здійснювали таким чином. Щурів однакового віку і однакової маси в однаковий ранковий час протягом 4 діб поміщали на 5 годин у відокремлені відсіки холодильної камери по одному щуру у відсік. Кожний відсік холодильної камери мав освітлення і у нього подавалося повітря. Температура повітря у холодильній камері становила - 20 °C. У кінці кожного сеансу 5-годинної холодової дії виміряли ректальну температуру. На 4-ту добу, після останнього сеансу холодової дії ректальна температура у 100 % щурів становила 34-35 °C, що відповідало режиму легкої гіпотермії. Вживаність щурів впродовж 6 місяців з моменту закінчення експерименту становила 100 %.

Таким чином, вищеописаний спосіб моделювання легкої гіпотермії згідно з корисною моделлю не потребує великих витрат часу та трудовитрат на його реалізацію. До того ж, він достатньо точно відтворює реальні умови легкої гіпотермії, оскільки виключає потребу в використанні хімічних речовин, що порушують метаболізм, і реалізується тільки за рахунок холодової дії на організм щурів повітряного середовища у спеціально вибраному режимі.

Модель легкої гіпотермії, створена способом моделювання згідно з корисною моделлю, дає можливість вивчати дію легкого охолодження на різні системи організму, а також вплив гіпотермії на ремоделювання кістки, що важливо для розуміння механізмів розвитку остеопенії та остеопорозу у людей похилого і старечого віку.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601