



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 17/00 (2024.08); A61K 38/39 (2024.08); A61K 31/7105 (2024.08); A61P 17/02 (2024.08)

(21)(22) Заявка: 2024107715, 25.03.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.03.2024

Дата регистрации:
17.12.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.03.2024

(45) Опубликовано: 17.12.2024 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

440026, г.Пенза, ул.Красная, 40, ФГБОУ ВО
"ПГУ", отдел интеллектуальной собственности,
Горбунов В.Н., Гуляков Александр
Дмитриевич

(72) Автор(ы):

Сергацкий Константин Игоревич (RU),
Никольский Валерий Исаакович (RU),
Романова Валерия Сергеевна (RU),
Захаров Артем Дмитриевич (RU),
Шабров Александр Валерьевич (RU),
Миронов Михаил Михайлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Пензенский государственный
университет" (ФГБОУ ВО "ПГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2793889 C1, 07.04.2023. RU
2775940 C2, 12.07.2022. EA 034053 B1, 23.12.2019.
WO 2005/084650 A1, 15.09.2005. BOHN G. et al.
Ovine-Based Collagen Matrix Dressing: Next-
Generation Collagen Dressing for Wound Care.
Adv Wound Care (New Rochelle). 2016 Jan 1;
5(1): 1-10. doi: 10.1089/wound.2015.0660. PMID:
26858910; PMCID: PMC4717509, реферат.

(54) Способ стимуляции заживления ран

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины,
а именно к травматологии и хирургии, и может
быть использовано для стимуляции заживления
ран. Способ включает использование
комбинированного внеклеточного коллагенового
матрикса, выполненного из двух составляющих
– коллагенового геля и листовой формы. После
очистки раны от некротических масс и
появления свежей грануляционной ткани на рану
наносит коллагеновый гель толщиной 1-2 мм,
состоящий из матрикса, импрегнированного
диоксометилтетрагидропиримидином в дозировке

0,5-1 г. Размер листовой формы матрикса зависит
от площади раневой поверхности, при этом
размеры листовой формы матрикса в точности
совпадают с размерами раны. Смена повязки
выполняется не ранее, чем через 72 часа.
Использование изобретения позволяет добиться
создания оптимальных условий для стимуляции
заживления ран любой локализации, формы и
размера, ускорения репаративных процессов в
ране и уменьшения травматизации
образовавшейся грануляционной ткани. 2 ил., 1
пр.

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61B 17/00 (2006.01)

A61K 38/39 (2006.01)

A61K 31/7105 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61B 17/00 (2024.08); A61K 38/39 (2024.08); A61K 31/7105 (2024.08); A61P 17/02 (2024.08)

(21)(22) Application: 2024107715, 25.03.2024

(24) Effective date for property rights:
25.03.2024Registration date:
17.12.2024

Priority:

(22) Date of filing: 25.03.2024

(45) Date of publication: 17.12.2024 Bull. № 35

Mail address:

440026, g. Penza, ul. Krasnaya, 40, FGBOU VO
"PGU", otdel intellektualnoj sobstvennosti,
Gorbunov V.N., Gulyakov Aleksandr Dmitrievich

(72) Inventor(s):

Sergatskii Konstantin Igorevich (RU),
Nikolskii Valerii Isaakovich (RU),
Romanova Valeriia Sergeevna (RU),
Zakharov Artem Dmitrievich (RU),
Shabrov Aleksandr Valerevich (RU),
Mironov Mikhail Mikhailovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Penzenskii gosudarstvennyi
universitet" (FGBOU VO "PGU") (RU)

(54) METHOD FOR STIMULATING WOUND HEALING

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to traumatology and surgery, and can be used for wound healing stimulation. Method involves using a combined extracellular collagen matrix made of two components – collagen gel and a sheet form. After cleansing the wound from necrotic masses and the appearance of fresh granulation tissue, 1-2 mm thick collagen gel consisting of a matrix impregnated with dioxomethyl tetrahydropyrimidine in dosage of 0.5-1 g is applied on

the wound. Size of the sheet form of the matrix depends on the area of the wound surface; the size of the sheet form of the matrix is exactly the same as the size of the wound. Dressing is changed not earlier than in 72 hours.

EFFECT: using the invention enables creating the optimal conditions for stimulating the healing of wounds of any localization, shape and size, accelerating the repair processes in the wound and reducing the injury of the formed granulation tissue.

1 cl, 2 dwg, 1 ex

Изобретение относится к области медицины, а именно к регенеративной хирургии. Оно предназначено для стимуляции репаративных механизмов раневого процесса при ранах на теле человека любой локализации.

5 Рана - это нарушение целостности кожи и слизистых оболочек механическим воздействием, сопровождающееся в большинстве случаев повреждением глубже лежащих тканей/органов. Известно, что длительность заживления зависит от характера и глубины поражения, а также от общего состояния организма [1].

Независимо от типа и степени повреждения, в течение раневого процесса выделяют три основные фазы: воспаление, пролиферацию и ремоделирование, которые плавно
10 перетекают друг в друга. Однако, участки раны могут находиться на разных стадиях заживления, что также ведет к замедлению процессов репарации [2].

При возникновении раны в ней запускаются различные биологические и биохимические процессы, которые связаны с гибелью поврежденных клеток. Начинается разрушение эпителия, внеклеточного матрикса и эндотелия кровеносных сосудов, что
15 в результате приводит к активации процессов тромбообразования и запуску первой стадии репарации. В фазу воспаления развивается анаэробный гликолиз, в ходе которого в тканях, окружающих рану накапливаются гистамин, серотонин, кинины, молочная и пировиноградная кислоты. Это сопровождается расширением сосудов и миграцией лейкоцитов, что в свою очередь ведет к отторжению омертвевших тканей. При этом
20 возникают локальные признаки воспаления: гиперемия, отек окружающих тканей и боль. Во вторую фазу увеличивается число фибробластов, которые ускоряют синтез коллагена и эластина, выделяются факторы гемостаза и роста клеток, играющие важную роль в образовании грануляционной ткани и неоангиогенезе. Образовавшаяся грануляционная ткань защищает рану от повторного повреждения и инфицирования.
25 Третья фаза заканчивается полным или частичным закрытием раневого дефекта. При обширных повреждениях длительность раневого процесса может быть увеличена, что негативно сказывается на качестве жизни пациента и увеличивает риск развития гнойных осложнений [3].

С развитием медицины знания о ходе раневого процесса расширились и стали
30 известны новые патофизиологические процессы. Это позволило более четко определить возможные причины замедления процесса репарации. Одним из наиболее известных явлений, замедляющих репарацию, является оксидативный стресс, который развивается в результате нарушения микроциркуляции и гипоксии в ране. В условиях снижения активности антиоксидантной системы гидроксильные ОН-группы активируют
35 свободнорадикальные реакции перекисного окисления липидов мембран клеток как в зоне раневого дефекта, так и в перифокальной зоне. В результате этих реакций запускается механизм, в процессе которого накапливаются активные формы кислорода. Высокие дозы активных форм кислорода приводят к разобщению процессов регуляции сигналов транскрипции при делении или гибели клеток путем активации многочисленных
40 внутриклеточных сигнальных путей, приводя к генетическим повреждениям или апоптозу. Такое нарушение ингибирует механизмы грануляции и эпителизации. Это обосновывает необходимость применения антиоксидантов для коррекции оксидативного стресса [4].

Также известно, что одним из перспективных направлений в репаративной медицине
45 является использование скаффолд-технологий. Это биоинженерная технология культивирования клеток на 3D-матрицах естественного или искусственного происхождения для пространственного ориентирования будущей ткани или органа с целью трансплантации. Существует три основные группы скаффолдов:

1. нативные скаффолды, которые представлены в виде матриц;
2. системы адресной доставки с включениями биологически активных веществ;
3. тканеинженерные конструкции, которые имеют в составе своих матриц выращенные в условиях *in vitro* культуры клеток.

5 Ключевая роль скаффолд-технологий состоит в направлении роста клеток, что позволяет положительно влиять на течение раневого процесса [5].

Так скаффолд из подслизистой тонкой кишки свиньи является естественным бесклеточным ксеногенным биоматериалом, который с успехом был использован во многих исследованиях в качестве матрикса для регенерации тканей. Большую его часть
10 (90%) составляет коллаген, который в основном представлен коллагеном I типа, но также присутствуют коллагены III, IV, V и VI типов. Помимо этого, в структуре внеклеточного матрикса наблюдается присутствие гликопротеинов и факторов роста, которые могут улучшать заживление. Ещё одним важным компонентом внеклеточного коллагенового матрикса являются гликозаминогликаны, играющие немалую роль в
15 закреплении ростовых факторов и цитокинов. Поскольку подслизистая основа является децеллюризированной тканью, то риск иммунологического ответа минимален. Как правило, используется тонкая кишка свиньи. Подслизистая основа тонкой кишки содержит, прежде всего, фибриллярный коллаген и адгезивные гликопротеины, которые служат в качестве каркаса, на котором клетки могут мигрировать и размножаться.
20 Трансплантация скаффолда из подслизистой основы тонкой кишки свиньи стимулирует ангиогенез, рост соединительной и эпителиальной тканей [6].

Вместе с тем известно, что механизм действия диоксометилтетрагидропиримидина (Метилурацила®) заключается не только в антиоксидантном, но и в мембраностабилизирующем, антитоксическом и иммуностимулирующем эффектах.
25 Диоксометилтетрагидропиримидин ускоряет рост и созревание грануляционной ткани и эпителизацию, стимулирует эритро- и лейкопоз, повышает местный иммунитет, оказывает противовоспалительный эффект и снижает болевые ощущения [7].

Известен способ стимуляции заживления ран с помощью криовоздействия с использованием жидкого азота, который распыляют над поверхностью раны в первую
30 фазу раневого процесса [8]. Недостатком данного метода является невозможность контролировать дозировку подаваемого жидкого азота. При избыточном количестве сеансов может развиваться лизис вновь образовавшейся ткани, что негативно влияет на скорость репаративного процесса.

Также известен способ стимуляции заживления ран путем применения ультразвуковой
35 кавитации, при котором механически с раневой поверхности удаляют фибрин, некротически измененные ткани и экссудат с одновременным введением антисептиков и антибактериальных веществ путем ультразвуковой кавитации [9]. Однако такой способ может сопровождаться повреждением собственных тканей вплоть до некроза, что ведет к замедлению репарации. Так же вышеописанный способ не может
40 использоваться при обширных гнойных поражениях кожи и подкожной жировой клетчатки.

Известен способ лечения ран с помощью наложения марлевой повязки с предшествующей обработкой раны полисорбом, состоящим из коллоидной диоксида кремния [10]. Этот способ также не лишен недостатка, так как требует ежедневных
45 перевязок, что увеличивает травматизацию вновь образованной грануляционной ткани, а, следовательно, может привести к замедлению процесса заживления.

В качестве прототипа нами был выбран способ активизации репаративных процессов (патент RU 2793889). Суть данного способа состоит в нанесении геля, состоящего из

внечлеточного коллагенового матрикса, импрегнированного этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексидолом®) объемом 2,5 мл. Далее поверх коллагенового геля укладывают прямоугольную листовую форму внечлеточного коллагенового матрикса размером 5×3 см, также импрегнированного этилметилгидроксипиридина сукцинатом [11]. Недостаток этого способа состоит в использовании в качестве препарата, активирующего репаративные процессы, этилметилгидроксипиридина сукцината. Мексидол®, как известно, нельзя использовать при поражении почек и печени, беременности и лактации, что значительно сужает группу пациентов, которым можно применить данный способ активизации репарации. К тому же, Мексидол® влияет только на оксидативный стресс, но другие процессы в ране остаются неизменными, что так же является существенным недостатком. Этилметилгидроксипиридина сукцинат является производным витамина В₆ и при его некорректном применении возможно повреждение нервов и гибель части нервных клеток, что может негативно повлиять на отсроченный результат репаративного процесса в ране. Еще одним недостатком способа является использование листовой формы внечлеточного коллагенового матрикса определенной формы (прямоугольной формы) и размера (5×3 см), что может быть ограничительным моментом при попытках активизации репаративных процессов в ранах другой формы и иного размера.

Сущность предлагаемого способа заключается в использовании внечлеточного коллагенового матрикса, импрегнированного диоксометилтетрагидропиримидином. В способе используют листовую форму матрикса, размер которой подбирается в соответствии с формой и размером раны, а именно, размеры листовидной формы матрикса в точности совпадают с размерами раны, а также коллагеновый гель из матрикса.

Способ осуществляют следующим образом. После очищения раны от некротических масс и появления свежей грануляционной ткани, на область раневой поверхности ровным слоем наносят коллагеновый гель толщиной 1-2 мм, состоящий из матрикса, импрегнированного диоксометилтетрагидропиримидином дозировкой 0,5-1 грамм. На следующем этапе поверх коллагенового геля имплантируют листовую форму внечлеточного коллагенового матрикса, так же импрегнированного диоксометилтетрагидропиримидином в 10% концентрации. Размер листовой формы внечлеточного коллагенового матрикса подбирают в соответствии с площадью раневой поверхности индивидуально, а именно, размеры листовидной формы матрикса в точности совпадают с размерами раны. Далее раневую поверхность закрывают асептической повязкой. Смена повязки выполняется не ранее, чем через 72 часа после вмешательства.

Таким образом, техническим результатом предлагаемого изобретения является создание способа стимуляции заживления ран любых локализаций, формы и размера, направленного на решение задачи ускорения репаративных процессов в ране и уменьшение травматизации грануляционной ткани.

Наблюдение реализации изобретения иллюстрирует следующий пример.

Пример. Эксперимент по реализации изобретения осуществляли в условиях специально оборудованного vivarium на площадке Общества с ограниченной ответственностью «Центр доклинических исследований» на базе Акционерного общества «Технопарк высоких технологий» г. Пензы. Крысе линии «Wistar» после сбривания шерсти в области спины предварительно моделировали острую инцизионную (иссеченную) рану под масочным наркозом (фиг. 1). Спустя 7 суток после появления свежих грануляций на область раневой поверхности ровным слоем наносили

коллагеновый гель толщиной 1 мм, состоящий из матрикса, импрегнированного диоксометилтетрагидропиримидином дозировкой 0,5 грамма. Поверх коллагенового геля на рану имплантировали листовую форму внеклеточного коллагенового матрикса (фиг. 2), импрегнированного диоксометилтетрагидропиримидином в 10% концентрации.

Размер листовой формы в точности совпадал с размерами раны. Далее раневую поверхность закрывали асептической повязкой. Смену асептической повязки выполняли каждые 3 суток.

При выполнении смены повязок отмечено полное впитывание коллагенового геля внеклеточного матрикса в раневую поверхность на спине крысы через 3 суток. Через 6 суток отметили надёжную фиксацию листовой формы внеклеточного коллагенового матрикса к раневой поверхности. Через 12 суток после имплантации была достигнута полная эпителизация раневого дефекта.

Для аппликации на раневую поверхность использовали комбинированный образец внеклеточного коллагенового матрикса (листовой формы и коллагенового геля) (производства ООО «Кардиоплант», Россия, Пенза).

Список литературы:

1. Руденко П.А., Руденко А.А., Ватников Ю.А. Хирургическая инфекция: пути и источники инфицирования операционной раны // Сборник научных трудов Десятой Всероссийской межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате Purina Partners. 2020: 30-36.

2. Муромцева Е.В., Сергацкий К.И., Никольский В.И., Шабров А.В., Альджабр М., Захаров А.Д. Лечение ран в зависимости от фазы раневого процесса // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022; (3): 93-109.

3. Морозов А.М., Армасов А.Р., Сергеев А.Н., Жуков С.В., Беляк М.А., Соболев Е.А., Муравлянцева М.М. Влияние Ph на динамику течения раневого процесса в послеоперационном периоде // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2021; 2(50): 87-91.

4. Бурлев В.А., Бурлев А.В., Ильясова Н.А., Шифман Е.М. Показатели оксидативного стресса в периоперационном периоде кесарева сечения // Доктор.Ру. Гинекология эндокринология. 2015; 1(102): 48-51.

5. Сергацкий К.И., Никольский В.И., Шерemet Д.П., Альджабр М., Мизонов Д.В., Шабров А.В. Характеристика скаффолдов и технологии их изготовления для использования в регенеративной хирургии // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 3. С. 124-133.

6. Bessey O.A., Lowry O. H., Brock M. J. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic milliliters of serum // J. Biol. Chem. 1941. 164: 321-329.

7. Мельников А.М., Бочарникова К.С. Количественное определение метилурацила в мягкой лекарственной форме с наночастицами серебра спектрофотометрическим методом. Сборник научных статей по материалам VIII Международной научно-практической конференции “Актуальные вопросы науки и практики”. Уфа, 2022. С. 175-179.

8. Карапетян Г.Э., Пахомова Р.А., Арапова В.А., Гуликян Г.Н. Способ лечения хронических ран с помощью сочетанного применения криотерапии и низкочастотного ультразвука // В мире научных открытий. 2013. (7-1): 170-183.

9. Кисляков В.А. Результаты применения ультразвуковой кавитации в результате рецидивов язвенных и гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2010. (2): 125-127.

10. Патент РФ на изобретение 2008005 «Способ лечения ран».

11. Патент РФ на изобретение RU 2793889 C1 “Способ активизации репаративных процессов в ранах у пациентов с синдромом диабетической стопы”.

(57) Формула изобретения

5 Способ стимуляции заживления ран, заключающийся в использовании
комбинированного внеклеточного коллагенового матрикса, выполненного из двух
составляющих – коллагенового геля и листовой формы, отличающийся тем, что для
стимуляции заживления раны после очищения раны от некротических масс и появления
свежей грануляционной ткани на рану наносят коллагеновый гель толщиной 1-2 мм,
10 состоящий из матрикса, импрегнированного диоксометилтетрагидропиримидином в
дозировке 0,5-1 г, а от площади раневой поверхности зависит размер листовой формы
матрикса, при этом размеры листовой формы матрикса в точности совпадают с
размерами раны, а так же тем, что смена повязки выполняется не ранее, чем через 72
15 часа.

15

20

25

30

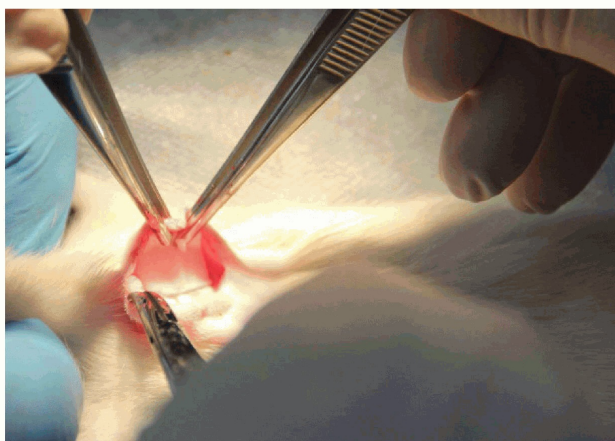
35

40

45



Фиг. 1. Пример. Моделирование иссеченной раны



Фиг. 2. Пример. Имплантация листовой формы внеклеточного коллагенового матрикса