



УКРАЇНА

(19) UA (11) 11327 (13) U  
(51) 7 A61B17/56МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ З СИНОВІТОМ

1

2

(21) u200506166

(22) 22.06.2005

(24) 15.12.2005

(46) 15.12.2005, Бюл. № 12, 2005 р.

(72) Коваленко Володимир Миколайович, Корж  
Микола Олексійович, Дедух Нінель Василівна, Вік-  
торов Олексій Павлович, Лисенко Ірина Володи-  
мирівна(73) ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМ. АКАД. М.Д.  
СТРАЖЕСКА АМН УКРАЇНИ(57) Спосіб моделювання остеоартрозу з синові-  
том, який передбачає вплив на зону суглоба лабо-  
раторних щурів, що порушує процеси синте-  
зу/резорбції тканин суглоба та призводить до  
виражених запально-деструктивних змін в суглобі  
та параатрикулярних тканинах, який відрізняєть-  
ся тим, що вплив здійснюють шляхом одноразово-  
го введення на добу в суглоб лабораторних щурів  
вітаміну А, протягом 2 діб, із розрахунку 13,5 - 13,9  
мг вітаміну А на 1 кг ваги лабораторної тварини.

Заявлений спосіб моделювання остеоартрозу з синовітом відноситься до галузі експериментальної медицини і біології, а також, ревматології, травматології та ортопедії, і може бути використаний для моделювання захворювань, які супроводжуються запально-деструктивними змінами в суглобі та параатрикулярних тканинах, а також для диференційованих досліджень різних стадій розвитку остеоартрозу з метою вивчення специфіки дії на них фармакологічних препаратів.

Відомий спосіб моделювання деструктивно-дистрофічного процесу в суглобі [А.с. СССР №951368, кл. G09B23/28, Бюл. №30, 1982] шляхом пошкодження суглобового хряща однократним прямим впливом струменя парорідинного азоту під тиском 0,2-0,6 атм протягом 4-8с.

Реалізують спосіб таким чином.

Під наркозом у тварини поширено розтинають кульшовий суглоб;

розрізають капсулу суглоба і оголяють передню поверхню головки стегна, при цьому анатомічне співвідношення в суглобі та форма суглобової поверхні не порушується; подають парорідинний струмінь азоту на суглобовий хрящ апаратом "Х-34" з відстані 2см під тиском 0,4атм, час експозиції - 8с, при цьому кровоплив розповсюджується на всю глибину суглобового хряща з захопленням замикальної пластинки.

При мікроскопічному дослідженні на 28 - у добу і через 2 місяці після моделювання патологічного процесу морфологічні зміни в суглобі відповідали тим, що спостерігаються при деформуючому артрозі.

Недоліком відомого способу є те, що відома модель остеоартрозу у тварини патогенетичне не відповідає аналогічному захворюванню, яке розгортається у людини в процесі інтенсивної професійної діяльності, наприклад, у шахтарів, оскільки відтворюється тільки місцевий патологічний процес - пошкодження клітин хряща, тоді як у людини розвиток остеоартрозу є наслідком зниження адаптаційних процесів в тканинах суглоба, які виникають при первинному порушенні регулюючих систем (насамперед ЦНС, а також імунної та ендокринної). Описане моделювання в експерименті остеоартрозу, за суттю, є відтворенням наслідків захворювання, яке розвивається у людини, і не дозволяє коректно переносити отримані результати в клініку для розробки відповідних методів діагностики, профілактики чи лікування.

Відомий спосіб моделювання остеоартрозу [див. патент № 24689 МПК А61В17/56, дата публікації 30.10.1998, бюлетень № 5], який передбачає моделювання остеоартрозу шляхом ушкодження суглобового хряща впливом УВЧ на скронево-тім'яну зону по 12-15 хвилин щодобово протягом 10-15 діб, після чого підвищують одночасно фізичне навантаження на локомоторний апарат, наприклад, біг у тредбані, і температуру навколишнього середовища, наприклад, до +38-39°C протягом 2-3 годин.

Спосіб-прототип не відтворює картину патогенезу захворювання, аналогічну тій, що є у людини, хворої на остеоартроз, а дозволяє проаналізувати механізми відновлення хряща (репаративної регенерації) у інтактних тварин.

(13) U

(11) 11327

(19) UA

Крім цього, недоліками наведених способів є те, що вони трудомісткі, не дають можливості отримувати відтворювальні результати, диференціювати різні стадії розвитку остеоартрозу та досліджувати специфіку протизапальної дії фармакологічних препаратів.

Завданням корисної моделі є створення способу моделювання остеоартрозу з синовітом, у якому шляхом застосування нових операцій способу, нових емпіричним чином визначених речовин і режимів їх введення забезпечується можливість диференційованого дослідження розвитку остеоартрозу з метою вивчення специфіки і ефективності дії фармакологічних препаратів на різних стадіях остеоартрозу.

Поставлене завдання досягається тим, що спосіб моделювання остеоартрозу з синовітом передбачає вплив на зону суглоба, що порушує процеси синтезу/резорбції тканин суглоба та індукує в суглобах тварин зміни, що схожі за проявом з остеоартрозом, ускладненим синовітом, у людини.

Новим у способі є те, що вплив здійснюють шляхом одноразового введення на добу в суглоб лабораторних щурів вітаміну А, протягом 2 діб, із розрахунку 13,5-13,9 мг вітаміну А на 1 кг ваги лабораторної тварини.

Внаслідок застосування нових ознак способу з'являється можливість отримувати відтворювальні результати та стає доступним як диференційовано досліджувати різні стадії розвитку остеоартрозу, так і вивчати ефективність впливу на них фармакологічних препаратів.

Крім того, на відміну від аналогу, запропонований спосіб є простим та доступним при експериментальному моделюванні.

Спосіб, що заявляється ілюструється прикладами.

В таблиці 1 представлені результати досліджень моделювання остеоартрозу з синовітом в наведених прикладах з різною концентрацією вітаміну А, на Фіг.1 представлено збільшений розтин фрагменту суглобового хрящу на сьому добу, на Фіг.3 представлено розтин фрагменту суглобового хряща на 28 добу.

Моделювання остеоартрозу з синовітом здійснювали шляхом одноразового введення на добу в суглоб протягом двох діб наступних концентрацій вітаміну А:

I група тварин (лабораторних щурів) (n=7) - концентрація вітаміну А дорівнювала 13,5 мг на 1 кг ваги тварини;

II група тварин (лабораторних щурів) (n=6) - концентрація вітаміну А дорівнювала 13,6 мг на 1 кг ваги тварини;

III група тварин (лабораторних щурів) (n=7) - концентрація вітаміну А дорівнювала 13,7 мг на 1 кг ваги тварини;

IV група тварин (лабораторних щурів) (n=9) - концентрація вітаміну А дорівнювала 13,9 мг на 1 кг ваги тварини;

Роботу з тваринами поводити у відповідності з вимогами європейської конвенції про гуманне відношення до лабораторних тварин [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, 1986].

Тварин виводили із експерименту на 3, 7 та 28 добу.

Для підтвердження способу проводили морфологічний контроль. Суглоби тварин досліджували гістологічними методами. Матеріал фіксували в 10% нейтральному формаліні, декальцинували в 5% розчині азотної кислоти, знежирювали в серії спиртів висхідної концентрації та вміщували в целоїдин. Гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксилином і еозином, а також за Ван Гизоном. Мікроскопічний аналіз матеріалу та фотозйомку проводили під мікроскопом Carl Zeiss за допомогою цифрової камери Canon.

Моделюючи запропонованим способом остеоартроз з синовітом, проводили клінічний нагляд, макроскопічні та мікроскопічні дослідження на 3, 7 та 28 добу від початку моделювання.

Клінічно, після введення вітаміну А в порожнину колінного суглоба щурів у тварин в усі строки дослідження (1-28 добу) суглоб був збільшений в об'ємі, мала місце виражена гіперемія, припухлість за рахунок набряку м'яких тканин.

Макроскопічні дослідження.

При розтині суглобів щурів, в які було введено вітамін А, на третю добу в порожнині були виявлені бурі маси та кров'яниста рідина. Суглобовий хрящ мищелків мав ерозії з вогнищами геморагій. Капсула гіперемірована, збільшена в об'ємі та припухла. М'язи з ознаками набряку, потовщені та нерівномірно забарвлені (Фіг.1). Зазначене відповідає першій стадії остеоартрозу.

На сьому добу у тварин з'являлись фрагменти суглобового хрящу в порожнині суглоба, суглобове покриття мищелків розволокнене, на ділянках витончене. Практично на всьому протязі суглобовий хрящ мав буре забарвлення. В заворотах суглоба виявлені скупчення набрякової рідини, капсула суглоба потовщена та має набряк, синовіальна мембрана з вогнищами геморагій. М'язи з ознаками флюктуацій (Фіг.2). Зазначене відповідає другій стадії остеоартрозу.

На 28-му добу у тварин зберігалися виражені деструктивні зміни суглобового покриття. Фрагменти суглобового хряща розміщувалися в порожнині суглоба, суглобовий хрящ витончений на опуклій області мищелків. На окремих ділянках суглобовий хрящ спаяний з суглобовою капсулою. Капсула потовщена, має ділянки бурого кольору. М'язова тканина з осередками проліферації фібробластів (Фіг.3). Наведене відповідає третій стадії остеоартрозу.

На підставі застосування розробленого способу моделювання остеоартрозу з синовітом дана морфологічна диференційована характеристика різних стадій остеоартрозу.

Як показують приклади, внаслідок застосування нових ознак способу просто і доступно з'являється можливість здійснювати диференційоване дослідження різних стадій остеоартрозу з метою розробки ефективної фармакотерапії.

Крім того, вітамін А індукує в суглобах тварин зміни, що схожі за проявом з остеоартрозом, ускладненим синовітом, у людини.

Результати дослідження представлені в таб. 1

Таблиця 1

	Результати досліджень	Концентрація вітаміну А, мг			
		13,5	13,6	13,7	13,9
3 до-ба	Розволокнення матриксу, лізис клітин	+	+	+	+
	Наявність запальних інфільтратів	-	-	-	-
	Хронізація запального процесу	-	-	-	-
7 до-ба	Розволокнення матриксу, лізис клітин	+	+	+	+
	Наявність запальних інфільтратів	+	+	+	+
	Хронізація запального процесу	-	-	-	-
28 доба	Розволокнення матриксу, лізис клітин	+	+	+	+
	Наявність запальних інфільтратів	+	+	+	+
	Хронізація запального процесу	+	+	+	+

Примітка: + - наявність показника;

- - відсутність показника.

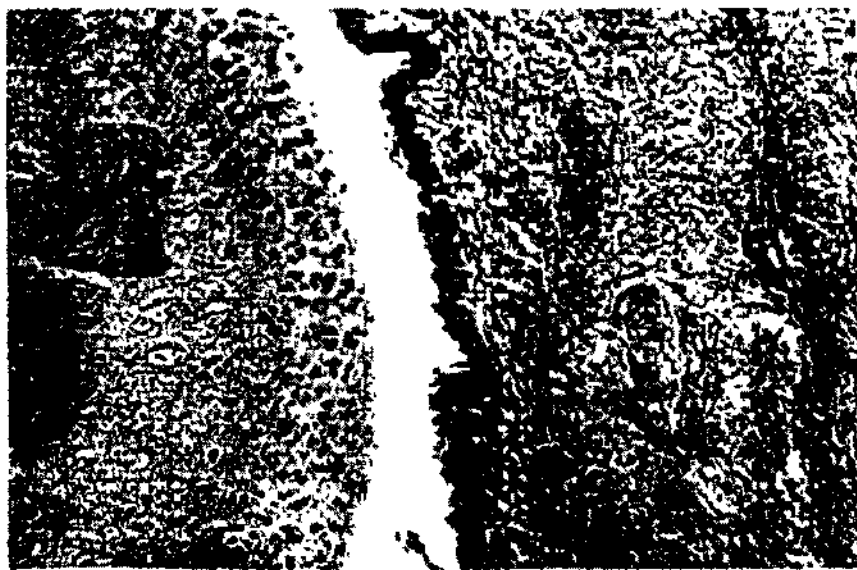
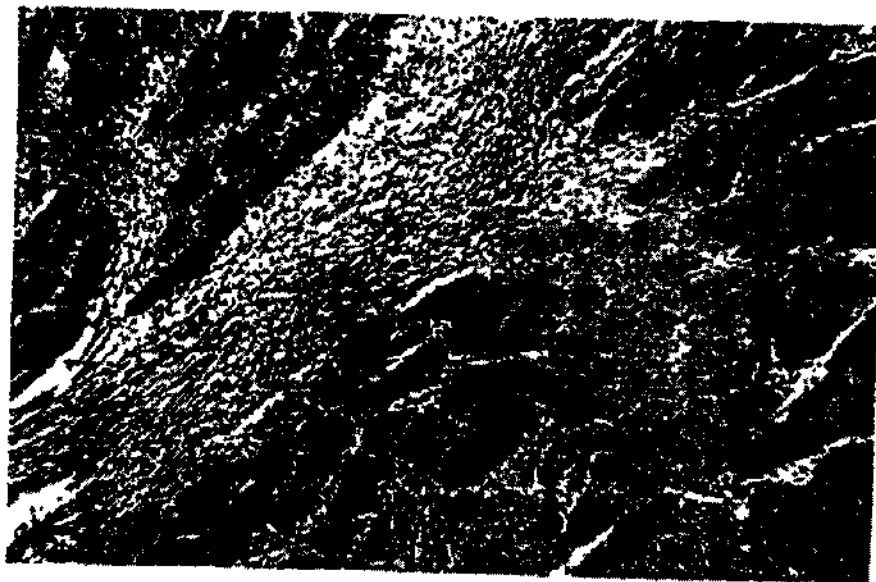


Fig.1



Фиг.2



Фиг.3