



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79409** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**G09B 23/00**  
**A61D 99/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 10728</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Бойко Дмитро Миколайович (UA),</b> <b>Бойко Микола Григорович (UA),</b> <b>Бойко Оксана Сергіївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>13.09.2012</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.04.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Бойко Дмитро Миколайович,</b> пров. Дніпропетровський, 9, м. Полтава, 36016 (UA), <b>Бойко Микола Григорович,</b> пров. Дніпропетровський, 9, м. Полтава, 36016 (UA), <b>Бойко Оксана Сергіївна,</b> вул. Пушкіна, 62, кв. 1, м. Полтава, 36039 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.04.2013, Бюл.№ 8</b>	

**(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ЩУРІВ**

**(57) Реферат:**

Спосіб моделювання гранулематозного запалення у щурів включає одноразове введення у легені щурів суспензії часточок SiO(2) з розрахунку 10 мг на 100 г маси тіла в 0,3 мл фізіологічного розчину, крім того суспензія часточок SiO(2) вводиться трансторакально.

**UA 79409 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до пульмонології, і може бути застосована для експериментального відтворення гранулематозного запалення (ГЗ) з метою перевірки гіпотез, ефективності лікарських засобів, визначення механізмів розвитку саркоїдозу та інших хвороб, в основі патогенезу яких лежить запалення з утворенням гранульом.

Відомий спосіб моделювання гранулематозного запалення базується на використанні вакцини БЦЖ для ініціації утворення в легеневій тканині епітеліоідно-клітинних гранульом [Makarova O.V. Immunomorphology of granuloma-tous inflammation with Th-1 and Th-2 types of an immune response / O.V. Makarova, L.P. Mikhailova // Arkh. Patol.-2008. - Vol. 70. - № 6. - P. 48-53.]. Недоліком цього способу є використання інфекційного збудника для моделювання гранулематозного запалення.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб моделювання гранулематозу у щурів шляхом внутрішньовенного введення SiO(2) [Makarova O.P. Lipid peroxidation in the liver and lungs in SiO(2)-induced granulomatosis / O.P. Makarova, M.A. Saperova, V.A. Skurupiy // Bull. Exp. Biol. Med.-2010. - Vol. 149. - № 6. - P. 702-705.]. Цей спосіб вибраний нами як прототип.

Однак суттєвим недоліком цього способу є відсутність топічного введення препарату в легені піддослідних тварин.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб моделювання гранулематозного запалення у щурів шляхом трансторакального введення суспензії часточок SiO(2).

Поставлена задача вирішується застосуванням у способі одноразового введення у легені щурів суспензії часточок SiO(2) з розрахунку 10 мг на 100 г маси тіла в 0,3 мл фізіологічного розчину, згідно з корисною моделлю, суспензія часточок SiO(2) вводиться трансторакально.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином: загальна тривалість експерименту склала 8 тижнів. Щурам одноразово трансторакально вводилась суспензія часточок SiO(2) з розрахунку 10 мг на 100 г маси тіла в 0,3 мл фізіологічного розчину.

Ефективність моделювання гранулематозного запалення у щурів була доведена у клінічному дослідженні.

У дослідження включено 72 статевозрілих щури лінії Вістар масою 256,8 (228,2; 284,6) грамів та віком 7,2 (6,7; 7,5) місяці. З 48 щурів сформували чотири дослідницькі групи по 12 особин в кожній. Одна група щурів, у яких моделювали ГЗ, знаходилась без лікування. Інші дослідницькі групи тварин з експериментальною патологією розподілені з урахуванням отриманого лікування - дексаметазон, глюкозаміну сульфат чи комбінація імунофану та гіалуронідази. Контрольну групу склали 24 щури, яких розділили на 4 групи. У частини щурів контрольної групи не застосовували ніяких лікарських засобів. Ряд тварин без експериментальної патології, в залежності від групи, отримували один із перелічених варіантів лікування: дексаметазон, глюкозаміну сульфат, комбінацію імунофану та гіалуронідази. Режим введення та додавання препаратів: дексаметазон (KRKA, Словенія) по 0,08 мг/кг, в/м, через 2 дні; глюкозаміну сульфат (Дона (Rottapharm Ltd.) та "Sigmar S.r.l." для "Rottapharm S.r.l.", Ірландія/Італія)) по 5,33 мг/кг, в/м, через 2 дні; комбінація імунофану (Біонокс (Росія Москва)) по 0,67 мкг/кг, в/м та гіалуронідази (Лідаза-Біофарма, ЗАТ (Україна, Київ)) по 0,85 Од/кг в/м, через 2 дні. Всі вищевказані лікарські препарати на момент їх використання у дослідженні мали державну реєстрацію та повний пакет дозвільних документів відповідно до чинного законодавства України. Тривалість лікування склала від 4 до 8 тижнів в окремих групах. Щурам проведено комплексне клініко-лабораторне, морфологічне, макроскопічне обстеження. Вилучені від експериментальних тварин тканини підлягали підготовці до світлової мікроскопії за загально прийнятою методикою [Морфологічні зміни серця старих щурів при тривалому введенні активаторів КАТФ-каналів (діазоксиду та його аналогів) К. В. Тарасова, В. Г. Шевчук, О. В. Григорук [та ін.] // Пробл. старения и долголетия. - 2011. - Т. 20. - № 4. - С. 381-392.]. Препарати фарбували за допомогою гематоксиліну та еозину. Аналіз макро- та мікроскопічних змін легень щурів проводили на 4-му та 8-му тижнях.

На основі результатів макро- та мікроскопічного дослідження було виокремлено ряд основних морфологічних змін у легенях щурів з експериментальним моделюванням гранулематозного запалення: гіперінфляція (підвищена повітряність легеневої тканини) (див. фіг. 2), емфізематозні були (див. фіг. 3), емфізема (див. фіг. 5), запальні зміни в інтерстиції легень (див. фіг. 6), запальні зміни у бронхах (див. фіг. 7) порівняно з макро- (див. фіг. 1) та мікроскопічними (див. фіг. 4) ознаками інтактних щурів контрольної групи.

У щурів з експериментальною моделлю ГЗ превалювала гіперінфляція (підвищена повітряність легеневої тканини) та виявлена за допомогою світлової мікроскопії емфізема легень і запальні зміни в інтерстиції легень, а також осередки формування гранульом.

Серед щурів контрольної групи щурів проведено комплексну оцінку стану легеневої тканини (див. фіг. 8).

У тварин контрольної групи значимого рівня аномальних макро- та мікроскопічних змін не спостерігалось (див. фіг. 8). Групи між собою статистичних відмінностей не мали. Отримані результати дають можливість говорити про відсутність пневмотоксичного ефекту у використаних лікарських препаратів та дозволяють використовувати ці дані як "еталон норми" при порівнянні з тваринами, у яких штучно викликали ГЗ.

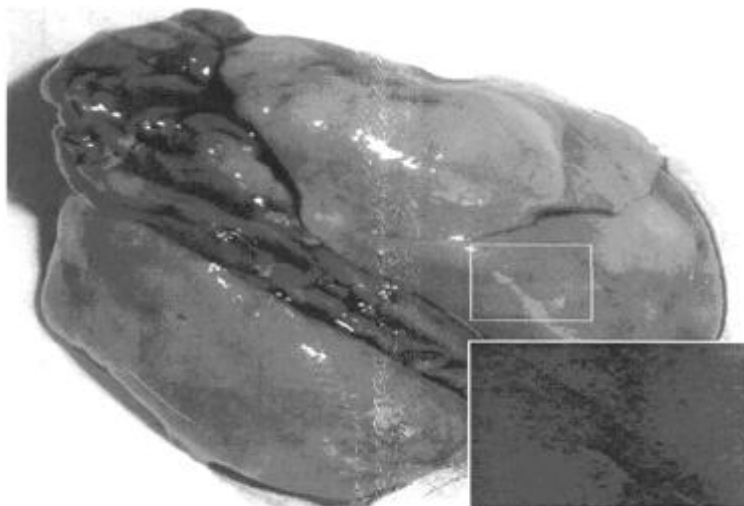
Досліджено динаміку морфологічних змін у легенях тварин з ГЗ порівняно з інтактними щурами (див. фіг. 9).

У 83 % (10/12) щурів, яким штучно викликали гранулематозне запалення у легенях шляхом трансторакального введення суспензії часточок  $\text{SiO}_2$  і не отримували лікування, були виявлені характерні морфологічні ознаки гранулематозного запалення. Сумарно, частота реєстрації патологічних змін у легенях експериментальних тварин значимо (довірчий інтервал 95 % для відношення шансів 22,00 (1,87; 594,34) та відносного ризику 4,00 (1,85; 8,65); точний критерій Фішера,  $p=0,0032$ ) відрізнялась від інтактних щурів контрольної групи. Значимих відмінностей за морфологічних змін у легеневої тканині між групами щурів з моделлю ГЗ на 4-му та 8-му тижнях експерименту знайдено не було ( $p=0,82$ ). Також варто відмітити, що у щурів з ініційованим ГЗ спостерігається прогресивний перебіг запалення в інтестиції легень, який асоціюється зі зростанням рівня гіперінфляції та емфіземи. Комплексна оцінка морфологічних змін легень щурів з експериментальним моделюванням ГЗ вказує на високий рівень відтворюваності запланованої патології серед тварин експериментальних груп.

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє з високим ступенем вірогідності експериментально відтворити гранулематозне запалення у легенях щурів.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб моделювання гранулематозного запалення у щурів, що включає одноразове введення у легені щурів суспензії часточок  $\text{SiO}_2$  з розрахунку 10 мг на 100 г маси тіла в 0,3 мл фізіологічного розчину, який **відрізняється** тим, що суспензія часточок  $\text{SiO}_2$  вводиться трансторакально.



Фіг. 1

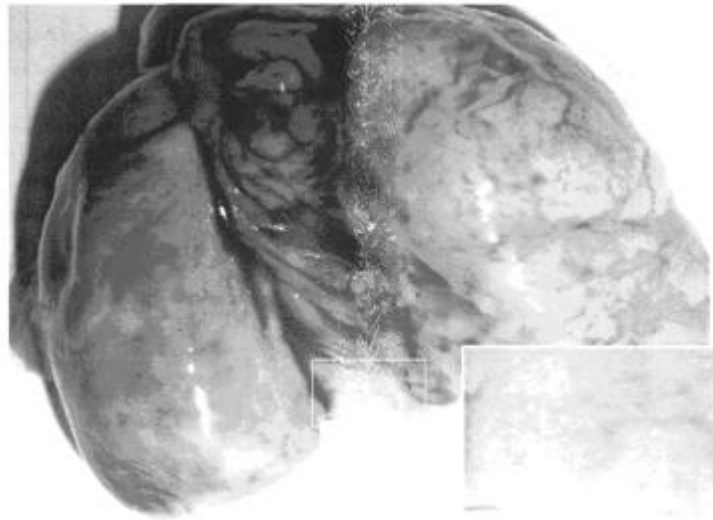


Fig. 2

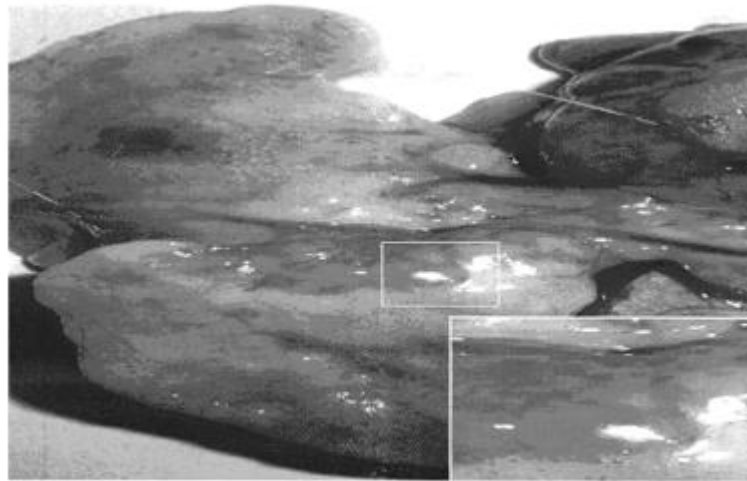


Fig. 3

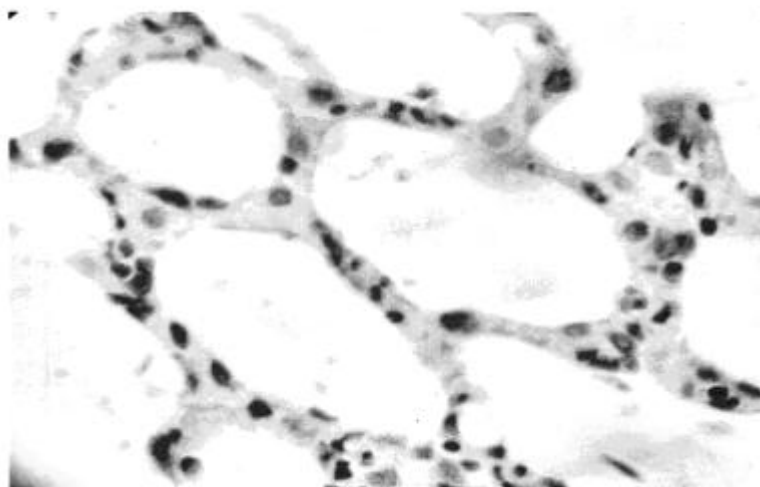
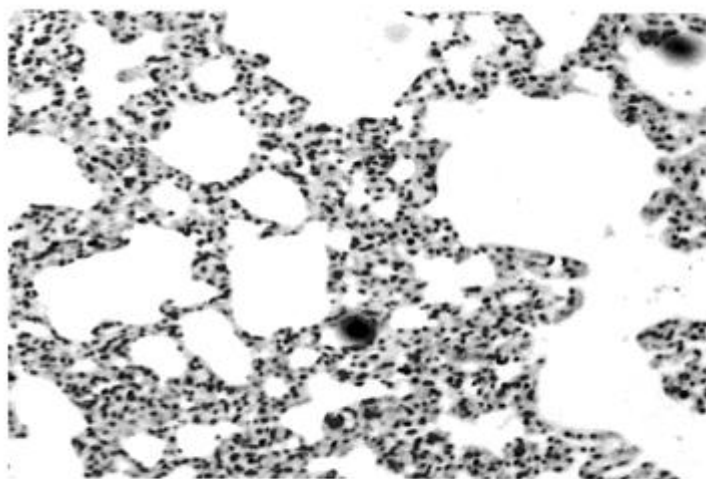
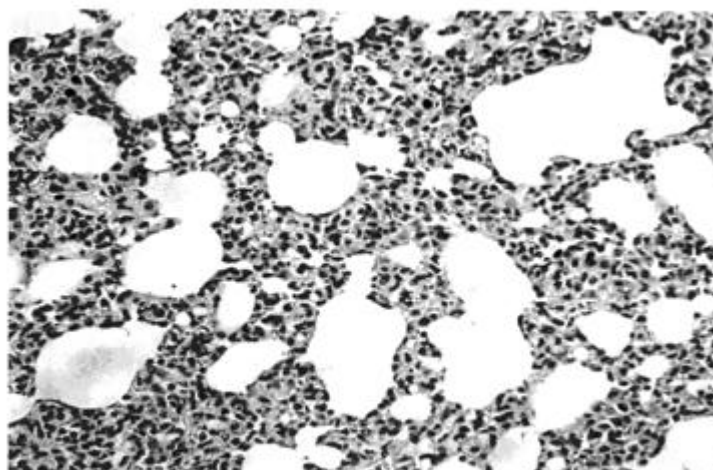


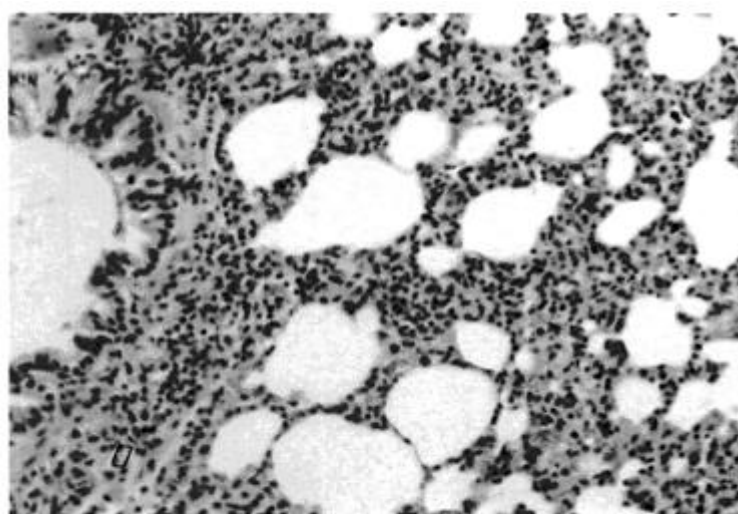
Fig. 4



Φir. 5



Φir. 6



Φir. 7



Fig. 8

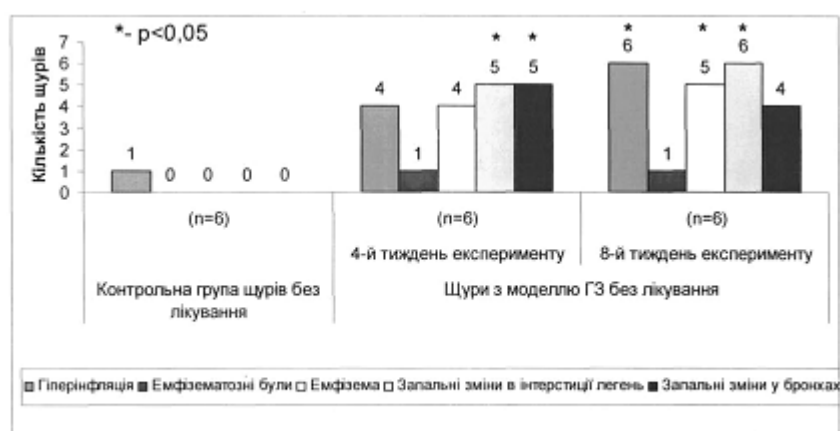


Fig. 9