



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126608** (13) **U**
(51) МПК (2018.01)
A61K 31/00
A61P 1/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 01054</p> <p>(22) Дата подання заявки: 05.02.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2018</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2018, Бюл.№ 12</p>	<p>(72) Винахідник(и): Вовчук Ігор Миколайович (UA), Гудзь Максим Анатолійович (UA), Баркасі Крістіна Йосипівна (UA), Плющик Надія Віталіївна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування експериментального гострого деструктивного панкреатиту, у якому піддослідним кролям вводять 10 мл 25 % розчину Пульмозиму (Дорназа альфа) з використанням 0,9 % NaCl (2,5 мл Дорнази альфа та 7,5 мл NaCl) у протоку ПЗ протягом трьох днів кожні 24 години.

UA 126608 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до хірургії, а саме до способу лікування експериментального гострого деструктивного панкреатиту.

5 Гострий панкреатит є токсичною ензимопатією, тригерним механізмом якої є вивільнення з ацинарних клітин ПЗ активованих панкреатичних ферментів, які наявні в нормі у підшлунковій залозі (ПЗ) в неактивованому стані (Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice / [Edited by] Courtney M. Townsend, Jr. R. Daniel Beauchamp, B. Mark Evers, Kenneth L. Mattox. - 20th edition. ISBN 978-0-323-29987-9 (hardcover: alk. paper) - ISBN 978-0-323-40162-3 (International edition: alk. paper). Printed in Canada.)

10 В основу корисної моделі "Спосіб лікування експериментального гострого деструктивного панкреатиту" поставлена задача розрідження патологічного секрету та досягнення антиінфламаторного ефекту в період деструктивних змін, що характеризувалися при макроскопічному огляді запальною ексудацією ПЗ, яка супроводжувалася набряком, наявністю дифузною нагноєнням запальної тканини та місцевою гіперемією очеревини.

15 Поставлена задача вирішується тим, що за способом лікування експериментального гострого деструктивного панкреатиту, згідно з корисною моделлю, піддослідним кролям вводять 10 мл 25 % розчину Пульмозиму (Дорназа альфа) з використанням 0,9 % NaCl (2,5 мл Дорнази альфа та 7,5 мл NaCl) у протоку ПЗ протягом трьох діб кожні 24 години.

20 Препарат Пульмозим (Дорназа альфа). Форма випуску - в ампулах по 2,5 мл. В ході експерименту одному піддослідному кролю було введено 10 мл 25 % розчину Дорнази альфа з використанням 0,9 % NaCl (2,5 мл Дорнази альфа та 7,5 мл NaCl). Препарат вводять, починаючи з п'ятої доби, шляхом дренивання протоки ПЗ.

25 В ході експериментального дослідження було відібрано 20 статевозрілих здорових кролів породи "Сірий велетень" вагою від 8 до 10 кг. Було сформовано контрольну групу з 5 кролів для виконання порівняльного аналізу результатів експерименту. Було змодельовано гострий деструктивний панкреатит на прикладі 15 кролів за розробленою методикою (патент на корисну модель № 66667). Для цього експериментальним тваринам під комбінованим внутрішньовенним наркозом виконували лапаротомію. У місці примикання підшлункової залози до стінки кишки проводили виділення протоки підшлункової залози (ПЗ) та її повну перев'язку прошивною лігатурою. Після цього у паренхіму всіх відділів ПЗ ін'єкційним шляхом вводили розчин медичної жовчі з трипсином з розрахунку 0,4-0,5 мл/кг. Черевну порожнину зашивали наглухо (В.В. Максим'юк. Кафедра хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці //Спосіб моделювання гострого панкреатиту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія - Т. 12. №4-2013; Chan Y.C. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. /Y.C. Chan, P.S. Leung// Pancreas.-2007.-Vol.34,№1.-p. 1-14.)

35 Впродовж першої доби експерименту летальності у досліджуваних кролів не спостерігалось.

30 Впродовж семиденного спостереження за ескалацією проявів захворювання відмічали знижену рухливість, відмову від їжі, набрякання, болючість та ригідність черевної стінки. На 5 добу модель макроскопічно характеризувалася наявністю дифузною нагноєнням запальної тканини, набряку ПЗ, запальної ексудації, місцевої гіперемії очеревини, помірно роздутими петлями кишечника, порівняно з контрольною групою. На 8 добу експерименту за даними огляду встановлено покращення загального стану у 13 піддослідних тварин, що проявлялося помірною відсутністю блювання, помірним підвищенням рухової активності. Одна піддослідна тварина зберігала ознаки інтоксикації у вигляді зниження апетиту, помірну кволість, рідкі епізоди блювання. Один кірль не реагував на харчовий та тактильний подразники, відмічалися часті епізоди блювання, періодично тварина перебувала у стані рухового збудження.

45 Оскільки гнійний ексудат містить у великій концентрації позаклітинну ДНК - в'язкий поліаніон, який накопичується в результаті руйнації лейкоцитів в межах інфламаторного процесу. Рекombінантна людська ДНК-аза (Дорназа альфа) - генно-інженерний аналог природного людського ферменту, який розщеплює позаклітинну ДНК, тому таргетна дія Дорнази α полягає у гідролізі молекул ДНК (Dornase alfa Inhalation Solution. South San Francisco, CA: Genentech Inc., 2005. Ref Type: Data File.)

50 За результатами ревізії черевної порожнини піддослідних кролів, порівняно з контрольною групою, повна відповідь на введення препарату спостерігалася у 60 % (9 піддослідних тварин), оскільки макроскопічно характеризувалася відсутністю дифузною нагноєнням запальної тканини, зникненням набряку ПЗ, запальної ексудації, місцевої гіперемії очеревини та роздутості петель кишечника. Часткова реакція на застосування препарату у 26 % (4 тварини), яка характеризувалася зменшенням запальної ексудації тканин ПЗ та її дифузною нагноєнням, помірним зникненням гіперемії очеревини та роздутості петель кишечника. Стабілізація стану у 7 % (1 тварина), оскільки при макроскопічному огляді було виявлено запальну ексудацію ПЗ, що супроводжувалася набряком, наявністю дифузною нагноєнням запальної тканини та місцево

гіперемію очеревини. Прогресія захворювання у 7 % (1 кріль), що характеризувалася деструктивними ураженнями ПЗ, помірною кількістю геморагічного перитонеального ексудату, некротичними вогнищами паренхіми, вираженим набряком великого сальника, гіперемією очеревини, помірною роздутістю тонкої та товстої кишок.

5 В процесі аналізу активності панкреатичних ферментів на різних стадіях розвитку панкреатиту виявлено, що через 24 години з часу ініціації панкреатиту активність ліпази венозної крові зросла у 3,6 разу, трипсину - в 1,4 разу, альфа-амілази - у 1,5 рази.

10 В ході розвитку початкового некротичного ураження ПЗ (2 доба) та його подальшого прогресування (3-5 доба) активність ферментів ПЗ суттєво знижувалася. Таким чином, на 5 добу перебігу експериментального панкреатиту (в порівнянні з першою добою) активність ліпази, трипсину та амілази зменшилася у 6,0, 1,5 та 2,1 разу відповідно. Аналогічну динаміку встановлено при визначенні активності альфа-амілази сечі (діастази). Показники на 1 та 2 добу з початку моделювання процесу, порівнюючи з контролем у 2,2 та 3,8 разу відповідно, суттєво зростали з послідовним зниженням на 5 добу в порівнянні з 2 добою майже у 10 разів.

15 Експеримент проводився відповідно до загальноприйнятих міжнародних норм проведення досліджень у галузі біології та медицини, а саме Ванкуверської конвенції про біомедичні дослідження (1994) та законодавчих актів, визначених Конституцією України.

20 Переваги запропонованої корисної моделі полягають у застосуванні генно-інженерного аналогу природного людського ферменту, що не викликає алергічного процесу у досліджуваних групах, ефективно розщеплює позаклітинну ДНК шляхом гідролізу, що зумовлює розрідження патологічного секрету, виявляє антиінфламаторні властивості у вигляді зменшення набрякових та гіперемічних реакцій.

25 Дана корисна модель доводить можливість ефективної дії генно-інженерного варіанту людського природного ферменту Дорназа альфа на патологічний секрет ПЗ шляхом гідролізу молекул позаклітинного ДНК, що підтверджено даними експериментального дослідження, стистичною обробкою та біохімічними дослідженнями.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб лікування експериментального гострого деструктивного панкреатиту, який **відрізняється** тим, що передбачає введення піддослідним кролям 10 мл 25 % розчину Пульмозиму (Дорнази альфа) з використанням 0,9 % NaCl (2,5 мл Дорнази альфа та 7,5 мл NaCl) у протоку ПЗ протягом трьох діб кожні 24 години.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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