



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116072** (13) **C2**
(51) МПК

A61L 15/44 (2006.01)

A61K 35/12 (2015.01)

A61K 35/76 (2015.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 00872**

(22) Дата подання заявки: **31.01.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.01.2018**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **28.08.2017, Бюл.№ 16**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.01.2018, Бюл.№ 2**

(72) Винахідник(и):

**Висеканцев Ігор Павлович (UA),
Марценюк Валентина Пилипівна (UA),
Буряк Ірина Алімівна (UA),
Абрафікова Лілія Геннадіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І
КРІОМЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
НАУК УКРАЇНИ,
вул. Переяславська, 23, м. Харків, 61016 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
RU 2245723 C1, 10.02.2005

Carter M.J. Use of platelet rich plasma gel on wound
healing: a systematic review and meta-analysis / M.
J. Carter, C.P. Flylling, L. K. Parnell // ePlasty. –
2011. – Vol. 11. – P. 382-410

Абрафікова Л. Г. Влияние нативных и
криоконсервированных аллофибробластов на
процессы регенерации кожных язв у крыс /Л. Г.
Абрафікова, Т. Ф. Петренко, И. П. Высеканцев, В.
И. Грищенко // Запорожский медицинский журнал.
– 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 5-8

Dong-Youn Lee A new dermal equivalent: the use of
dermal fibroblast culture alone without exogenous
materials / Dong-Youn Lee, Joo-Heung Lee, Jun-Mo
Yang // Journal of dermatological Science. – 2006. –
Vol. 43. – P. 95-104

Абрафікова Л. Г. Морфологическая оценка
процесса заживления экспериментальных
кожных язв после внесения
криоконсервированных фибробластов //

Патология. – 2010. – Т. 7. – № 3. – С. 113-115

Абрафікова Л. Г. Влияние нативных и
криоконсервированных аллофибробластов на
процессы регенерации кожных язв у крыс /Л. Г.
Абрафікова, Т. Ф. Петренко, С. В. Коций, Е. И.
Гончарук // Актуальні проблеми сучасної
медицини. – 2009. – Т. 9. – Вип. 4 (28). – С. 11-15

RU 2385744 C1, 10.04.2010

RU 2023424 C1, 13.01.1993

Шаблин Д. В. Современные раневые покрытия в
местном лечении ран различного генеза / Д. В.
Шаблин, С. Г. Павленко, А. А. Евлевский, П. П.
Бондаренко, А. А. Хуранов // Фундаментальные
исследования. – 2013. – № 12 (часть 2). – С. 361-
365

Солошенко В.В. Влияние аллофибробластов на
динамику цитологической картины в ожоговой
ране // Кубанский научный медицинский вестник.
– 2016. – Т. 160. – № 5. – С. 117-121

UA 116072 C2

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАН

(57) Реферат:

Винахід належить до способу лікування ран, який передбачає використання ранового покриття, яке включає гелеві мікрогранули з наповнювачем. Як наповнювач використовують суміш, що включає антибіотик, полівалентний препарат бактеріофагів та імуномодулятор. Гелеві мікрогранули із наповнювачем перед використанням змішують з метилцелюлозним гелем, який містить фібробласти. Мікрогранули змішують з метилцелюлозним гелем з розрахунку 100 ± 10 мікрогранул на 3-5 мл гелю. Концентрація фібробластів в метилцелюлозному гелі складає 5×10^5 - 1×10^6 кл/мл.

Винахід належить до експериментальної медицини і може бути використаний в комплексному лікуванні ран.

Відомий спосіб лікування експериментальних опікових ран у лабораторних тварин за допомогою ранового покриття "Літопласт", яке складається із суміші природного мінерального сорбенту "Ціоліту" із біофільними мікроелементами [1].

Відомий спосіб лікування ран за допомогою PRP гелю (Platelet Rich Plasma Gel) - плазми крові, збагаченої аутологічними тромбоцитами [2].

Відомий спосіб лікування експериментальних ран шляхом нанесення на ранову поверхню фіброblastів, іммобілізованих на колагеновій губці "Геласпон" або у метилцелюлозному гелі [3].

Відомий спосіб лікування ран за допомогою двошарового штучного еквівалента шкіри на основі матриці з бичачого колагену I типу [4].

Відомий спосіб лікування аутологічними трансплантатами [5]. Згідно зі способом, фіброblastи людини культивують протягом 3-х тижнів у ростовому середовищі, яке містить п'ять ростових факторів. Потім на поверхню сформованого клітинного пласту засівають кератиноцити. Трансплантат культивують ще 16 діб, після чого наносять на ранову поверхню.

Загальним недоліком вказаних способів є порушення перебігу ранового процесу, зокрема фази регенерації та фази реорганізації рубця і епітелізації, у разі інфікування ран і розвитку ранової інфекції, що пов'язано з відсутністю у складі ранових покриттів антимікробних препаратів. Внаслідок цього в рані розвиваються гнійно-запальні ускладнення.

Відомий спосіб лікування ран за допомогою гідрогелевого ранового покриття "Гелепран" [6]. До складу покриття входить гель із кремнезолк (гідрозолу оксиду кремнію) з полідоном, пропіленгліколь, антисептик "Мірамістин" та анестетик "Лідокаїн".

Відомий спосіб лікування ран за допомогою біологічно активних гелевих пов'язок "АПОЛЛО-ПАК", "АПОЛЛО-ПАА" [7]. Ці гелеві пов'язки являють собою сітчасту основу із співполімеру акриламідів і акрилової кислоти. На основу нанесено полімерний гідрогель, анестетик "Амілокаїн" та антисептики "Йодовідан" або "Мірамістин".

Загальним недоліком вказаних способів є недостатньо активний перебіг ранового процесу, особливо в фазі регенерації та в фазі реорганізації рубця і епітелізації, що пов'язано із відсутністю в складі ранових покриттів факторів, які стимулюють розвиток грануляційної тканини і формування рубцьової сполучної тканини з наступною епітелізацією рани.

Найбільш близьким до заявленого є спосіб лікування ран з використанням ранового покриття, що являє собою мікрогранули з наповнювачами [8]. Мікрогранули сформовані із гелю (альгінат натрію, желатин, пектин, карагінан, агар-агар, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, сополімер акрилової кислоти і бутіл акрилату). Наповнювачами є гіперосмолярні, антисептичні, антиоксидантні речовини та анестетики. Відповідно до способу, мікрогранули поміщають у рану, яку дреновують і закривають асептичною пов'язкою. Пов'язку і мікрогранули заміняють один раз на добу.

Недоліком цього способу лікування є недостатньо активний процес загоєння ран, особливо в фазах регенерації та реорганізації рубця і епітелізації. Це пов'язано з відсутністю в складі ранових покриттів факторів, які стимулюють розвиток грануляційної тканини і формування рубцьової сполучної тканини з наступною епітелізацією. Регулярна (1 раз на добу) заміна пов'язки та мікрогранул із наповнювачами додатково травмує ранову поверхню, що також негативно впливає на активність процесу загоєння ран.

В основу винаходу поставлена задача створити спосіб лікування, який би забезпечив можливість стимуляції процесу загоєння ран, зокрема в фазах регенерації та реорганізації рубця і епітелізації.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування ран, який передбачає використання ранового покриття, яке включає гелеві мікрогранули з наповнювачем, згідно з винаходом, як наповнювач використовують суміш, що включає антибіотик, полівалентний препарат бактеріофагів та імуномодулятор, а гелеві мікрогранули із наповнювачем перед використанням змішують з метилцелюлозним гелем, який містить фіброblastи. Мікрогранули змішують з метилцелюлозним гелем з розрахунку 100 ± 10 мікрогранул на 3-5 мл гелю. Концентрація фіброblastів в метилцелюлозному гелі складає $5 \times 10^5 - 1 \times 10^6$ кл/мл.

Фіброblastи, які входять до складу ранового покриття, додатково до власних фіброblastів хворого синтезують компоненти міжклітинного матрикса сполучної тканини (білки глікопротеїни - колаген, гіалуронову кислоту, протеоглікани, еластин, фібрин та ін.) та фактори клітинного росту (трансформуючий, епідермальний, основний, тінатин, фактор росту кератиноцитів та ін.), що відіграють значну роль в фазах регенерації та реорганізації рубця і епітелізації.

Імуномодулятор, який входить до складу ранового покриття, прискорює процеси регенерації клітин за рахунок анаболічної та антикатаболічної активності, стимулює клітинні та гуморальні фактори імунітету, чинить протизапальну дію.

5 Антибіотик та бактеріофаги, вірулентні по відношенню до збудників госпітальних інфекцій, дифундують із мікрогранул в ранову поверхню і запобігають розвитку ранової інфекції, яка ускладнює перебіг ранового процесу та уповільнює загоєння ран.

Метилцелюлозний гель, на основі якого готують ранове покриття, захищає поверхню рани від висихання і забезпечує дренаж рани. Завдяки цьому немає потреби в накладанні та зміні пов'язок і мікрогранул з наповнювачами, що виключає додаткову травматизацію ранової 10 поверхні.

Таким чином заявлений спосіб дозволяє активувати процеси загоєння ран за рахунок вказаних вище факторів і прискоротити повне загоєння експериментальних хімічних неінфікованих ран на 3 доби, хімічних інфікованих ран на 5-6 діб, опікових ран - на 7 діб у порівнянні з прототипом. В процесі лікування за заявленим способом терміни перебігу фаз 15 регенерації та реорганізації рубця і епітелізації в експериментальних хімічних ранах скорочуються на 5 діб, в опікових ранах - на 7 діб.

Спосіб здійснюють таким чином.

Із біоптатів шкіри стандартним методом культивування отримують фібробласти. В разі 20 необхідності фібробласти можна зберігати в криоконсервованому стані. Виготовляють і стерилізують метилцелюлозний гель та вносять в нього фібробласти. Концентрація фібробластів в метилцелюлозному гелі становить 5×10^5 - 5×10^6 кл/мл.

Окремо виготовляють гелеві мікрогранули із наповнювачем. Для мікрогранул використовують полімерні гелі за прототипом. Зовнішній шар мікрогранул зміцнений катіонами Ca^{2+} . В якості наповнювача в гелеві мікрогранули вносять суміш, що містить антибіотик, 25 препарат полівалентного бактеріофагу і імуномодулятор. Кожен препарат наповнювача беруть із розрахунку 1 терапевтична доза на 1 мл полімерного гелю. Із 1 мл гелю із наповнювачем отримують 100 ± 10 мікрогранул. Мікрогранули із наповнювачем можна зберігати при температурах від -80 до -196 °C.

30 Перед обробкою ран 100 ± 10 мікрогранул з наповнювачем змішують із 3-5 мл метилцелюлозного гелю з фібробластами. Отримане покриття наносять тонким шаром на поверхню рани.

Спосіб пояснюється прикладами.

Приклад 1.

Фібробласти отримували з біоптатів шкіри щурів стандартним методом культивування [9]. 35 Для отримання фібробластів внутрішню поверхню стегон тварин голили і обробляли 70 % розчином етилового спирту. Ножицями висікали біоптати шкіри розміром 1 см², захоплюючи сосочковий шар дерми. Біоптати поміщали у пеніцилінові флакони з розчином Хенкса із додаванням антибіотика "Канаміцина". Через 2-3 години біоптати подрібнювали на фрагменти площею 1-2 мм. Ці фрагменти поміщали на дно культуральних флаконів дермальною 40 площиною вниз. Флакони витримували протягом 30-40 хв. у CO₂-інкубаторі при температурі 37 °C для адгезії фрагментів до поверхні флаконів. Потім у флакони додавали культуральне середовище (середовище 199 з додатковим вмістом 5 % ембріональної сироватки великої рогатої худоби (ВРХ)). Зразки культивували у CO₂-інкубаторі. Культуральне середовище змінювали кожні 5 діб. Виселення фібробластів із експлантатів відбувалося на 7-11 добу. Ще 45 через 5-7 діб формувалася моношар із фібробластів.

Після формування моношару фібробласти знімали з поверхні культуральних флаконів сумішшю 0,02 % розчину Версена і 0,25 % розчину трипсина.

Клітини осаджували центрифугуванням, відмивали розчином Хенкса і суспендували у середовищі консервування - ембріональній сироватці ВРХ із додаванням 10 % 50 диметилсульфоксида. Клітини у середовищі консервування вносили у криопробірки. Зразки охолоджували до -70 °C зі швидкістю 1 град/хв. і потім занурювали у рідкий азот. Перед обробкою ран криопробірки відігрівали на водяній бані при 37 °C. Фібробласти відмивали від середовища консервування і суспендували у розчині Хенкса до концентрації 10^6 клітин/мл.

Для виготовлення метилцелюлозного гелю готували 3 % розчин метилцелюлози на фізіологічному розчині. Цей розчин витримували протягом 12 годин у холодильнику (4-8 °C) з 55 періодичним перемішуванням та стерилізували в автоклаві (112 °C протягом 15 хв).

Суспензію фібробластів у розчині Хенкса змішували у відношенні 1:1 із 3 % метилцелюлозним гелем і отримували основу для ранового покриття -1,5 % метилцелюлозний гель із фібробластами (5×10^5 клітин/мл).

Для приготування гелевих мікрогранул з наповнювачем в стерильний 1 % гель альгілату натрію вносили антибіотик з широким спектром дії (Ципрофлоксацин), препарат полівалентного бактеріофагу (Секстафаг Піобактеріофаг), який містить лізати бактеріофагів, вірулентних для збудників внутрішньолікарняних інфекцій, і імуномодулятор (Метилурацил-Дарниця) для прискорення загоєння ран. Концентрація кожного компоненту наповнювача - 1 терапевтична доза на 1 мл 1 % гелю альгілату натрію. Гель альгілату натрію з наповнювачем набирали у шприц і крапали у стерильний 0,2М розчин CaCl_2 . Отримані мікрогранули витримували протягом 15-20 хв для зміцнення гелю за рахунок заміщення катіонів Na^+ на катіони Ca^{2+} . Мікрогранули промивали стерильним фізіологічним розчином та підсушували на фільтрувальному папері. Із 1

мл 1 % гелю альгілату натрію із наповнювачем отримували 100 ± 10 мікрогранул.

Дослідження проводили на білих рандомбрендних щурах віком 4 міс. та масою 165-175 г. Запалення шкіри з утворенням ран у тварин викликали шляхом підшкірного введення 0,5 мл 9 % розчину оцтової кислоти [10]. На 7-му добу у тварин формувалися глибокі, обширні рани. Середня площа ран складала $343,3 \pm 6,3$ мм (табл. 2). Сформований дефект захоплював епідерміс, дерму і м'язовий шар.

Всі тварини були розділені на 12 груп: група 1 - загоєння неінфікованих ран без лікування; група 2 - загоєння ран, інфікованих *S. aureus*, без лікування; група 3 - загоєння ран, інфікованих *P. aeruginosa*, без лікування; група 4 - лікування неінфікованих ран за заявленим способом; група 5 - лікування ран, інфікованих *S. aureus*, за заявленим способом; група 6 - лікування ран, інфікованих *P. aeruginosa*, за заявленим способом; група 7-лікування неінфікованих ран за прототипом (варіант 1 - мікрогранули альгілату натрію із наповнювачем: магнію хлоридом, нітазолем, піромекану гідрохлоридом); група 8 - лікування ран, інфікованих *S. aureus*, за прототипом (варіант 1); група 9 - лікування ран, інфікованих *P. aeruginosa* (варіант 1); група 10 - лікування неінфікованих ран за прототипом (варіант 2 - мікрогранули альгілату натрію із наповнювачем: натрію хлоридом, діоксидом, піромекану гідрохлоридом, карназімом); група 11 - лікування ран, інфікованих *S. aureus*, за прототипом (варіант 2); група 12 - лікування ран, інфікованих *P. aeruginosa*, за прототипом (варіант 2). Інфікування ран проводили нанесенням на рани культур *S. aureus* або *P. aeruginosa*. Лікування ран розпочинали через 5 годин після інфікування.

Для лікування ран за заявленим способом до 3 мл метилцелюлозного гелю із фібробластами вносили 100 ± 10 мікрогранул гелю альгілату натрію із наповнювачем. Після перемішування отриману суміш наносили на поверхню ран із розрахунку 0,3-0,5 мл/см.

Для лікування ран за прототипом готували два види мікрогранул (варіант 1, варіант 2).

Через 5 годин після інфікування на рани в групах 4, 5, 6 наносили покриття за заявленим способом. На рани в групах 7, 8, 9 та 10, 11, 12 наносили мікрогранули, відповідно за прототипом (2 варіанти).

Рани в групах 7-12 покривали пов'язками. Пов'язки і мікрогранули замінювали 1 раз на добу.

Тварин утримували окремо, по одній, у спеціальних клітках. На тулуб тварин одягали спеціальний сітчастий еластичний чохол для захисту ранової поверхні та пов'язок.

Площу некрозу ран вимірювали за методом А.Н. Попової [11]. Отримані за цим методом площі сканували і обчислювали за допомогою комп'ютерної програми AxioVision Rel 4.7.

Для дослідження перебігу процесу загоєння проводили забір шкіри з рани та прилеглих тканин. Відбирали зразки для гістологічних досліджень на 7, 14, 21, 25, 30, 35 добу. Зразки фіксували в 10 % нейтральному парафіні і заливали целоїдин-парафіновою сумішшю. Зрізи тканин товщиною 6-8 мкм готували на мікротомі і фарбували гематоксиліном і еозином [12]. Гістологічні зрізи аналізували за допомогою світлового мікроскопа. Ступінь зрілості грануляційної тканини і інтенсивність епітелізації ранової поверхні оцінювали за п'ятибальною шкалою:

0 - ознака відсутня;

1 - слабо виражена ознака;

2 - помірно виражена ознака;

3 - яскраво виражена ознака;

4 - різко виражена ознака.

Результати оцінки перебігу місцевих реакцій ранового процесу приведено в таблицях 1 і 2.

Із таблиці 1 видно, що фаза регенерації ран (дозрівання грануляційної тканини) в неінфікованих ранах без лікування (група 1) завершилися на 30 добу, в інфікованих ранах без лікування (групи 2, 3) - на 35 добу, в неінфікованих ранах, які лікували за заявленим способом (група 4) - на 21 добу, в інфікованих ранах, які лікували за заявленим способом (групи 5,6) - на 25 добу, в неінфікованих ранах, які лікували за прототипом (групи 7,10) - на 25 добу, в інфікованих ранах, які лікували за прототипом (групи 8,9,11,12) - на 30 добу.

Формування епітеліального пласту в фазі реорганізації рубця і епітелізації в неінфікованих ранах без лікування (група 1) було вираженим на 30 добу, в інфікованих ранах без лікування (групи 2,3) - на 35 добу, в неінфікованих ранах, які лікували за заявленим способом (група 4) - на 21 добу, в інфікованих ранах, які лікували за заявленим способом (групи 5,6) - на 25 добу, в неінфікованих ранах, які лікували за прототипом (групи 7,10) - на 25 добу, в інфікованих ранах, які лікували за прототипом (групи 8,9,11,12) - на 30 добу.

Із таблиці 2 видно, що в групі 1 (загоєння неінфікованих ран без лікування) повне загоєння ран із формуванням волокнистого рубця, вкритого потовщеним епітеліальним пластом із чітким диференціюванням шарів та волоссяним покривом відбулося на 30 добу. В групах 2 і 3 тварин (загоєння інфікованих ран без лікування) - після 35 доби. В групах 4 (лікування неінфікованих ран за заявленим способом) та 7, 10 (лікування неінфікованих ран за прототипом) - на 21 та 25 і 30 добу, відповідно.

Лікування експериментальних хімічних ран заявленим способом забезпечує в порівнянні із прототипом зменшення термінів фаз регенерації та реорганізації рубця і епітелізації на 5 діб. У зв'язку з цим терміни повного загоєння неінфікованих ран скорочуються на 3 доби, інфікованих ран на 5-6 діб.

Приклад 2.

Дослідження проводили на білих рандомбредних щурах віком 4 міс. та масою 165-175 г. У тварин викликали експериментальні опікові рани. Для цього використовували мідний аплікатор діаметром 10 мм, який нагрівали до 100 ± 2 °C. У тварин епілювали шерсть і після дачі наркозу до епільованої шкіри прикладали нагрітий аплікатор. Термін експозиції був 60 сек.

Усі тварини були поділені на 12 груп, аналогічно Прикладу 1.

Відкриті опікові рани формувалися у тварин на 3 добу після опіку. В цей день проводили інфікування і розпочинали лікування ран. Місцеве лікування опіків та контроль за перебігом ранового процесу здійснювали так, як і в Прикладі 1.

Результати оцінки перебігу місцевих реакцій ранового процесу приведено в таблицях 3 і 4.

Із таблиці 3 видно, що фаза регенерації ран (дозрівання грануляційної тканини) в неінфікованих ранах без лікування (група 1) завершилися на 28 добу, в інфікованих ранах без лікування (групи 2,3) - на 42 добу, в неінфікованих ранах, які лікували за заявленим способом (група 4) - на 21 добу, в інфікованих ранах, які лікували за заявленим способом (групи 5,6) - на 28 добу, в неінфікованих ранах, які лікували за прототипом (групи 7,10) - на 28 добу, в інфікованих ранах, які лікували за прототипом (групи 8,9,11,12) - на 35 добу.

Формування епітеліального пласту в фазі реорганізації рубця і епітелізації в неінфікованих ранах без лікування (група 1) було вираженим на 35 добу, в інфікованих ранах без лікування (групи 2,3) - на 42 добу, в неінфікованих ранах, які лікували за заявленим способом (група 4) - на 21 добу, в інфікованих ранах, які лікували за заявленим способом (групи 5,6) - на 28 добу, в неінфікованих ранах, які лікували за прототипом (групи 7,10) - на 28 добу, в інфікованих ранах, які лікували за прототипом (групи 8,9,11,12) - на 35 добу.

Із таблиці 4 видно, що в групі 1 (загоєння неінфікованих ран без лікування) повне загоєння ран із формуванням волокнистого рубця, вкритого потовщеним епітеліальним пластом із чітким диференціюванням шарів та волоссяним покривом відбулося на 35 добу. В групах 2 і 3 (загоєння інфікованих ран без лікування) - на 42 добу. В групі 4 (лікування неінфікованих ран за заявленим способом) - на 21 добу, а в групах 7, 10 (лікування неінфікованих ран за прототипом) - на 28 добу. В групах 5,6 (лікування інфікованих ран за заявленим способом) - на 28 добу. В групах 8,9,11,12 (лікування інфікованих ран за прототипом) - на 35 добу.

Лікування експериментальних опікових ран заявленим способом забезпечує в порівнянні із прототипом зменшення термінів фаз регенерації та реорганізації рубця і епітелізації на 7 діб. Терміни повного загоєння ран також скорочуються на 7 діб.

Таблиця 1

Оцінка ступеню зрілості грануляційної тканини і інтенсивності епітелізації ранової поверхні у тварин із експериментальними хімічними ранами

Група тварин	Ознаки	Вираженість показників в балах					
		Строк спостереження, днів					
		7	14	21	25	30	35
1	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,3	3,0	1,0	0,3	0	0
	Зрілість грануляційної тканини	0,8	1,4	2,3	2,7	3,0	3,0
	Формування епітеліального пласту	0	1,0	2,5	2,8	3,0	3,0
2	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,5	3,1	2,0	1,5	1,0	0,2
	Зрілість грануляційної тканини	0,5	1,5	2,0	2,4	2,8	3,0
	Формування епітеліального пласту	0	0,5	1,2	2,0	2,5	3,0
3	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,5	3,2	2,4	1,8	1,1	0,3
	Зрілість грануляційної тканини	0,6	1,5	1,9	2,2	2,7	3,0
	Формування епітеліального пласту	0	0,5	1,2	2,0	2,6	3,0
4	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	1,2	0,4	0	0	0	-
	Зрілість грануляційної тканини	2,0	2,9	3,0	3,0	3,0	-
	Формування епітеліального пласту	2,0	3,0	3,5	3,5	3,5	-
5	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,0	2,0	0,8	0	0	-
	Зрілість грануляційної тканини	1,5	2,0	2,5	3,0	3,0	-
	Формування епітеліального пласту	1,4	1,9	2,4	3,0	3,0	-
6	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	2,8	2,0	0,6	0	0	-
	Зрілість грануляційної тканини	1,5	2,0	2,6	3,0	3,0	-
	Формування епітеліального пласту	1,5	1,8	2,5	3,0	3,0	-
7	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	2,2	1,0	0,5	0	0	-
	Зрілість грануляційної тканини	1,5	2,0	2,8	3,0	3,0	-
	Формування епітеліального пласту	1,5	2,0	2,7	3,0	3,0	-
8	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,0	2,6	1,8	0,9	0	0
	Зрілість грануляційної тканини	1,2	1,8	2,2	2,8	3,0	3,0
	Формування епітеліального пласту	1,5	1,8	2,4	2,7	3,0	3,0
9	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,2	2,8	2,0	0,8	0	0
	Зрілість грануляційної тканини	1,4	2,0	2,5	2,7	3,0	3,0
	Формування епітеліального пласту	1,7	2,1	2,4	2,8	3,0	3,0
10	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	2,4	1,1	0,5	0	0	-
	Зрілість грануляційної тканини	2,5	2,0	2,8	3,0	3,0	-
	Формування епітеліального пласту	1,3	1,8	2,5	3,0	3,0	-
11	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	2,8	3,0	1,5	0,6	0	0
	Зрілість грануляційної тканини	1,5	1,8	2,1	2,5	3,0	3,0
	Формування епітеліального пласту	1,4	1,9	2,2	2,6	3,0	3,0
12	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	2,9	2,2	1,2	0,5	0	0
	Зрілість грануляційної тканини	1,6	2,0	2,4	2,6	3,0	3,0
	Формування епітеліального пласту	1,4	1,7	2,1	2,5	3,0	3,0

Примітка: «-» - зразки для гістологічних досліджень не забирали.

Таблиця 2

Динаміка зменшення площі ранової поверхні у тварин із експериментальними хімічними ранами

Групи тварин	Площа ран, мм ²						
	0 доба m±M	7 доба m±M	14 доба m±M	21 доба m±M	25 доба m±M	30 доба m±M	35 доба m±M
1	343,3±6,3	170,0±16,3	111,6±9,0	18,0±1,6	1,7±1,0	#	#
2	343,3±6,3	240,5±12,0	195,0±7,3	106,4±8,2	51,9±6,3	12,3±1,1	4,1±0,9
3	343,3±6,3	278,4±10,3	211,5±8,4	141,0±9,4	102,0±11,5	40,2±7,4	19,0±4,1
4	343,3±6,3	122,6±11,0	10,5±1,5	#	#	#	#
5	343,3±6,3	184,0±7,3	102,0±4,8	54,9±5,4	13,4±2,1	#	#
6	343,3±6,3	190,0±9,1	116,0±7,2	65,0±7,2	15,1±3,0	#	#
7	343,3±6,3	146,0±9,5	70,0±8,3	21,0±5,4	#	#	#
8	343,3±6,3	190,0±6,1	103,1±7,0	59,6±5,1	24,8±4,0	8,5±4,0	#
9	343,3±6,3	195,4±11,0	111,5±8,4	70,0±5,5	34,9±3,0	11,3±2,9	#
10	343,3±6,3	151,2±5,1	93,4±5,1	67,4±4,9	10,0±3,2	#	#
11	343,3±6,3	200,0±6,4	175,0±4,2	66,1±4,1	30,0±4,2	6,7±2,9	#
12	343,3±6,3	205,3±7,0	169,0±11,0	71,1±9,5	33,7±3,0	10,1±4,0	#

Примітка: m - середнє значення площі рани, M - стандартна відхилення, # - повне загоєння дефекту шкіри

Таблиця 3

Оцінка ступеню зрілості грануляційної тканини і інтенсивності епітелізації ранової поверхні у тварин із експериментальними опіковими ранами

Група тварин	Ознаки	Вираженість показників в балах					
		Строк спостереження, діб					
		7	14	21	28	35	42
1	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,5	3,0	1,0	0	0	0
	Зрілість грануляційної тканини	0,5	1,2	2,5	3,0	3,0	3,0
	Формування епітеліального пласту	0	0,5	1,5	2,0	2,5	3,0
2	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	4,0	3,5	2,0	1,0	0,4	0
	Зрілість грануляційної тканини	0,6	0,8	1,5	2,0	2,5	3,0
	Формування епітеліального пласту	0	0	0,9	1,8	2,4	3,0
3	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	4,0	3,4	2,0	1,6	0,6	0
	Зрілість грануляційної тканини	0,6	0,9	1,3	1,9	2,4	3,0
	Формування епітеліального пласту	0	0	1,0	2,0	2,4	3,0
4	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	1,16	0,3	0	0	-	-
	Зрілість грануляційної тканини	1,9	2,8	3,0	3,0	-	-
	Формування епітеліального пласту	2,0	2,6	3,0	3,0	-	-
5	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,5	3,0	1,1	0,4	0	-
	Зрілість грануляційної тканини	0,9	1,2	2,4	3,0	3,0	-
	Формування епітеліального пласту	0	0,8	2,3	3,0	3,0	-
6	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,4	3,0	1,1	0,4	0	-
	Зрілість грануляційної тканини	0,9	1,3	2,3	3,0	3,0	-
	Формування епітеліального пласту	0	0,9	2,2	3,0	3,0	-
7	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	2,2	1,0	0,5	0	0	-
	Зрілість грануляційної тканини	1,5	2,0	2,8	3,0	3,0	-
	Формування епітеліального пласту	1,5	2,0	2,7	3,0	3,0	-
8	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	4,0	3,8	2,2	1,4	0,6	0,2
	Зрілість грануляційної тканини	0,2	0,4	1,5	2,2	3,0	3,0
	Формування епітеліального пласту	0	0,6	1,2	2,5	3,0	3,0
9	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	4,0	3,5	2,4	1,5	0,6	0,2
	Зрілість грануляційної тканини	0,2	0,4	1,6	2,5	3,0	3,0

Таблиця 3

Оцінка ступеню зрілості грануляційної тканини і інтенсивності епітелізації ранової поверхні у тварин із експериментальними опіковими ранами

Група тварин	Ознаки	Вираженість показників в балах					
		Строк спостереження, днів					
		7	14	21	28	35	42
	Формування епітеліального пласту	0	0,5	1,4	1,7	3,0	3,0
10	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,0	2,4	1,9	0	0	-
	Зрілість грануляційної тканини	0,4	1,8	2,5	3,0	3,0	-
	Формування епітеліального пласту	0,2	1,5	2,5	3,0	3,0	-
11	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,0	2,5	1,5	0,5	0	0
	Зрілість грануляційної тканини	0,3	1,2	1,8	2,4	3,0	3,0
	Формування епітеліального пласту	0	0	0,5	1,8	3,0	3,0
12	Вираженість фібриноідно-некротичного шару	3,0	2,5	1,5	0,6	0	0
	Зрілість грануляційної тканини	0,4	1,0	1,6	2,5	3,0	3,0
	Формування епітеліального пласту	0	0	0,5	2,0	3,0	3,0

Примітка: «-» - зразки для гістологічних досліджень не забирали.

Таблиця 4.

Динаміка зменшення площі ранової поверхні у тварин із експериментальними опіковими ранами

Групи тварин	Площа ран, мм ²						
	3 доба	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба	35 доба	42 доба
	m±M	m±M	m±M	m±M	m±M	m±M	m±M
1	510,5±8,4	420,0±10,2	310,0±8,0	140,0±15,0	40,0±13,0	#	#
2	510,5±8,4	700,0±10,0	420,0±8,0	306,0±18,0	150,9±16,0	70,0±3,0	#
3	510,5±8,4	740,0±10,0	780,5±6,0	320,0±19,0	170,0±5,0	85,0±7,0	#
4	510,5±8,4	280,0±11,0	40,0±12,0	#	#	#	#
5	510,5±8,4	450,0±8,0	290,0±6,0	95,0±14,0	#	#	#
6	510,5±8,4	480,0±8,0	295,0±4,0	87,0±5,0	#	#	#
7	510,5±8,4	310,0±9,0	300,0±8,0	91,0±15,0	#	#	#
8	510,5±8,4	500,0±6,0	340,0±8,0	205,0±16,0	60,0±4,0	#	#
9	510,5±4	510,0±11,0	352,0±18,0	190,0±18,0	65,0±4,0	#	#
10	510,5±4	300,1±6,0	20,0±15,0	87,5±15,0	#	#	#
11	510,5±4	490,0±6,0	325,0±14,0	210,1±14,5	80,0±4,0	#	#
12	510,5±8,4	480,0±7,0	315,0±11,0	230,0±19,0	85,5±13,0	#	#

Примітка: m - середнє значення площі рани, M – стандартне відхилення, # - повне загоєння дефекту шкіри

Джерела інформації:

- Бородин Ю.И., Блатова Н.П. Раневое покрытие "Литопласт" // Успехи наук о жизни. - 2009.-№1.-С. 31-35.
- Carter M.J., Fylling C.P., Parnell L.K. Use of Platelet Rich Plasma Gel on Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis // ePlasty. - 2011. -Vol. 11.-P.382-410.
- Абрафимова Л.Г. Петренко Т.Ф., Высеканцев И.П., Грищенко В.И. Влияние нативных и криоконсервированных аллофибробластов на процессы регенерации кожных язв у крыс // Запорожский медицинский журнал.-2010.-Т. 12, №2. -С. 5-8.
- Trent J.F. Kirsner R.S. Tissue engineered skin: Apligraf, a bilayered living skin equivalent // Int. J. Clin. Pract. - 1998. - Vol. 52, № 6. - P. 408-413.
- Lee D.Y., Lee J.H., Yang J.M. A new dermal equivalent: the use of dermal fibroblast culture alone without exogenous materials // J. Dermatol. Science. -2006. - Vol. 43, № 2. - P. 95-104.
- Девятых Е.А. Гидрогелевые раневые покрытия в лечении венозных трофических язв: автореф. дис...канд. мед. наук. - М., 2006. - 95 с.

7. Шандуренко И.Н. Опыт клинического применения биологически активных гелевых повязок // Материалы 4-й Международной конференции "Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов", 2011, Москва, РФ. - С. 82-85.
- 5 8. Патент РФ 2245723. МПК⁷ А61L15/44, А61Р31/02. Опубл. 10.02.2005. Средство и способ лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (прототип).
9. Попандопуло А.Г., Сліпченко І.О., Зубов Д.О та ін. Методика виготовлення дермального еквівалента для закриття ранових дефектів // Трансплантологія. - 2003. - Т.4, №1. - С. 264-266.
- 10 10. Малоштан Л.М., Башура О.Г., Ковальова Т.М. Вивчення регенеруючої та противиразкової активності настойки листя горіха волоського // Клінічна фармація. - 1999. - Т.3, №2. -С. 153-156.
- 11 П.Попова Л.П., Камаев М.Ф. Как изменяются границы вновь образующегося эпидермиса при заживлении раны / Инфицированная рана и ее лечение: (учеб. пособие) - [2-е изд. перераб. и доп.]. - М.: Медицина, 1970.-С. 67.
- 15 12. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологическое техникой.-М.: Медицина, 1982. - С. 184-234.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

- 20 1. Спосіб лікування ран, що включає використання ранового покриття, що містить гелеві мікрогранули з наповнювачем, який **відрізняється** тим, що як наповнювач використовують суміш, що включає антибіотик, полівалентний препарат бактеріофагів та імуномодулятор, а гелеві мікрогранули із наповнювачем перед використанням змішують з метилцелюлозним гелем, який містить фібробласти.
- 25 2. Спосіб лікування ран за п. 1, який **відрізняється** тим, що мікрогранули змішують з метилцелюлозним гелем з розрахунку 100 ± 10 мікрогранул на 3-5 мл гелю.
3. Спосіб лікування ран за п. 1, який **відрізняється** тим, що концентрація фібробластів в метилцелюлозному гелі складає $5 \times 10^3 - 1 \times 10^6$ кл/мл.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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

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