



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **64500** (13) **U**
(51) МПК (2011.01)
G09B 23/00
A61B 10/00
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

1

(21) u201104445
(22) 11.04.2011
(24) 10.11.2011
(46) 10.11.2011, Бюл.№ 21, 2011 р.
(72) КОЦЮМБАС ІГОР ЯРОСЛАВОВИЧ, ЗУБАЧИК
ВОЛОДИМИР МИХАЙЛОВИЧ, МІНЬКО ЛІДІЯ ЮРІ-
ЇВНА, ПАТЕРЕГА ІГОР ПЕТРОВИЧ
(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ КОНТ-
РОЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПА-
РАТІВ ТА КОРМОВИХ ДОБАВОК

2

(57) Спосіб інтраопераційної ідентифікації та візуалізації прищитоподібних залоз в експериментальних тварин, що включає введення контраст-агента, який **відрізняється** тим, що експериментальним тваринам (щуром) за 2 год. перед хірургічним втручанням у мінімально-ефективній дозі 300 мг/кг внутрішньочеревно вводять як флуоресцентний контраст-агент 3 % розчин 5-амінолевулінової кислоти і через 2-4 години спостерігають фотодетекцію флуоресцентного контраст-агента під час паратиреоїдектомії.

Корисна модель належить до ветеринарної та гуманітарної медицини, зокрема, до анатомії, експериментальної ендокринології та хірургії, а саме до способів визначення величини, форми, розташування і взаєморозташування анатомічних органів з прилеглими тканинами.

В експериментальній медицині для моделювання патологічних процесів та вивчення механізмів дії лікарських засобів, також у практичній хірургії важливе значення має ідентифікація та візуалізація анатомічних органів та тканин.

Відомий спосіб візуалізації тканин ґрунтується на використанні під час операційного втручання барвників, зокрема 5 % розчину трипанового синього, що дає можливість за інтенсивнішим забарвленням тканини провести її ідентифікацію та розтин [1].

Відомий спосіб (аналог) інтраопераційної візуалізації та ідентифікації прищитоподібних залоз, за яким використовують 1 % метиленовий синій, і за зміною кольору структур органів визначають їх приналежність [2].

Недоліками цього способу є те, що барвник зафарбовує великі площі, практично всі тканини, без чіткого окреслення структур органу або тканин, не завжди змінює колір, оскільки для цього повинен бути різний тканинний метаболізм (напр., при наявності запалення і при здорових тканинах). При надто малих розмірах органу, який визначається, цей спосіб малоефективний, тому що провести

інтраопераційну ідентифікацію та візуалізацію прищитоподібних залоз, наприклад, у щурів, неможливо, оскільки розміри прищитоподібних залоз мають дуже малі розміри (<1 мм у діаметрі) і їх не можна візуалізувати в умовах звичайного освітлення.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити новий спосіб інтраопераційної ідентифікації та візуалізації прищитоподібних залоз в експериментальних тварин, який дозволив би ідентифікувати та віалізувати прищитоподібні залози, які важко візуалізувати відомими способами через надто малі розміри при звичайному освітленні.

Поставлена задача, який полягає в ідентифікації та візуалізації прищитоподібних залоз в експериментальних тварин, вирішується тим, що експериментальним тваринам (щуром) за 2 год. перед операційним втручанням внутрішньочеревно вводять флуоресцентний контраст-агент, 3 % розчин 5-амінолевулінової кислоти, у мінімально-ефективній дозі (300 мг/кг маси тіла) і спостерігають фотодетекцію флуоресцентного контраст-агента під час паратиреоїдектомії.

Відомий фотосенсибілізуючий препарат другого покоління - 5-амінолевулінова кислота (5-АЛК), яка сама по собі не є фотосенсибілізатором, але, приймаючи участь у біосинтезі гема, вона індукуює синтез протопорфірина IX, який має фотосенсибілізуючі властивості. Фоточутлива молекула протопорфірина IX акумулюється протягом 1,5-2 год. у

(13) **U**
(11) **64500**
(19) **UA**

прищитоподібних залозах, що дозволяє при фотодетекції визначити їх величину, форму, розташування [3].

Препарат 5-амінолевулінова кислота (5-АЛК) - відомий препарат, який широко застосовується у медицині, зокрема, у флуоресцентній діагностиці і фотодинамічній терапії.

Прищитоподібні залози - периферійні органи ендокринної системи, вони є гіперметаболічні, порівняно з оточуючими їх тканинами, і тому можуть виявляти підвищену флуоресцентність, що дає можливість використати цю властивість для визначення їх величини, форми, розташування і анатомічного взаєморозташування з прилеглими тканинами за допомогою препарату 5-АЛК.

При проведенні патентно-інформаційного пошуку заявником не знайдено технічного рішення інтраопераційної ідентифікації та візуалізації прищитоподібних залоз в експериментальних тварин, яке б мало спільні суттєві ознаки із заявленим рішенням.

Відомі способи візуалізації тканин під час операційного втручання ґрунтуються на використанні барвників (5 % розчин трипанового синього та 1 % метиленовий синій), коли за інтенсивністю забарвлення тканин або за зміною кольору структур органів визначають їх приналежність.

Новий спосіб інтраопераційної ідентифікації та візуалізації прищитоподібних залоз, який заявляється, передбачає візуалізацію органів малих розмірів із застосуванням фотосенсибілізуючого препарату другого покоління - 5-амінолевулінової кислоти (5-АЛК) та підвищену флуоресцентність прищитоподібних залоз. Застосування цього способу дає можливість визначити величину, форму, розташування і анатомічне взаєморозташування з прилеглими тканинами прищитовидних залоз, що має важливе значення в експериментальній медицині для моделювання патологічних процесів, вивчення дії лікарських засобів тощо.

Перелік фігур креслення.

Фігура 1

Спосіб інтраопераційної ідентифікації та візуалізації прищитоподібних залоз, який заявляється, ілюструється фігурою 1, де зображена флуоресценція прищитовидних залоз щура, які були ідентифіковані і видалені після застосування препарату 5-АЛК. Під мікроскопом у полі голубого світла з використанням світофільтра видно флуоресцентне світіння видалених прищитовидних залоз.

Фігура 2

На фігурі 2 подана діаграма визначення оптимальної дози препарату 5-АЛК і тривалості його дії для прищитоподібної флуоресценції. За результатами експериментальних досліджень, які проводилися на 36 дослідних щурах, були визначені мінімально-ефективна доза флуоресцентного контраст-агента (препарат 5-АЛК), яка складає 300 мг/кг і тривалість його дії, час, протягом якого можна віалізувати прищитовидні залози за допомогою їх флуоресцентного світіння. Дія препарату 5-АЛК настає через 2 год. після внутрішньочеревно-го введення і триває більше 4-х год.

Реалізація заявленої корисної моделі здійснюється таким чином. Експериментальним тваринам

(щурам) за 2 год. перед операційним втручанням внутрішньочеревно вводять флуоресцентний контраст-агент, 3 % розчин 5-амінолевулінової кислоти, у мінімально-ефективній дозі (300 мг/кг маси тіла) і через 2-4 години спостерігають фотодетекцію флуоресцентного контраст-агента під час паратиреоїдектомії. Безпосередньо перед введенням препарат 5-АЛК розводять 0,9 % ізотонічним розчином натрію хлориду до 3 % концентрації.

Приклади конкретного використання корисної моделі.

Для визначення оптимальної дози препарату 5-АЛК і тривалості його дії для прищитоподібної флуоресценції проводили експериментальні дослідження на 36 щурах.

Експериментальні тварини були поділені на 6 груп (по 6 тварин). Препарат безпосередньо перед введенням розводили 0,9 % ізотонічним розчином натрію хлориду до 3 % концентрації. Для визначення оптимальної дози препарату 5-АЛК кожній групі щурів (по 6 тварин) вводили внутрішньочеревинно різні дози препарату: 100, 200, 300, 400, 500 і 700 мг/кг. Препарат вводили за 2 год. перед операцією і проводили дослідження флуоресценції через 1, 2 та 4 год. (по дві тварини з кожної дослідної групи).

Тваринам під ефірним наркозом проводили розтин шкіри у передній ділянці шиї довжиною 2-3 см. Після цього тупим шляхом під звичайним світлом розсували м'язи, щоб мати прямий доступ до задньо-латеральної поверхні щитоподібної залози, де розміщені прищитоподібні залози. У тварин висікали мічені флуоресцентним агентом 5-АЛК прищитоподібні залози, а за відсутності такого світіння залоз продовжували препарування до адекватного їх розташування, виключаючи топографічну нетиповість і отримання „фальшивих” прищитоподібних тканин. Після паратиреоїдектомії розтин зашивали хірургічним шовком, а операційне поле обробляли 3 % спиртовим розчином йоду. Результати досліджень наведені на діаграмі (Фігура 1).

При застосуванні флуоресцентного препарату 5-АЛК у дозах 300 мг/ кг маси тіла і вищих (400, 500, 700 мг/кг) прищитоподібні залози експонували достатню флуоресценцію для розрізнення їх на тлі щитоподібної залози. У голубому світленні люмінація спостерігалася у 23 із 24 випадків. При дозах препарату 5-АЛК у 100 та 200 мг/кг (<300 мг/кг) флуоресценція прищитоподібних залоз спостерігалася лише в 1 тварини із 12.

Яскравість флуоресценції корелювала з дозою препарату 5-АЛК і тривалістю його дії після застосування. Так, через 1 год. у всіх тварин спостерігали світіння лише за умови введення дози 400 мг/кг і вище, через 2 год. - 300 мг/кг і вище. При проведенні досліджень тваринам, яким вводили препарат 5-АЛК у дозі 100 мг/кг, не проводили фотодетекцію через 4 год., і лише одній тварині проводили фотодетекцію при дозі препарату 200 мг/кг через 2 год.

Отже, внутрішньочеревинне введення препарату 5-АЛК щурам за 2 год. перед хірургічним втручанням у мінімально-ефективній дозі 300-400

мг/кг було оптимальним для інтраопераційної ідентифікації та візуалізації прищитоподібних залоз.

Література:

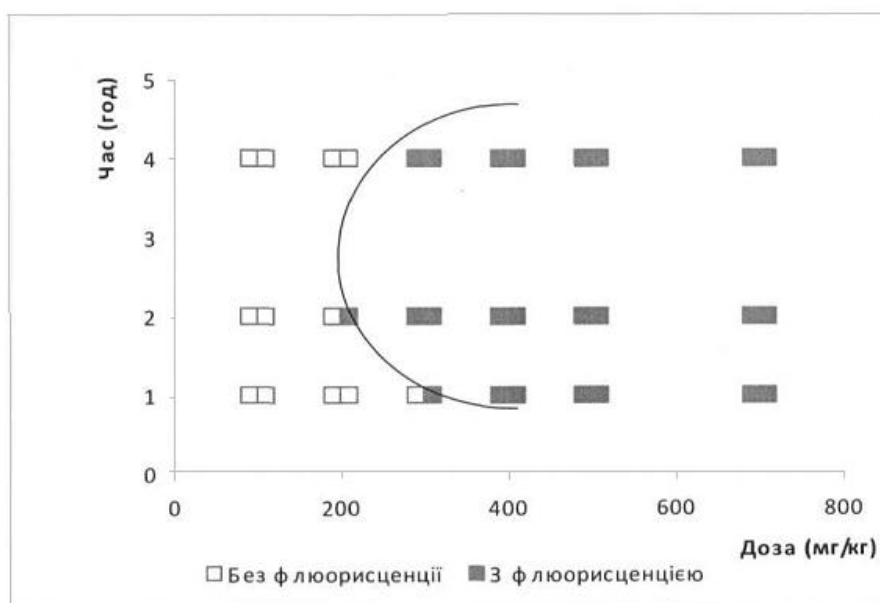
1. Деклараційний патент України на винахід № 44519 А.

2. Деклараційний патент України на винахід № 64394 А.

3. Skin. Therapy Lett. - 2001. - Vol.6. - P. 1-5.



Фіг. 1



Фіг. 2