



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104048** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61B 17/322 (2006.01)
A61B 17/00
G01N 27/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 06609	(72) Винахідник(и): Бойко Валерій Володимирович (UA), Козін Юрій Іванович (UA), Кравцов Олексій Віталійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.07.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.01.2016	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ ІМ. В.Т. ЗАЙЦЕВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ", в'їзд Балакірева, 1, м. Харків-103, 61103 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2016, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ БІОАКТИВАЦІЇ ЛІОФІЛІЗОВАНИХ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТІВ

(57) Реферат:

Спосіб біоактивації ліофілізованих ксенотрансплантатів включає зволоження ліофілізованих ксенотрансплантатів активованим фізіологічним розчином на підготовчому етапі до трансплантації, причому зволоження ксенотрансплантатів виконують композицією димексиду та ліпіну на озонованому фізіологічному розчині у співвідношенні 1:100, при цьому активацію фізіологічного розчину проводять прямим барботажем озono-кисневою сумішшю, а на посттрансплантаційному етапі ксенотрансплантати покривають серветками, просоченими маслом "Озонід" та розчином діоксизолю, і зрошують зазначеною композицією щоденно впродовж 10-12 діб.

UA 104048 U

Корисна модель стосується медицини, а саме клінічної та експериментальної трансплантології, і може бути використана в комбустіології для активації регенераторних процесів в опіковій постнекротомній рані.

Відомий спосіб підготовки ліофілізованих ксенотрансплантатів до використання у комбустіології (див. Бігуняк В.В. та співавтори "Використання ліофілізованих ксенодермотрансплантатів у комбустіології (методичні рекомендації)". - Тернопіль. - 2003. - С. 9-19). Він включає зволоження ліофілізованих ксенотрансплантатів фізіологічним розчином на підготовчому етапі до трансплантації. При цьому до фізіологічного розчину, в якому зволожують трансплантат, додають антибіотики гентаміцин (80 мг) або цефамізін (1,0 г) на 100 мл фізіологічного розчину. Вибір антибіотика виконують в залежності від результатів бактеріологічного дослідження та чутливості мікрофлори.

Недоліком даного способу є недостатньо ефективне приживлення трансплантованих клаптів, обумовлене недостатньою активністю метаболічних процесів в клітинах ліофілізованих ксенотрансплантатів. Також досить висока імовірність інфікування рани після трансплантації, оскільки дія антибіотику закінчується в найближчі 6-12 годин. Також ліофілізовані ксенотрансплантати в посттрансплантаційному періоді виконують лише роль механічного покриття.

Найбільш близьким до корисної моделі є спосіб біоактивації ліофілізованих ксенотрансплантатів за пат. №62943 (UA, A61L 2/10, A61B 17/322, заявл. 27.04.1999, опубл. 15.01.2004, Спосіб передопераційної підготовки консервованих ксенодермотрансплантатів та пристрій для його здійснення). Він включає зволоження ліофілізованих ксенотрансплантатів активованим фізіологічним розчином на підготовчому етапі до трансплантації. Активацію фізіологічного розчину здійснюють шляхом ультрафіолетового (УФ) опромінення контактної поверхні трансплантату (глибокого шару ксеношкіри) випромінюванням з довжиною хвилі $\lambda=254$ нм, отримуючи озонований фізіологічний розчин. При цьому зволоження ксенотрансплантату проводять по чергові з його активацією, занурюючи трансплантат в фізіологічний розчин, а потім короткочасно опромінюючи його УФ випромінюванням.

На відміну від способу-аналогу описаний спосіб покращує (активує) метаболічні процеси в клітинах поверхневих шарів ксенотрансплантатів, які контактують з тканинами після опікової рани. За думкою авторів, багаторазове короткочасне опромінення зволоженого ксенотрансплантату УФ мобілізує та прискорює внутрішньоклітинні метаболічні процеси за рахунок утворення активних алоформ кисню (атомарний та синглетний кисень, а також озон). При цьому за рахунок прямого оксидного впливу на патогенні мікроорганізми спостерігається виражений бактерицидний ефект. Тобто спосіб дозволяє підвищити ефективність приживлення трансплантованих клаптів до тканин організму. Але короткочасність УФ впливу призводить лише до поверхневого ефекту, при тому до активації лише однієї поверхні, а саме тієї, яка повернена до джерела опромінення. Крім того, при цьому можлива травматизація клаптів при вході та виході із рідинного середовища. До того ж, первинно активовані трансплантати не підтримують в активному стані після їх накладення на постопікову поверхню, що призводить до зниження і поступового зникнення ефекту активації впродовж 24-36 годин, тобто знижується їх вплив на регенераторну спроможність підлеглих тканин та бактерицидну активність. А значить активація метаболічно-захисних властивостей клітин ліофілізованих ксенотрансплантатів має короткочасний ефект. Спосіб не є достатньо ефективним.

В основу корисної моделі поставлена задача створення ефективного способу біоактивації ліофілізованих ксенотрансплантатів, який дозволяє не тільки активувати метаболічні процеси у всьому об'ємі клітин трансплантату, але і підтримувати ці процеси на весь час утворення під трансплантатом грануляційно-епітелізаційних тканин в післяопіковій рані.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі біоактивації ліофілізованих ксенотрансплантатів, який включає зволоження ліофілізованих ксенотрансплантатів активованим фізіологічним розчином на підготовчому етапі до трансплантації, згідно з корисною моделлю, зволоження ксенотрансплантатів виконують композицією димексиду та ліпшу на озонованому фізіологічному розчині у співвідношенні 1:100. Активацію фізіологічного розчину проводять прямим барботажем озono-кисневою сумішшю, а на посттрансплантаційному етапі ксенотрансплантати покривають серветками просоченими маслом "Озонід" та розчином діоксизолу і зрошують зазначеною композицією щоденно впродовж 10-12 діб.

Доцільно активацію фізіологічного розчину доводити барботажем до концентрації розчиненого озону $4,0 \pm 0,4$ мкг/мл, а розчинення ліпіну проводити озонованим фізіологічним розчином в співвідношенні 15-20 мл розчину на 100 мг ліофілізованого фосфатидилхоліну (ліпіну) та емульгувати суміш шляхом збовтування впродовж 3-5 хвилин.

Також доцільно масло "Озонід" виготовляти із суміші олій холодного віджимання соняшнику та розторопші у співвідношенні 2:1 шляхом їх барботажу впродовж 45 ± 3 хвилин озono-кисневою сумішшю з концентрацією озону 40 мг/л.

Зволоження ксенотрансплантатів ліпіном, що розчинений в озонованому фізіологічному розчині (ОФР), дозволяє отримати максимальний антигіпоксичний та метаболічний ефекти. Це відбувається тому, що ліпін, який є компонентом клітинних мембран, вбудовується в них і покращує їх стійкість до зовнішнього впливу (токсичних продуктів з опікової рани). А проникаючи всередину клітин, він підсилює метаболічні процеси в них і внутрішньоклітинні енергетичні обмінні процеси. Більше того, оскільки він озонований, він додатково за рахунок суміші ненасичених карбонових кислот підсилює ці процеси і підвищує стійкість тканин. Ефектом застосування озонованого ліпіну є підвищення швидкості кисневої тканинної дифузії озонідів та пероксидів, що приймають участь в відбудові клітинних мембран, зменшенні перекисного окиснення ліпідів в тканинах та підвищенні активності антиоксидантних систем. При цьому ліквідується тканинна та ендотеліальна гіпоксія, покращується тканинна мікроциркуляція та реологія крові. Озонований ліпін можливо виготовляти заздалегідь і зберігати в активному стані в темному прохолодному місці (холодильник) до місяця.

Використання ліпіну разом з димексидом дозволяє підвищувати дифузію композиції всередину тканин, а також пригнічувати зростання всіх аеробних, факультативно анаеробних та полірезистентних бактеріальних штамів. Крім того, димексид забезпечує місцеву анестезуючу дію. Вибране співвідношення димексиду та озонованого ліпіну дозволяє досягти максимального позитивного ефекту від димексиду, виключаючи його місцевопідразнюючу дію.

Проведення активації фізіологічного розчину прямим барботажем озono-кисневою сумішшю дозволяє отримати наперед задану концентрацію розчиненого озону в максимально терапевтично допустимих дозах. Таким чином забезпечується найбільший ефект озонованого ліпіну.

Покривання на посттрансплантаційному етапі ксенотрансплантату серветками просоченими маслом "Озонід" та розчином діоксизолу і наступне їх зрошення зазначеною композицією дозволяє досягти комбінованого фармакологічного впливу на підлеглі тканини, який включає протизапальну, протигіпоксичну, імуномодулюючу, антиалергічну та дезінтоксикаційну дію.

Діоксизоль, який є 0,2 %-им розчином діоксидину та 6 %-им розчином лідокаїну хлориду, підсилює протизапальну, антимікробну дію, стимулюючи клітинні фактори природної резистентності, одночасно покращуючи енергетичний метаболізм в зонах ураження. Сумарним ефектом всіх перелічених ознак є тривале підтримання клітинних компонентів ліофілізованих ксенотрансплантатів у стані біоактивації.

Тривалість процедур (10-12 діб) обумовлена тривалістю процесу утворення грануляційної та епітеліальної тканин в після опікової рани.

Склад та спосіб виготовлення масла "Озонід" обумовлені, по-перше, тим, що олія розторопші є ефективним засобом в комплексному лікуванні ран, хімічних та термічних опіків, пролежнів, трофічних виразок та екземи. Вона не викликає печіння, не склеює тканину пов'язки з раною, сприяє насиченню шкіри киснем, її загоєнню без утворення грубого рубця. Зазначена олія є антиоксидантом, детоксикантом, імуномодулятором та має противірусну і протиінфекційну дію, вона здатна оновлювати клітини, відновлювати природний процес регенерації клітин. По-друге, соняшникова олія включає в своєму складі 7 жирних кислот, а також найбільший вміст альфа-токоферолу (сильного антиоксиданту) у порівнянні з іншими оліями, а також є досить дешевою і доступною, добре змішується з іншими оліями. За власними дослідженнями авторів, оптимальною для регенераторно-епітелізаційних процесів є співвідношення зазначених олій 1:2. При цьому також досягається оптимальне співвідношення між ціною і властивостями суміші. Режими отримання масла "Озонід" вибрані із міркувань активації всіх складових без супутнього розкладення.

Заявнику невідомі приклади використання озонованого ліпіну для активації клітин у всіх шарах трансплантату, використання масла "Озонід" у суміші з діоксизолем для підтримки активності внутрішньотканинних метаболічних процесів і профілактики ускладнень а також оптимальне співвідношення олій для виготовлення масла "Озонід", спрямованого на лікування опікових ран.

Докладний опис способу наведений на прикладі його конкретного виконання в клініці.

Клінічний приклад

Хвора Б., 38 років, була госпіталізована в Харківський обласний опіковий центр з опіками шкіри живота II-III А, Б ступеню, площею опіків 20 %. Після туалету опікової рани і дермабразії здійснено закриття клаптями консервованої тканини (ксенотрансплантатами), попередньо обробленими запропонованим способом, а саме: ксенотрансплантати замочені на 10-15 хвилин

в закритому скляному посуді в виготовленій ex tempore суміші з 1 %-го розчину димексиду та ліпіну на озонованому фізіологічному розчині з концентрацією розчиненого озону $4,0 \pm 0,4$ мкг/мл за формулою. Після цього на ксенотрансплантати накладені пов'язки, які просочені маслом "Озонід" і розчином діоксизолу. Масло, яке було виготовлено заздалегідь із суміші олій

5 холодного віджимання соняшнику та розторопші у співвідношенні 2:1, було активоване шляхом барботажу впродовж 45 ± 3 хвилин озоно-кисневою сумішшю з концентрацією озону 40 мг/л. Надалі впродовж 11 діб зазначеною композицією, яка зберігалася у холодильнику, щоденно зрошували пов'язки, і до 12 дня клапті ксенотрансплантатів відшарувалися, оголивши знов утворений епітеліальний покрив. Хвора виписана на 14 добу у задовільному стані. Зазвичай при

10 такому виді та об'ємі опікового ураження термін перебування хворих в клініці складає 27-29 днів.

Таким чином, при виконанні способу за корисною моделлю досягається не тільки активація метаболічних процесів у всьому об'ємі клітин трансплантату до його накладення на опікову поверхню, але і здійснюється підтримка цих процесів на весь час утворення під трансплантатом

15 грануляційно-епітеліальних тканин в післяопіковій рані. Як наслідок, рана швидко загоюється і виключається розвиток інфекційно-запальних ускладнень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 1. Спосіб біоактивації ліофілізованих ксенотрансплантатів, який включає зволоження ліофілізованих ксенотрансплантатів активованим фізіологічним розчином на підготовчому етапі до трансплантації, який **відрізняється** тим, що зволоження ксенотрансплантатів виконують композицією димексиду та ліпіну на озонованому фізіологічному розчині у співвідношенні 1:100, при цьому активацію фізіологічного розчину проводять прямим барботажем озоно-кисневою

25 сумішшю, а на посттрансплантаційному етапі ксенотрансплантати покривають серветками, просоченими маслом "Озонід" та розчином діоксизолу, і зрошують зазначеною композицією щоденно впродовж 10-12 діб.

2. Спосіб біоактивації ліофілізованих ксенотрансплантатів за п. 1, який **відрізняється** тим, що активацію фізіологічного розчину доводять барботажем до концентрації розчиненого озону

30 $4,0 \pm 0,4$ мкг/мл, а розчинення ліпіну проводять озонованим фізіологічним розчином в співвідношенні 15-20 мл розчину на 100 мг ліофілізованого фосфатидилхоліну (ліпіну) та емульгують суміш шляхом збовтування впродовж 3-5 хвилин.

3. Спосіб біоактивації ліофілізованих ксенотрансплантатів за п.1, який **відрізняється** тим, що масло "Озонід" виготовляють із суміші олій холодного віджимання соняшнику та розторопші у

35 співвідношенні 2:1 шляхом їх барботажу впродовж 45 ± 3 хвилин озоно-кисневою сумішшю з концентрацією озону 40 мг/л.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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