

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

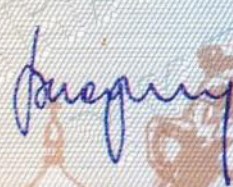
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ № 117538

**СПОСІБ ОЦІНКИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ
ФАРМАКОЛОГІЧНИХ РЕЧОВИН ЗА ВЕЛИЧИНОЮ ОБ'ЄМУ
ДРІБНИХ СУГЛОБІВ ЗАДНІХ КІНЦІВОК У ЩУРІВ НА
МОДЕЛІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ**

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

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **26.06.2017.**

Директор департаменту інтелектуальної
власності Міністерства економічного
розвитку і торгівлі України

 В.О. Жалдак





УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **117538** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2017 01095</p> <p>(22) Дата подання заявки: 06.02.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.06.2017</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.06.2017, Бюл.№ 12</p>	<p>(72) Винахідник(и): Гладких Федір Володимирович (UA), Степанюк Наталія Георгіївна (UA), Студент Володимир Омелянович (UA), Степанюк Георгій Іванович (UA), Сокирко Маргарита Володимирівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ РЕЧОВИН ЗА ВЕЛИЧИНОЮ ОБ'ЄМУ ДРІБНИХ СУГЛОБІВ ЗАДНІХ КІНЦІВОК У ЩУРІВ НА МОДЕЛІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки протизапальної активності фармакологічних речовин за величиною об'єму дрібних суглобів задніх кінцівок у щурів на моделі ревматоїдного артриту. За допомогою конусно-променевої комп'ютерної томографії визначають лінійні розміри дрібних суглобів задніх кінцівок та розраховують їх об'єм за формулою $V = \pi \times R^2 \times h$.

UA 117538 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема фармакології, ревматології, променевої діагностики, та може бути використана для доклінічної оцінки протизапальної активності фармакологічних речовин, які пропонуються як нестероїдні протизапальні засоби.

На сьогоднішній день з метою оцінки протизапальної активності фармакологічних речовин в експериментальній медицині набуло широкого застосування визначення об'єму враженої флогогенним агентом (ад'ювант Фрейнда, карагенін, зимозан, колаген, гістамін, серотонін та ін.) кінцівки у лабораторних щурів. Для цього застосовують цифрові плетизмометри, онкометри (механічний онкометр за О.С. Захаревським), електронні штангенциркулі та ін. [Захаревский А.С. Влияние некоторых производных индола на нервную систему: дис. канд. мед наук: 14.04.03 "Фармакология»/ Захаревский Александр Степанович. - Минск, 1962. - С. 78-80; Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації; за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: ВД "Авіцена", 2001. - 527 с.]. Проте оцінка об'єму кінцівки дозволяє лише опосередковано охарактеризувати зміни з боку кістково-суглобової системи, адже набряк навколосуглобових м'яких тканин не завжди співставляється зі структурними змінами в суглобах. Зважаючи, що ревматоїдному артриті притаманна специфічна тропність саме до суглобів, загальна оцінка об'єму кінцівки не дає вичерпної характеристики протизапальної активності досліджуваних фармакологічних речовин [Мазуров В.И. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под. ред. В.И. Мазурова. - СПб.: издат. "Фолиант", 2005. - 496 с.; Насонов Е.Л. Ревматология. Национальное руководство/ под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2008. - 737 с.].

Задачею корисної моделі є оцінка протизапальної активності фармакологічних речовин за значенням об'єму дрібних суглобів задніх кінцівок у щурів на моделі ревматоїдного артриту.

Поставлена задача була вирішена введенням інтегральної характеристики лінійних розмірів суглобів задніх кінцівок щурів шляхом розрахунку об'єму досліджуваних суглобів. Умовно було вибрано циліндр, як найближчу фігуру, яка відповідає просторовій організації дрібних суглобів (креслення).

Креслення. Оцінка об'єму дрібних суглобів за допомогою геометричного моделювання на прикладі II плесно-фалангового та проксимального міжфалангового суглобів другого пальця задньої правої кінцівки щура.

Об'єм розраховували за формулою $V = \pi \times R^2 \times h$, де V - об'єм суглобу (мм^3), π - математична константа, яка відображає співвідношення довжини кола до його діаметра та становить 3,14; R - радіус кола в основі циліндра ($1/2$ ширини суглобу, мм), h - висота циліндра (висота суглобу у сагітальній площині, мм).

Корисна модель ілюструється наступним прикладом.

Приклад.

Дослідження проведено на 28 статевозрілих нелінійних щурах-самцях з масою тіла 180-220 г, які утримувались у віварії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова в умовах природної зміни дня і ночі, на стандартному водно-харчовому раціоні (їжа та вода ad libitum). Тварини отримували стандартне харчування у вигляді збалансованого гранульованого корму за встановленими нормами [Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними/ Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко та ін. - К.: Авіцена, 2002. - 156 с.].

Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами проводили в атестованій Головною організацією метрологічної служби Міністерства охорони здоров'я України лабораторії кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про атестацію № 023/13 від 05.03.2013 р.) з урахуванням вимог належної лабораторної практики "GLP" (Good Laboratory Practice), відображених в постанові "Лікарські засоби. Належна лабораторна практика", затвердженої Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 "Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів", Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Піддослідні тварини були розділені на 4 групи: I - інтактні щури ($n=7$), II - щури зі змодельованим АА ($n=7$) без лікування (контроль), III - щури з АА ($n=7$), ліковані ібупрофеном (218 мг/кг, внутрішньошлунково (в/ш)), IV - щури з АА ($n=7$) ліковані ібупрофеном в/ш (218 мг/кг) в комбінації з вінбороном (11 мг/кг, в/ш).

AA моделювали шляхом субплантарного введенням повного ад'юванту Фрейнда (complete Freund's adjuvant CFA (Thermo scientific, США), 100 мкл/щура), який містить полісахариди вбитої нагріванням полички Коха (*Mycobacterium tuberculosis-Mtb*, 5 мг/мл) та складні жирні кислоти (деривати ланоліну) з емульгатором (вазелінова олія) у співвідношенні 1:2 в праву задню кінцівку щурів [Freund J. Some aspects of active immunization/ J. Freund // *Annual Review of Microbiology*. - 1947. - Vol. 1.- P. 291-308.]. День введення ад'юванту вважали як "0" день експерименту. Максимальний прояв місцевої запальної реакції, яка супроводжувалась значним збільшенням об'єму кінцівки, визначався на 12-14 добу [Павлюк-Гаврилова Г.П. Особливості фармакодинаміки диклофенаку та німесуліді за умов комбінованого застосування з амлодипіном на моделі ревматоїдного артриту: дис. на здобуття наук. ступ. к. мед. н. за спец. "Фармакологія" / Ганна Василівна Павлюк-Гаврилова; ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України". - К., 2016. - 151 с.], далі активність запального процесу поступово зменшувалась. Лікування AA проводилось з 14 по 28 день, шляхом внутрішньошлункового введення досліджуваних препаратів. Початок введення лікарських засобів відповідав максимальній запальній реакції [Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рекомєнд.; за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: ВД "Авіцена", 2001. - 527 с.]. Ібупрофен (ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна), вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії на основі емульгатора поліоксіетилен (20) сорбітан моноолеату (інші назви: Твін-80 (Tween 80), Полісорбат-80 (Polysorbat-80), E433) та води pro injectionibus (ПАТ "Галичфарм", Україна). Вінборон (ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна), розчинений у воді pro injectionibus (ПАТ "Галичфарм", Україна), вводився за 60 хв. до введення ібупрофену, двічі на добу.

Для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізоефективні дози для щурів нами здійснено перерахунок за методом Риболовлева Ю.Р. та співав. (1979 р.). Доза ібупрофену (ЗАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна) для людини 2400 мг (0,8 г по 3 р/д), яка має достатню протизапальну активність і рекомендована для лікування РА [Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации/ А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник, М.Л. Кукушкин, В.Н. Дроздов, В.А. Исаков, Е.Л. Насонов. - М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. - 168 с.], при перерахунку відповідає ізоефективній дозі для щурів 218 мг/кг. Доза вінборону (ПАТНВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) для людини 120 мг (0,04 г по 3 р/д), яка рекомендована до застосування в лікуванні хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки [Степанюк Н.Г. Ефективність вінборону при ерозивно-виразкових ушкодженнях гастродуоденальної зони: дис. на здобуття наук. ступ. к. мед. н. за спец. "Клінічна фармакологія"/ Наталія Георгіївна Степанюк; ВДМУ ім. М.І. Пирогова. - К., 2002. - 184 с.] відповідає дозі для щурів 11 мг/кг.

Евтаназію тварин проводили на 28 добу експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним трихлорметановим (CHCl_3) наркозом, після чого виконували ампутацію задніх кінцівок на рівні кульшових суглобів (art. coxae) з подальшою фіксацією матеріалу у 10 % водному розчині нейтрального формаліну.

За даними Aurell Y. та співав. (2014 р.) [16. Aurell Y. Work in progress: cone beam computed tomography (CBCT or extremity CT) a new tool for evaluation of erosions in patients with rheumatoid arthritis/ Y. Aurell, M. Malac, K. Forslind// *European Society of Musculoskeletal Radiology*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1594/essr2014/P-0028>. - DOI: 10.1594/essr2014/P-0028] в діагностиці РА найінформативнішим методом інструментальної діагностики є комп'ютерна томографія. Зважаючи на малі розміри досліджуваного матеріалу нами було виконано КПКТ. Дослідження проведено на базі Центру медичної 3D діагностики (м. Львів, Україна) за допомогою цифрового панорамного конусно-променевого томографу Point 3D Combi 500 (PointNix, Південна Корея), використовуючи площинний сенсор з ділянкою сканування 9×12 см і променевим навантаженням 30-100 мкЗв [Al-Ekrish A. A. A comparative study of the accuracy and reliability of multidetector computed tomography and cone beam computed tomography in the assessment of dental implant site dimension/ A. A. Al-Ekrish, M. Ekram // *Dentomaxillofacial Radiology*. - 2011. - № 40. - P. 67-75.]. Сканування проводили з напругою 52,0 kV та силою тока 6,0 mA, які були визначені нами емпірично, як оптимальні для дослідження задніх кінцівок щурів. Мультиплантарну реконструкцію (Multi-Planar Reconstruction MPR) кісткових структур високої роздільної здатності здійснювали за допомогою програмного забезпечення "RealScan-CD Viewer".

За допомогою програмного забезпечення "RealScan CD Viewer" (PointNix, Південна Корея) проводили вимірювання ширини та висоти суглобу. Вимірювання досліджуваних показників проведено за уніфікованим алгоритмом: ширину суглобу визначали у фронтальній площині, з попереднім налаштуванням векторних ліній паралельно поздовжнім осям кісткових структур ділянки дослідження та збільшенням товщини відображення зрізу до 2 мм. Вимірювання висоти

суглобу було проведено по його середній частині в сагітальній площині з попереднім налаштуванням сагітального вектору паралельно поздовжній осі проксимальної трубчастой кістки, з додатковим збільшенням товщини відображення зрізу до 2 мм. Запропонований алгоритм дозволяв мінімізувати явища просторового накладення анатомічних структур.

5 Оцінку ефективності протизапальної терапії проводили шляхом порівняння розрахованих за отриманими лінійними розмірами об'ємів дванадцяти суглобів (I та V заплесно-плеснових суглобів, I - V плесно-фалангових суглобів та проксимальних міжфалангових суглобів I - V пальців стопи суглобів), ширини та висоти кісткових рядів заплесни і плесни.

10 Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями "Microsoft Office Excel 2003; 2007" (Microsoft Corporation, США) за допомогою розширення "Real Statistics" у середовищі Windows XP Professional (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі проводили з використанням критерію Шапіро-Віллка (Shapiro-Wilk). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). Для оцінки значущості виявлених відмінностей

15 досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв [Zar J. H. Biostatistical analysis (5 ed.). - Prentice-Hall, Englewood. Cliffs N.J. - 2014. - 751 p.]

20 При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента, який порівнювали з критичними значеннями при рівні вірогідності вище 95,0 % ($p \leq 0,05$), вище 99,0 % ($p \leq 0,01$), вище 99,5 % ($p \leq 0,005$) та вище 99,9 % ($p \leq 0,001$). При ненормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney).

25 Цифрові данні у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді "M±m" (M±SE), де M - середнє арифметичне значення, m (SE) - стандартна похибка середнього арифметичного. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me - медіана, [LQ; LQ] - верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower quartile-LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper quartile UQ) [Подання результатів математичної та статистичної обробки даних медичних і біологічних досліджень у дисертаційних роботах/ А.М. Сердюк, М.Ю. Антомонов, В.Г.Бардов, В.М. Лехан, О.С Прилуцький // Бюлетень Вищої

30 Атестаційної Комісії України. - К., 2010. - Вип. 6. - С. 31-33.].

35 За даними КПКТ субплантарна інокуляція СФА призвела до збільшення об'єму всіх суглобів задніх кінцівок майже вдвічі (+ 90,1 %) відносно показників інтактних щурів. Найбільший приріст об'єму відмічався в I та V заплесно-плеснових суглобах відповідно на 142,6 % ($p < 0,001$) та 162,0 % ($p < 0,01$) відносно значень інтактних тварин. Серед плесно-фалангових суглобів найвиразніше зросли об'єми I (табл. 1) та V плесно-фалангових суглобів - відповідно на 130,6 % ($p < 0,005$) та 133,5 % ($p < 0,001$) щодо показників інтактних тварин.

Таблиця 1

Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на лінійні розміри та об'єм I плесно-фалангового суглобу у щурів з ад'ювантним артритом за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії (n=7)

		Умови досліджу											
		I група Інтактні шури			II група АА без лікування (контроль)			III група АА + Ібупрофен			IV група АА + Ібупрофен + Вінборон		
		Ш, мм	В, мм	V, мм ³	Ш, мм	В, мм	V, мм ³	Ш, мм	В, мм	V, мм ³	Ш, мм	В, мм	V, мм ³
№ щура з/п	1	1,6	1,5	3,01	2	2,4	7,54	2,2	1,9	7,22	1,8	1,8	4,58
	2	1,3	1,3	1,72	2,1	2	6,92	2,0	1,9	5,97	1,6	1,5	3,01
	3	1,5	1,5	2,65	2,2	1,9	7,22	1,5	1,5	2,65	1,8	1,7	4,32
	4	1,5	1,7	3,00	2,0	1,6	5,02	2,0	1,8	5,65	2	2,1	6,59
	5	1,9	1,7	4,82	1,8	2,0	5,09	2,1	1,8	6,23	1,2	1,6	1,81
	6	1,8	2,1	5,34	2,3	2,0	8,31	2,2	1,9	7,22	1,5	1,6	2,83
	7	1,5	1,7	3,00	2,1	1,9	6,58	2,1	1,8	6,23	1,7	1,7	3,86
M		1,59	1,64	3,36	2,07	1,97	6,67	2,01	1,80	5,88	1,66	1,71	3,86
Me		1,50	1,70	3,00	2,10	2,00	6,92	2,10	1,80	6,23	1,70	1,70	3,86
SD		0,20	0,25	1,27	0,16	0,24	1,23	0,24	0,14	1,55	0,26	0,20	1,54
SE		0,08	0,09	0,48	0,06	0,09	0,46	0,09	0,05	0,58	0,10	0,07	0,58
LQ		1,50	1,50	2,83	2,00	1,90	5,83	2,00	1,80	5,81	1,55	1,60	2,92
UQ		1,70	1,70	3,92	2,15	2,00	7,38	2,15	1,90	6,73	1,80	1,75	4,45

Примітки:

Ш - ширина суглобу у фронтальній площині, мм;

В - висота суглобу у сагітальній площині, мм;

V - розрахований об'єм суглобу, мм³;

M - середнє арифметичне значення;

Me - медіана;

SD - стандартне відхилення;

SE - стандартна похибка середнього;

LQ - верхня межа нижнього квантиля (25 процентиль);

UQ - нижня межа верхнього квантиля (75 процентиль).

Найменші зміни об'єму суглобів задніх кінцівок у щурів було відмічено у міжфалангових суглобах, а середній приріст об'єму становив 52,7 % відносно розрахованих об'ємів суглобів здорових тварин (табл. 2).

5

Таблиця 2

Вплив ібупрофену та його комбінації з вінбороном на об'єм суглобів задньої кінцівки щурів на моделі ад'ювантного артриту за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії, мм³ (n=7)

№ з/п	Умови досліджу Назва суглобу	I група	II група	III група	IV група
		Інтактні щури	Ад'ювантний артрит без лікування (контроль)	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш)	Ад'ювантний артрит + Ібупрофен (218 мг/кг, в/ш) + Вінборон (11 мг/кг, в/ш)
1	Перший заплесно-плесновий суглоб (art. tarsometatarsae I), M±m	5,26±0,57	12,77±1,04	10,09±1,11	8,46±0,79
			p ₁ <0,001 (+142,6 %)	p ₁ <0,005	p ₁ <0,05
				p ₂ >0,05 (-21,0 %)	p ₂ <0,05 (-33,8 %)
2	П'ятий заплесно-плесновий суглоб (art. tarsometatarsae V), M±m	5,20±1,01	13,63±1,80	10,22±1,49	8,48±0,64
			p ₁ <0,01 (+162,0 %)	p ₁ <0,05	p ₁ <0,05
				p ₂ >0,05 (-25,0 %)	p ₂ >0,05 (-37,8 %)
3	Перший плесно-фаланговий суглоб (art. metatarsophalangeae I), Me [LQ; UQ]	3,00 [2,83; 3,92]	6,92 [5,83; 7,38]	6,23 [5,81; 6,73]	3,86 [2,92; 4,45]
			p ₁ <0,005 (+130,6 %)	p ₁ <0,05	p ₁ >0,05
				p ₂ >0,05 (-10,0 %)	p ₂ >0,05 (-44,3 %)
4	Другий плесно-фаланговий суглоб (art. metatarsophalangeae II), Me [LQ; UQ]	5,38 [4,71; 5,81]	9,12 [7,78; 9,96]	5,89 [4,82; 8,64]	5,38 [4,83; 6,10]
			p ₁ <0,005 (+69,4 %)	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05
				p ₂ >0,05 (-35,5 %)	p ₂ >0,05 (-41,0 %)
5	Третій плесно-фаланговий суглоб (art. metatarsophalangeae III), Me [LQ; UQ]	4,22 [3,64; 5,61]	8,74 [6,60; 9,94]	5,65 [4,77; 5,78]	4,42 [3,86; 4,71]
			p ₁ <0,05 (+107,1 %)	p ₁ >0,05	p ₁ >0,05
				p ₂ <0,05 (-35,3 %)	p ₂ >0,05 (-49,4 %)
				p ₃ >0,05	

Продовження таблиці 2

6	Четвертий плесно-фаланговий суглоб (art. metatarsophalangeae IV), Me [LQ; UQ]	4,83 [4,64; 5,22]	8,36 [6,72; 9,14]	5,02 [4,45; 8,76]	4,99 [4,43; 6,13]
			$p_1 < 0,05$ (+73,0 %)	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
				$p_2 > 0,05$ (-39,9 %)	$p_2 > 0,05$ (-40,3 %)
				$p_3 > 0,05$	
7	П'ятий плесно-фаланговий суглоб (art. metatarsophalangeae V), M±m	3,51±0,38	8,20±0,57	4,44±0,56	4,05±0,47
			$p_1 < 0,001$ (+133,5 %)	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
				$p_2 < 0,001$ (-45,8 %)	$p_2 < 0,001$ (-50,6 %)
				$p_3 > 0,05$	
8	Проксимальний міжфаланговий суглоб першого пальця стопи (art. interphalangeae proximalis I), M±m	1,96±0,21	2,88±0,53	1,93±0,22	1,69±0,24
			$p_1 > 0,05$ (+46,4 %)	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
				$p_2 > 0,05$ (-33,0 %)	$p_2 > 0,05$ (-41,1 %)
				$p_3 > 0,05$	
9	Проксимальний міжфаланговий суглоб другого пальця стопи (art. interphalangeae proximalis II), M±m	2,35±0,19	3,04±0,50	2,86±0,28	2,62±0,39
			$p_1 > 0,05$ (+29,5 %)	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
				$p_2 > 0,05$ (-6,1 %)	$p_2 > 0,05$ (-13,9 %)
				$p_3 > 0,05$	
10	Проксимальний міжфаланговий суглоб третього пальця стопи (art. interphalangeae proximalis III), M±m	2,09±0,12	3,30±0,39	2,49±0,25	2,27±0,42
			$p_1 < 0,05$ (+58,1 %)	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
				$p_2 > 0,05$ (-24,6 %)	$p_2 > 0,05$ (-31,1 %)
				$p_3 > 0,05$	
11	Проксимальний міжфаланговий суглоб четвертого пальця стопи (art. interphalangeae proximalis IV), M±m	1,98±0,09	3,13±0,29	3,04±0,55	2,45±0,37
			$p_1 < 0,005$ (+51,5 %)	$p_1 > 0,05$	$p_1 > 0,05$
				$p_2 > 0,05$ (-18,3 %)	$p_2 > 0,05$ (-33,7 %)
				$p_3 > 0,05$	
12	Проксимальний міжфаланговий суглоб п'ятого пальця стопи (art. interphalangeae proximalis V), M±m	1,46±0,22	2,50±0,12	2,17±0,24	1,92±0,34
			$p_1 < 0,005$ (+77,8 %)	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$
				$p_2 > 0,05$ (-17,6 %)	$p_2 > 0,05$ (-25,6 %)
				$p_3 > 0,05$	

Примітка, p_1 - рівень статистичної значущості відносно інтактних тварин;
 p_2 - рівень статистичної значущості відносно контрольних тварин;
 p_3 - рівень статистичної значущості відносно групи монотерапії ібупрофеном.

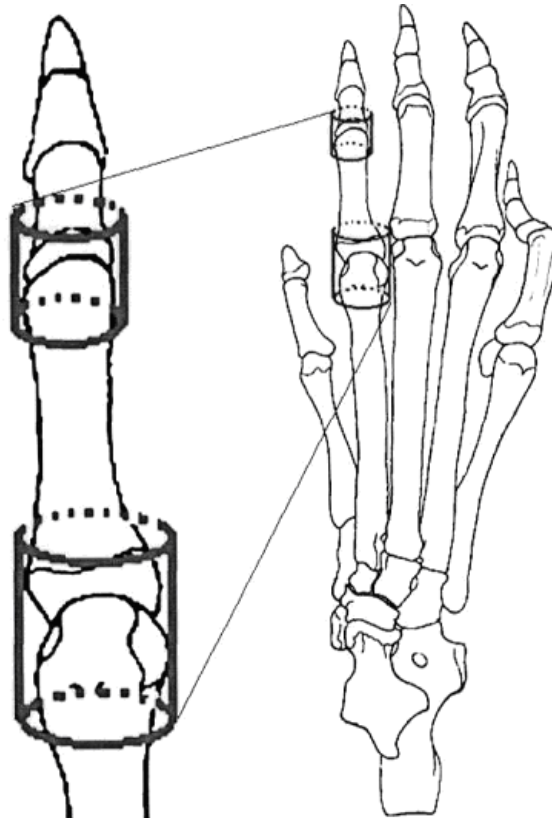
Монотерапія АА у щурів ібупрофеном з 14 по 28 добу експерименту призвела до зменшення інтенсивності запального процесу. На це вказувало статистично вірогідне зменшення об'єму суглобів задніх кінцівок в середньому на 26,0 % відносно показників нелікованих тварин. Привертає увагу, що в плесно-фалангових суглобах (за виключенням статистично недостовірних ($p > 0,05$) показників I плесно-фалангового суглобу) найвиразніше зменшення об'єму суглобів було відмічено в суглобах, які характеризувались найсильнішою запальною реакцією у тварин контрольної групи. Так об'єм V плесно-фалангового суглобу статистично вірогідно ($p < 0,001$) був меншим на 45,8 % порівняно з об'ємом аналогічного суглобу у нелікованих тварин. Аналогічну спрямованість протизапальної активності за даними КПКТ було відмічено і в міжфалангових суглобах. Так суглоби з найвиразнішим збільшенням об'єму у тварин контрольної групи характеризувались найбільшою прихильністю до фармакотерапії ібупрофеном, на що вказувала виразна інволюція спричинених розвитком АА змін в досліджуваних суглобах, і навпаки (див. табл. 1).

На тлі комбінованого застосування ібупрофену та вінборону нами було відмічено найбільший регрес запального процесу. На це вказувало зменшення об'єму суглобів на тлі

комбінованого лікування щурів з АА в середньому на 33,8 % відносно показників тварин контрольної групи.

5 Нами встановлено, що у тварин, які отримували ібупрофен та вінборон відмічалась аналогічна тропність зазначених лікарських засобів до суглобів з найбільшим приростом об'єму (V плесно-фаланговий та проксимальний міжфаланговий суглоб III пальця стопи).

10 Аналіз результатів конусно-променевої комп'ютерної томографії та цифрової рентгенографії показав, що комбіноване застосування ібупрофену та вінборону супроводжувалось більш виразною протизапальною дією в порівнянні з монотерапією ібупрофеном ад'ювантного артриту у щурів. На це вказувало зменшення об'єму суглобів задніх кінцівок в середньому на 33,8 % відносно показників контрольних тварин та практично повне відновлення ширини суглобових щілин досліджуваних суглобів на моделі АА у щурів.



Оцінка об'єму дрібних суглобів за допомогою геометричного моделювання на прикладі II плесно-фалангового та проксимального міжфалангового суглобів другого пальця задньої правої кінцівки щура.

15

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки протизапальної активності фармакологічних речовин за величиною об'єму дрібних суглобів задніх кінцівок у щурів на моделі ревматоїдного артриту, який **відрізняється** тим, що за допомогою конусно-променевої комп'ютерної томографії визначають лінійні розміри дрібних суглобів задніх кінцівок та розраховують їх об'єм за формулою $V = \pi \times R^2 \times h$, де V - об'єм суглобу, π - математична константа, R - половина ширини суглобу, h - висота суглобу у сагітальній площині.

20

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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