

Приклад 1 (Штам)

МПК C12N 1/20 (2006.01)

C12R 1/125 (2006.01)

1. Назва

ШТАМ БАКТЕРІЙ BACILLUS SUBTILIS IMB B-7724 -
ПРОДУЦЕНТ ЦИТОТОКСИЧНИХ РЕЧОВИН З ПРОТИПУХЛИННОЮ
ДІЄЮ

2 пункт. Галузь техніки (Куди відноситься і де може використовуватись, для чого).

Корисна модель, що заявляється, належить до галузі мікробіології і біотехнології, а саме культивування мікроорганізмів - штамів бактерій *Bacillus subtilis*, і може бути використаний для одержання біологічно активних речовин лектинової та протеазної природи з цитотоксичною активністю відносно до пухлинних клітин.

3. пункт Рівень техніки

(Відомі композиції, препарати на даний момент, їх недоліки).

Відомі штами *Bacillus subtilis* IMB 7025, *Bacillus subtilis* 316M та *Bacillus polymyxa* 102 КДУ, які продукують біологічно активні речовини лектинової та протеазної природи з протипухлинною активністю [1]. Проте, їх продуктивність не забезпечує необхідний рівень останньої.

Найбільш близьким штамом до запропонованого є *Bacillus subtilis* IMB B-7025 [2], який продукує біологічно активні речовини лектинової природи з цитотоксичною протипухлинною активністю відносно до пухлинних клітин різного гістогенезу (саркома 37, аденокарцинома Ерліха, лімфома NK/Ly, лімфосаркома ОН-2, плазмоцитома ОН-3, карцинома легені Льюїс). Порівняно з вищевказаними штамми *Bacillus subtilis* IMB B-7025 продукує більшу кількість речовини лектинової природи. **Однак його використання не завжди ефективне через недостатньо високу протипухлинну активність.**

4. Суть винаходу

Задача корисної моделі (винаходу)

В основу корисної моделі була поставлена задача одержати штам *Bacillus subtilis*, більш ефективний та стабільний по продукуванню цитотоксичної речовини, зокрема лектинової та протеазної природи, з високою протипухлинною активністю.

Значаються удосконалення, що вносяться до винаходу

Вирішення поставленої задачі (. Що Ви пропонуєте.)

Поставлена задача вирішена шляхом одержання за допомогою методів аналітичної селекції нового штаму *Bacillus subtilis*. Новий штам виділений із штаму *Bacillus subtilis* Z шляхом відбору окремих колоній з підвищеною здатністю до продукції цитотоксичних речовин при культивуванні в конкурентних умовах із штамми мікроорганізмів *Streptococcus pyogenis* та *Serratia marcescens* і депонований у колекції Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного (ІМВ) НАН України під номером ІМВ В-7724 (Свідоцтво про первісне депонування штаму мікроорганізму від 12.03.2018 року). Штам ідентифікований за "Кратким определителем бактерий Берги" [3]. В результаті селекційної роботи даний штам набуває таких культурально- морфологічних та фізіолого-біохімічних властивостей, які забезпечують його здатність до високої продуктивності цитотоксичних речовин з протипухлинною активністю.

Культурально-морфологічні ознаки. Даний штам *Bacillus subtilis* добре росте при температурі 28-40 °С на м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ), м'ясо-пептонному агарі (МЛА), 30 напівсинтетичному середовищі Гаузе, 10 % екстракті пшеничних висівок. Мікроорганізм являє собою грампозитивну, паличковидну клітину шириною 0,7-0,8 мкм та довжиною 2-3 мкм; характерною ознакою є наявність ендоспор, які утворюються в присутності кисню, форма - овальна. Клітини розташовуються поодинокі або ланцюжком.

Оптимальні умови вирощування наступні: температура 37 С; рН середовища 6,5-8,5.

При вирощуванні протягом 24-48 год. на твердому живильному середовищі (МПА) спостерігається дисоціація колоній наступних варіантів/типів: R-форма - пласка, з шорсткою поверхнею, матова, суха, має порізаний край, розмір колоній 4-5 мм; O-форма - випукла, гладенька, слизиста, має рівний край, розмір колоній 3-4 мм; S-форма - пласка, гладенька, пастоподібна, має злегка хвилястий край, розмір колоній 3-5 мм.

При культивуванні на рідких живильних середовищах (МПБ, середовище Гаузе, 10 % екстракт пшеничних висівок) бактерії утворюють щільну поверхневу плівку.

Фізіолого-біохімічні властивості. Мікроорганізм має аеробні властивості, гідролізує крохмаль, зменшує в'язкість желатини, розкладає казеїн, утворює кислоту з глюкози. Генетичні особливості штаму (ауксотрофність) - неауксотрофний. Даний штам продукує комплекс 45 цитотоксичних лектинів та протеаз.

Культуральна рідина має антимікробну активність відносно до *St. aureus* (в розведенні 1:100), аглютинуючу активність до еритроцитів крові та протипухлинну цитотоксичну і цитолітичну активність відносно до пухлинних клітин різного гістогенезу (аденокарциноми Ерліха, карциносаркоми Уокер, карциноми легені Льюїс, меланоми В-16).

На ефективність процесів бактеріального біосинтезу суттєво впливають фактори зовнішнього середовища та умови культивування. За різних умов вирощування одна і та ж бактеріальна культура може повністю припинити утворення тих чи інших біологічно активних речовин, і навпаки - одночасно продукувати різні сполуки. До зовнішніх факторів, що впливають на біосинтетичну активність бактерій, належать склад поживного середовища, природа і концентрація джерел вуглецю і азоту, рН середовища, а також способи ведення процесу культивування.

Для відпрацювання режиму культивування *Bacillus subtilis* IMB В-7724 використано загальноприйняте стандартне середовище - МПБ та

напівсинтетичне середовище Гаузе. Суттєвий вплив на біосинтез цитотоксичних речовин чинить вік і кількість посівного матеріалу.

Для засіву живильного середовища (МПБ та середовище Гаузе) використовували вегетативні UA 120572 C2 2 (20-24-годинні) форми культури, попередньо вирощені в стаціонарних умовах при 37 °С. Одержану культуру вносили в середовище для культивування в кількості від 1,5 до 15 % (об'ємних) і визначали в динаміці інтенсивність накопичення синтезованих цитотоксичних речовин. Встановлено, що максимальний біосинтез цитотоксичних речовин продуцентом 5 спостерігався при використанні 7-10 % посівного матеріалу.

Оптимальні параметри біосинтезу цитотоксичних речовин при вирощуванні штаму *Bacillus subtilis* ІМВ В-7724 в стаціонарних умовах (термостат) та в умовах періодичного культивування (качалки) були практично однаковими. Відмінність полягала лише в тому, що ріст і розвиток (тобто накопичення активних речовин) продуценту в термостаті подовжувалось в часовому проміжку.

Встановлено, що цитотоксичний вплив культуральної рідини *Bacillus subtilis* ІМВ В-7724 на пухлинні клітини складається з двох етапів: на першому етапі інкубації відбувається аглютинація пухлинних клітин, утворення конгломератів клітин; на другому - при більш тривалій інкубації, відбувається лізис пухлинних клітин. Це може свідчити про те, що культуральна рідина має як аглютинуючу, так і ферментативну активність, в даному випадку протеолітичну, тобто є біфункціональною, або містить, як мінімум, дві речовини з різною біологічною активністю. Виходячи з цього, для культивування даного штаму були досліджені поживні середовища, оптимізовані для синтезу лектинів - напівсинтетичне середовище Гаузе і середовище на основі пшеничних висівок (10 % екстракт), яке використовують для біосинтезу протеолітичних ферментів.

В процесі росту *Bacillus subtilis* ІМВ В-7724 на досліджуваних живильних середовищах вивчали гемаглютинуючу активність (ГАА)

культуральної рідини мікроорганізму відносно до еритроцитів кроля [4] та цитотоксичну активність *in vitro* відносно до клітин різних модельних пухлин (асцитна форма аденокарциноми Ерліха, саркома-37, карциносаркома Уокер) [5].

Порівняльне вивчення динаміки накопичення цитотоксичних речовин в культуральній рідині *Bacillus subtilis* IMB B-7724 показало, що такі речовини синтезуються при рості даного мікроорганізму на всіх досліджуваних середовищах. Пік цитотоксичної дії на пухлинні клітини культуральної рідини бактерій, які вирощені на трьох поживних середовищах (МПБ, Гаузе, 10 % екстракт пшеничних висівків), спостерігається на 5-8 добу росту культури, однак кількісне співвідношення синтезованих цитотоксичних речовин, а, можливо і їх природа, різні.

Суть корисної моделі підтверджують приклади 1 і 2, таблиці (табл. 1, табл. 2 і табл. 3) та креслення.

Приклад 1.

Культуральна рідина бактерій, культивованих на МПБ і середовищі Гаузе, в перші 10-15 35 хвилин інкубації з пухлинними клітинами призводила до аглютинації 90-100 %, а в кінці інкубації викликала повний або частковий лізис пухлинних клітин (табл. 1, табл. 2).

табл. 1,

табл. 2

Для вивчення властивостей культуральної рідини мікроорганізмів обох штамів використовували реакцію гемаглютинації, в основі якої лежить специфічне зв'язування лектинів з розміщеними на поверхні еритроцитів вуглеводами, і виражали як титр 5⁻¹ РГА (креслення). На кресленні представлені графіки виявлення гемаглютинуючої лектинової активності культуральної рідини штамів *Bacillus subtilis* IMB B-7025 (прототип) та

Bacillus subtilis IMB B-7724 (що заявляється) при культивуванні на середовищі Гаузе.

Штам, що заявляється, має більшу стабільність в продукуванні цитотоксичних речовин ніж 10 штам-прототип, що наглядно видно з представлених графіків.

Приклад 2. Культуральна рідина бактерій, які вирощували на 10 % екстракті пшеничних висівок, проявляла лізуючу дію на пухлинні клітини (100 % клітин) при повній відсутності аглютинуючої активності відносно до останніх (табл. 3). Це може свідчити про синтез на даному середовищі, 15 головним чином, речовин з протеолітичною активністю нелектинової природи. Підтвердженням цього висновку є наявність в культуральній рідині мікроорганізму, вирощеного на цьому середовищі, загальної протеолітичної активності, виявленої електрофоретично з використанням желатини як субстрату [6].

табл. 3

Таким чином, штам *Bacillus subtilis* IMB B-7724, що заявляється, продукує цитотоксичні речовини з протипухлинною властивістю при вирощуванні на всіх досліджуваних поживних середовищах (МПБ, середовище Гаузе та 10 % екстракт пшеничних висівок). Тобто, штам є невимогливим до поживних речовин, які необхідні для біосинтезу біологічно активної речовини. Ця властивість дає можливість використовувати для культивування мікроорганізму доступні і дешеві поживні середовища. Культуральна рідина штаму має біфункціональну активність (аглютинуючу та цитотоксичну) відносно до пухлинних клітин. При вирощуванні штаму *Bacillus subtilis* IMB B-7724 на середовищах МПБ і Гаузе культуральна рідина аглютинувала 90-100 % пухлинних клітин (що було пов'язано з синтезом на даних середовищах речовин лектинової природи з цитотоксичною активністю). При вирощуванні штаму на 10 % екстракті

пшеничних висівок культуральна рідина проявляла 100 % лізуючу дію на пухлинні клітини (що пов'язано з синтезом на даному середовищі речовин з протеолітичною активністю). Штам, що заявляється, має більшу стабільність в продукуванні цитотоксичних речовин ніж штам-прототип.

Технічний результат.

Отже, штам *Bacillus subtilis* ІМВ В-7724, що заявляється, є більш ефективним та стабільним по продукуванню цитотоксичних речовин, зокрема лектинової та протеазної природи з високою протипухлинною активністю. **Технічного результату корисної моделі досягнуто.**

Джерела інформації:

1. Коваленко Е.О. Позаклітинні лектини бактерій роду *Bacillus*. Дис. ... д. біол. н. - Київ, 1999.
2. Патент №56348 UA. Штам бактерій *Bacillus subtilis* - продуцент протипухлинних цитотоксичних речовин / Потебня Г.П., Лісовенко Т.С., Черемшенко Н.Л. та ін. // Бюл. промислової власності. - 2003. - № 5.
3. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Edition 8-th / Ed. Buchanan P.E., Gibbons K.E. 25 - Baltimore, Williams S. Wilkins, 1974. - 1268 p.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Штам бактерій *Bacillus subtilis* ІМВ В-7724 - продуцент цитотоксичних речовин з протипухлинною дією, що зареєстрований у Депозитарії Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України за номером ІМВ В-7724.

Реферат:

Винахід стосується штаму *Bacillus subtilis* ІМВ В-7724, що є продуцентом цитотоксичних речовин з протипухлинною дією, що зареєстрований у Депозитарії Інституту мікробіології та вірусології (ІМВ) ім. Д.К. Заболотного НАН України за номером ІМВ В-7724.

Приклад 2 (Пристрій)

Формула винаходу (корисної моделі)

Назва Пристрій для діагностики стану зорових нервів та полів зору, **обмежувальна частина формули (спільні ознаки)** що містить тестову картину у вигляді стимулюючої системи патернів з осередками навколо центральної точки фіксації погляду пацієнта та електроди, електрично з'єднані з реєстратором, з можливістю розміщення на голові пацієнта, **відрізняюча частина формули** **який відрізняється тим, відмінні ознаки** що система патернів розміщена на непрозорому прямокутнику темного забарвлення з центральною точкою у вигляді кола контрастного кольору і виконана у вигляді отворів, розподілених по поверхні прямокутника в бокових, верхніх й нижніх зонах та оснащених шайбами відповідного діаметра з магнітними властивостями, і містить щонайменше одну знімну непрозору з магнітними властивостями накладку округлої форми з діаметром, більшим за діаметр отворів, причому за непрозорим прямокутником розташований освітлювач.

Опис винаходу (корисної моделі)

1. Назва Пристрій для діагностики стану зорових нервів та полів зору

2 пункт. Галузь техніки (Куди відноситься і де може використовуватись, для чого).

Пристрій належить до медицини, переважно до пристроїв для діагностики порушень полів зору при порушеннях зорового аналізатору та може бути використаним в неврології, офтальмології, нейроофтальмології для діагностики порушень полів зору і функції зорового аналізатора, також у пацієнтів з порушеннями зору і когнітивним дефіцитом.

3. пункт Рівень техніки

3.1. пункт (Відомі пристрої, на даний момент, їх недоліки).

Відомий пристрій і спосіб діагностики захворювань зорового нерва (Web: https://xaimedica.com/advertisement/neurocom_2017_ru.pdf), що містить пред'явлення зорових стимулів, реєстрацію та аналіз пізніх компонентів зорових викликаних потенціалів (ЗВП) із поверхні черепа в області зорової проєкційної зони кори головного мозку. Пристрій включає електронну апаратуру для реєстрації ЗВП і освітлювач, який засвітлює все поле зору. В результаті освітлення і реєстрації викликаної таким освітленням потенціалів з поверхні черепа, виявляється кореляція між змінами потенціалу, часом відгуку та зміненням функції. Використання аналогу стримується ігноруванням потреби оцінки ураження різних відділів зорового нерва, а саме - верхніх, бокових, нижніх або поєднання порушень функції у цих відділах. Такий недолік залежить від конструкції освітлювача, фотодіодна матриця якого є прямокутною за формою та засвітлює обидва ока. Дослідження стану топографічно різних відділів зорового аналізатора, у тому числі зорового нерва, шляхом оцінки ЗВП при такому способі і конструктивному рішенні неможлива.

Відомий пристрій для діагностики полів зору пацієнта (Патент РФ № RU99695 U1, МПК А61В 3/024, № заяв. 2010114 793/14; заявл. 13.04.10. публ. 27.11.2010, бюл. № 33), що містить тестову картину у вигляді стимулюючої системи патернів з осередками навколо центральної точки фіксації погляду пацієнта та електроди, електрично з'єднані з реєстратором, з можливістю

розміщення на голові пацієнта. Тестова картина виконана у вигляді зображення на екрані комп'ютера. Точка фіксації погляду пацієнта доповнена близько розташованої до неї фігурою, виконаної у вигляді трикутника, зверненого вершиною до патернів, з індивідуальною фіксацією його положення в двох протилежних напрямках, забезпечуючи сталість фіксації погляду пацієнта. При цьому введено додатковий комп'ютер для реєстрації зображення результатів дослідження у вигляді графіків або картин по секторам в межах заданого кута поля зору із здійсненням контрольної системи трекінгу очей. Відомий пристрій використовується на основі принципу топографічного розподілу світлових стимулів, що з'являються на екрані стимулятора в його різних відділах, після чого пацієнт повинен натиснути кнопку, кількість натискань порівнюється програмним методом з кількістю і локалізацією стимулу, що надає можливість оцінити випадіння полів зору в тому чи іншому відділі.

До недоліків даного пристрою і такого способу діагностики відноситься недостатня чутливість методу і його суб'єктивність. Так, відомо, що визначити зміни в полі зору за допомогою цього методу можливо тільки в разі, коли щонайменше 40-50 % гангліозних клітин сітківки втрачені. Суб'єктивність залежить від необхідності активних дій пацієнтів як реакції на спалах - тобто натискання кнопки, що обмежує використання у дітей та при когнітивних розладах. До недоліків даного пристрою належить також використання додаткового екрана та специфічного програмного забезпечення, що підвищує вартість пристрою та ускладнює його конструкцію

4. Суть винаходу

Задача корисної моделі (винаходу)

В основу даної корисної моделі поставлено задачу удосконалення пристрою для діагностики стану зорових нервів та полів зору шляхом спрощення конструкції за рахунок виконання системи патернів для забезпечення керованого стимулювання викликаної зорової активності в

залежності від просторово-топографічного розподілу в полях зору пацієнта світлових стимулів.

Зазначаються удосконалення, що вносяться до винаходу (Вирішення поставленої задачі. Що Ви пропонуєте.)

Поставлена задача вирішується тим, що в пристрої для діагностики стану зорових нервів та полів зору, що містить тестову картину у вигляді стимулюючої системи патернів з осередками навколо центральної точки фіксації погляду пацієнта та електроди, електрично з'єднані з реєстратором, з можливістю розміщення на голові пацієнта, згідно до корисної моделі, система патернів розміщена на непрозорому прямокутнику темного забарвлення з центральною точкою у вигляді кола контрастного кольору і виконана у вигляді отворів, розподілених по поверхні прямокутника в бокових, верхніх й нижніх зонах та оснащених шайбами відповідного діаметра з магнітними властивостями, і містить щонайменше одну знімну непрозору з магнітними властивостями накладку округлої форми з діаметром, більшим за діаметр отворів, причому за непрозорим прямокутником розташований освітлювач.

Пропонований пристрій дозволяє забезпечити кероване стимулювання викликаної зорової активності для отримання значень потенціалу (мкВ) в залежності від просторово-топографічного розподілу в полях зору пацієнта світлових стимулів, при послідовних спалахах точкового світлового стимулу у верхніх, нижніх, бокових або внутрішніх полях зору шляхом реєстрації електричних потенціалів, які виникають при появі світлової точки в полі зору внаслідок відгуку структур зорового аналізатора, а саме шляху зоровий нерв - зорова кора головного мозку. В результаті очікується отримання цифрового значення потенціалу в мкВ та часу від моменту освітлення до його появи (латентний період (ЛП), вимірюється у мс). Фізіологічна можливість отримання зорових викликаних потенціалів (ЗВП) при освітленні тільки в одному з квадрантів поля зору обґрунтована ефективним рутинним застосуванням в практиці офтальмології і нейроофтальмології досліджень

полів зору із застосуванням комп'ютерної периметри, при якій на екрані пред'являються світлові стимули в різних відділах полів зору, при появі та за умови сприйняття цих стимулів пацієнт натискає кнопку. Такий принцип подачі стимулів моделюється запропонованим пристроєм, при цьому подальша реєстрація і обчислення здійснюється за розрахунок відомого і працездатного способу реєстрації ЗВП. виготовлення простої форми чотирикутника з непроникного для світла матеріалу з отворами є наявно досяжним результатом оскільки конструкція пристрою проста та доступна для виготовлення. Потреба кріплення такого екрану між освітлювачем та оком пацієнта здійснюється будь-яким кріпленням, що не потребує додаткової стандартизації. Завдяки безпеці форми та неінвазивності застосування пристрій можливо використовувати в діагностичному процесі. Використання запропонованого пристрою для діагностики полів зору та стану зорових нервів у сукупності особливостей форми, розмірів, експлуатаційних характеристик підвищує ефективність діагностичного процесу. При використанні пристрою від хворого не потребується активних дій, окрім пасивної фіксації зору на центральному світлому округлому зображенні.

Перелік фігур, креслень. Суть пристрою для діагностики стану зорових нервів та полів зору пояснюється графічним матеріалом. На кресленні - загальна схема пристрою, що заявляється. Пристрій для діагностики стану зорових нервів та полів зору (див. креслення) містить непрозорий прямокутник темного забарвлення як екрана 1, на якому розміщена тестова картина у вигляді стимулюючої системи патернів 2, яка складається з центральної точки 3 у вигляді кола контрастного кольору, та отворів 4, розподілених по поверхні прямокутника в бокових, верхніх й нижніх зонах. Отвори оснащені шайбами 5 відповідного діаметра з магнітними властивостями. Пристрій містить щонайменше одну знімну непрозору з магнітними властивостями накладку 6 округлої форми з діаметром, більшим за діаметр отворів. За

екраном розташований освітлювач 7, електрично з'єднаний з реєстратором ЗВП 8 та електродами 9, розміщеними на голові пацієнта.

Відомості, які підтверджують можливість здійснення винаходу (корисної моделі)

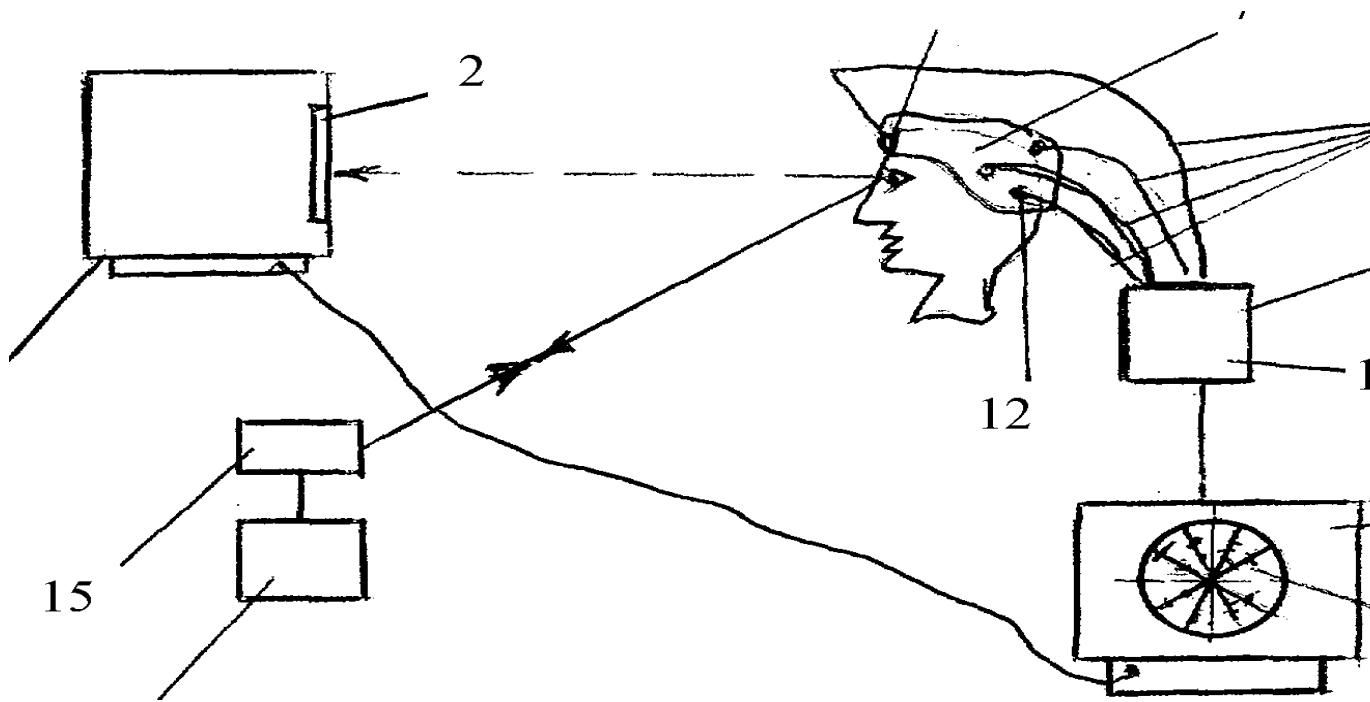
Пристрій для діагностики стану зорових нервів та полів зору використовують наступним чином (див. на кресленні). Освітлювач 7 підключають до реєстратору ЗВП і розміщують за екраном 1. Пацієнт отримує інструкцію фіксувати погляд на центральній точці фіксації 3 напрямку зору. Один з отворів 4 послідовно відкривають, інші затинають накладками 6, за рахунок магнітних властивостей шайб 5. В результаті послідовних стимуляцій отримуються показники відгуку на світловий спалах в різних розташуваннях відповідно до відкритих для світла отворів на екрані. Порівняння амплітуд ЗВП в цих реєстраціях виявляє різницю часу (мс) та амплітуди (мкВ) відгуків, на підставі чого робляться висновки про функціональну збереженість різних ділянок зорового аналізатору з просторовим розподіленням.

Приклад. Приклад Пацієнт А., чоловік, 58 років, раптово відчув порушення у зору з випадінням половини поля зору праворуч при погляді прямо. При зверненні до лікарні - підозра на гостре порушення мозкового кровообігу з вогнищем ураження у зорових ділянках кори мозку. Проведено дослідження ЗВП з використанням заявленого пристрою. Отримані такі результати: при стимуляції лівих полів зору верхніх і нижніх квадрантів отримано нормальний за часовими показниками зоровий відгук з компонентами відгуку зорового нерва до 20 мс, зорової кори - до 280 мс. При стимуляції верхніх квадрантів правих полів зору отримано нормативні показники, при стимуляції нижніх квадрантів правих полів зору - відсутність будь-якого відгуку.

Висновок - пацієнт має порушення в області зорової кори в її верхніх відділах в лівій гемісфері на підставі відсутності ознак функціонування цієї ділянки мозку.

Технічний результат. Таким чином запропонований пристрій дозволяє діагностувати порушення зорового нерва і викликаного цим порушень полів зору незалежно від стану розумових, когнітивних функцій пацієнта та не потребує активних зусиль у вигляді концентрації уваги на рухових діях та здійснення цих дій для підтвердження сприйняття зорового стимулу, тобто полягає в об'єктивізації діагностики, що підвищує її ефективність.

1.Назва Пристрій для діагностики стану зорових нервів та полів зору



фіг

***для зразка взято зображення з патенту РФ № 99695

Автори:

Реферат

Назва Пристрій для діагностики стану зорових нервів та полів зору

2 пункт. Галузь застосування (Куди відноситься і де може використовуватись, для чого).

Пристрій належить до медицини, переважно до пристроїв для діагностики порушень полів зору при порушеннях зорового аналізатору та може бути використаним в неврології, офтальмології, нейроофтальмології для діагностики порушень полів зору і функції зорового аналізатора, також у пацієнтів з порушеннями зору і когнітивним дефіцитом. ³Суть винаходу Згідно з корисною моделлю, система патернів розміщена на непрозорому прямокутнику темного забарвлення з центральною точкою у вигляді кола контрастного кольору і виконана у вигляді отворів, розподілених по поверхні прямокутника в бокових, верхніх й нижніх зонах та оснащених шайбами відповідного діаметра з магнітними властивостями, і містить щонайменше одну знімну непрозору з магнітними властивостями накладку округлої форми з діаметром, більшим за діаметр отворів, причому за непрозорим прямокутником розташований освітлювач. ⁴Технічний результат Пристрій дозволяє діагностувати порушення зорового нерва і викликаного цим порушень полів зору незалежно від стану розумових, когнітивних функцій пацієнта та не потребує активних зусиль у вигляді концентрації уваги на рухових діях та здійснення цих дій для підтвердження сприйняття зорового стимулу, тобто полягає в об'єктивізації діагностики, що підвищує її ефективність.

Приклад 3 (Фармацевтична композиція)

Формула винаходу

Назва Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю, **обмежувальна частина формули (спільні ознаки)** що містить активні фармацевтичні інгредієнти природного та синтетичного походження, гелеутворювач та воду очищену, **яка відрізняється тим, відмінні ознаки** що як активні фармацевтичні інгредієнти природного походження містить настойку "Фітодент", як активні фармацевтичні інгредієнти синтетичного походження містить холіну саліцилат 80 % та лідокаїну гідрохлорид, як гелеутворювач - карбопол, як нейтралізатор - 10 % розчин натрію гідроксиду, та додатково містить мукозальний адгезив - співполімер метилвінілового ефіру/малеїнової кислоти OraRez® W і консерванти ніпагін та ніпазол, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

настойка "Фітодент"	14,0-16,0
холіну саліцилати 80 %	7,0-9,0
лідокаїну гідрохлорид	1,0-2,0
карбопол	1,0-2,0 10 %
10 % розчин натрію гідроксиду	до рН 5,5-7,5
співполімер метилвінілового ефіру/малеїнової кислоти OraRez® W	1,0-2,0
ніпагін	0,1-0,2
ніпазол	0,01-0,10
вода очищена	решта.

1. Назва

Фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю

2 пункт. Галузь техніки (Куди відноситься і де може використовуватись, для чого).

Винахід належить до фармації та медицини, а саме до топічних засобів у формі гелю для лікування і профілактики запальних захворювань пародонта, слизової оболонки порожнини рота та для адаптації до знімних протезів.

3. пункт Рівень техніки

(Відомі композиції, препарати на даний момент, їх недоліки).

В останні десятиліття у всьому світі спостерігається тенденція неухильного зростання різних стоматологічних патологій, серед яких провідне місце займають захворювання пародонта, слизової оболонки ротової порожнини, а також схожі за етіологією ураження, що виникають при користуванні протезами різних конструкцій. За даними ВООЗ, близько 95 % дорослого населення планети і 80 % дітей мають ті чи інші ознаки даних патологій, що обумовлено кліматичними умовами, характером харчування, соціальними, професійними і спадковими факторами [11].

При відсутності необхідного лікування захворювання пародонта можуть призвести до розхитування або випадання зубів, появи вогнищ хронічної інфекції, виникнення різних захворювань внутрішніх органів, ослаблення організму та інших серйозних наслідків. Тому їх лікування має проводитися комплексно, цілеспрямовано і суворо індивідуалізовано. Воно включає місцеве і загальне лікування [3, 11].

Серед лікарських засобів, що впливають на ланки патогенезу захворювань пародонта та слизової оболонки, найчастіше використовують препарати місцевої дії. До них висуваються особливі вимоги, а саме багатоспрямованість дії - наявність антимікробного, протизапального, кровоспинного, анальгезуючого та регенеруючого ефектів. Також ці препарати повинні забезпечувати у вогнищі запалення сталу концентрацію лікарських речовин і не викликати побічних ефектів. Крім того, при запальних захворюваннях пародонта слизова оболонка порожнини рота запалена і чутлива до грубої їжі і ліків, тому застосування м'якої лікарської форми є оптимальним варіантом при лікуванні даних патологій [3, 11].

Тому найбільш раціональною місцевою лікарською формою, що дозволяє реалізувати мультифакторну, пролонговану дію на вогнища ураження тканин пародонта та слизової оболонки, є гелева форма препарату. Перевага гелю полягає в забезпеченні терапевтичного ефекту за рахунок прицільного, локалізованого введення засобу,

тривалості дії, сталості концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і його швидкого капілярного проникнення крізь слизові оболонки, що значно підвищує біодоступність даної лікарської форми [14].

Завдяки натуральному складу, м'якої дії, нетоксичності, відсутності побічних явищ і алергічних реакцій, а тому можливості застосування у дітей і жінок в період вагітності та лактації, найбільш часто в комплексному лікуванні захворювань пародонта і слизової оболонки порожнини рота застосовують фітопрепарати. Біологічно активні речовини, що містяться в них, обумовлюють виражений лікувальний і профілактичний ефект, стимулюють процеси регенерації, сприяють посиленню імунної реактивності організму в цілому. Лікарські препарати рослинного походження особливо ефективні при хронічній формі, оскільки фітотерапію і фітопрофілактику можна проводити тривалий час, що особливо важливо в стоматології [4, 10].

У стоматологічній практиці відомі спиртовий розчини хлорофіліпту, спиртова настойка календули і прополісу, настойка "Фітодент", спиртовий розчин "Стоматофіт", які застосовуються при місцевому лікуванні запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота та пародонта [7, 13]. Але, як відомо, постійне використання спиртових розчинів призводить до витончення і сухості слизової оболонки порожнини рота, що, в кінцевому рахунку, навпаки збільшить запальний процес у яснах [11].

Як відомо, стоматологічні захворювання найчастіше супроводжуються больовими відчуттями, тому зазвичай симптоматичне лікування даних патологій включає знеболюючі засоби [3, 11].

Відомі стоматологічні гелі "Камістад®" (Німеччина), "Дентінокс-гель Н" (Німеччина), "Камідент-Здоров'я" (Україна), які містять у своєму складі лідокаїну гідрохлорид у концентрації 2,0 % та настойку ЛРС, а саме квіток ромашки, та належать до фармакотерапевтичної групи "Місцевоанестезуючі препарати", - вони призначаються місцево для послаблення болісних відчуттів слизової оболонки, що спричинені прорізуванням зубів та зубними протезами, при болючих подразненнях та запаленнях слизової оболонки рота та губ [7, 13].

Патогенетичне лікування тканин пародонта полягає в застосуванні протизапальних препаратів, які найчастіше представлені нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) [1, 9].

Відомі стоматологічні гелі "Холісал" (Польща, Канада), "Холіцет" (Індія), "Мундізал" (Німеччина), до складу яких як активний фармацевтичний інгредієнт входить холіну саліцилат у концентрації 8,7 %; препарати належать до фармакотерапевтичної групи "Антисептичні препарати" та призначаються для лікування стоматитів і гінгівітів

різної етіології, гострого і хронічного пародонтиту, хейліту та молочниці, при зубному болі при інфекційно-запальних процесах в ротовій порожнині та при травмах слизової оболонки порожнини рота (у т. ч. внаслідок носіння зубних протезів) [7, 12, 13].

До основних недоліків усіх вищевказаних засобів можна віднести можливу появу печіння в місці застосування, алергічні реакції, а також ризик розвитку системних побічних явищ.

4. Суть винаходу

Задача корисної моделі (винаходу)

В основу винаходу поставлена задача розширити асортимент місцевих стоматологічних лікарських засобів шляхом створення нової фармацевтичної композиції у формі гелю, у якій завдяки поєднанню в одній лікарській формі компонентів природного та синтетичного походження у заданому співвідношенні забезпечується комплексна багатоспрямована дія при лікуванні та профілактиці запальних захворювань пародонта, слизової оболонки порожнини рота і при адаптації до знімних протезів.

Зазначаються удосконалення, що вносяться до винаходу (Вирішення поставленої задачі. Що Ви пропонуєте.)

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю містить активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) природного та синтетичного походження, гелеву основу та воду очищену, згідно з винаходом як АФІ використовують настойку "Фітодент", холіну саліцилат 80 % та лідокаїну гідрохлорид, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

настойка "Фітодент" 14,0-16,0

холіну саліцилат 80 % 7,0-9,0

лідокаїну гідрохлорид 1,0-2,0

гелева основа решта.

Оптимальний варіант заявленого засобу має наступний склад (мас. %):

настойка "Фітодент" 15,00

холіну саліцилат 80 % 8,00

лідокаїну гідрохлорид 1,50

карбопол марки Polacril 40P 1,50

10 % розчин натрію гідроксиду до рН 5,5- 7,5

OraRez® W-100L16 1,50

ніпагін 0,15

ніпазол 0,05

вода очищена решта.

Настойка "Фітодент" (ПАТ "ХФЗ "Червона зірка"", Україна) містить у своєму складі кореневища лепехи, квітки нагідок, ромашки і софори японської, листя кропиви, траву чистотілу, плоди шипшини та, завдяки комплексу БАР, має антисептичну, фунгіцидну, протизапальну, антихолінестеразну, репаративно-трофічну і гемостатичну активність. Препарат призначений для місцевої терапії при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота, а також в комплексному лікуванні захворювань пародонта [7, 10, 13].

Холіну саліцилат - похідне саліцилової кислоти є найпоширенішим НПЗЗ, що використовується у стоматології. Основним механізмом його дії є інактивація фермента циклооксигенази, внаслідок чого порушується синтез простагландину E2, тромбоциклінів та тромбоксану з арахідонової кислоти. Протизапальний ефект пов'язаний з нормалізацією підвищеної проникності капілярів та процесів мікроциркуляції тканин, а також пригніченням синтезу медіаторів запалення. Холіну саліцилат швидко всмоктується слизовою оболонкою ротової порожнини та проникає до нервових закінчень, проявляючи анальгезуючу, протизапальну та бактерицидну дію [12, 13].

Як місцевий анестетик нами був обраний лідокаїну гідрохлорид, як найефективніший знеболюючий засіб у стоматологічній практиці [11, 13].

Таким чином, вибір активних фармацевтичних інгредієнтів у складі стоматологічного гелю, що розробляється, визначено на основі функціонального стану слизової оболонки порожнини рота і патогенезу запального процесу захворювань тканин пародонта та пов'язано із застосуванням препаратів антимікробної, протизапальної, гемостатичної і регенеруючої дії, якими є настойка "Фітодент" і холіну саліцилат, та анальгезуючого ефекту, що забезпечує лідокаїну гідрохлорид.

Гелеподібну консистенцію, однорідність та стабільність при зберіганні лікарського засобу забезпечують оптимальні кількості допоміжних речовин, які використовують для створення гелевої основи.

Карбопол - синтетичний високомолекулярний рідкозшитий співполімер акрилової кислоти використовують як гелеутворювач, що забезпечує оптимальні структурно-механічні властивості та необхідну в'язкість. Гелі карбомеру (карбополу) прозорі, не створюють липкої плівки, їх можна отримувати в широкому діапазоні рН від 5,0 до 9,0. Вони термічно і мікробіологічно стійкі, стабільні при зберіганні, сумісні з багатьма хімічними (в тому числі лікарськими) речовинами. Саме карбопол марки Polacril 40P належить до гелеутворювачів, дозволених для орального застосування [16].

Системи з необхідною в'язкістю утворюються при нейтралізації карбополу 10 % розчином гідроксиду натрію до рН5,5-7,5, який має менші побічні ефекти при оральному застосуванні на відміну від інших нейтралізаторів [16].

OraRez® W-100L16 - мукозальний адгезив, який покращує адгезійні характеристики гелю, а це, у свою чергу, підвищує ефективність застосування стоматологічного лікарського засобу за рахунок збільшеного часу утримування на слизових оболонках та забезпечення пролонгованої дії [15].

Ніпагін і ніпазол є консервуючими компонентами. Вода очищена утворює гідрофільну фазу гелевої системи.

Активні компоненти і компоненти основи заявленого засобу представлені дозволеними до використання, фармацевтично прийнятними речовинами, проте їх якісне та кількісне співвідношення є новим, не відомим з джерел інформації.

ПРИКЛАД

Винахід ілюструється прикладами.

Приклад 1

Для одержання запропонованого винаходу карбопол диспергували у воді очищеній при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Процес диспергування даного гелеутворювача відбувався протягом 1 години.

Окремо одержували розчин АФІ: лідокаїну гідрохлорид і холіну саліцилати розчиняємо у настойці "Фітодент", в якій попередньо розчиняли ніпагін і ніпазол, при постійному перемішуванні до отримання однорідного прозорого розчину, а потім дану суміш додавали до гелевої основи.

Для нейтралізації карбополу готували 10 % розчин натрію гідроксиду згідно вимог ДФУ. Після нейтралізації одержували однорідний прозорий гель з необхідними реологічними параметрами.

В останню чергу до отриманого гелю при перемішуванні додавали OraRez® W-100L16, проводили гомогенізацію та ще нейтралізували 10 % розчином натрію гідроксиду до необхідного рН. Готовий гель являє собою однорідну прозору масу світло-коричневого кольору із специфічним запахом.

Кількісний вміст компонентів у прикладі наведено без урахування їх збільшення на технологічні втрати. Одержують 100,0 г заявленого засобу у формі стоматологічного гелю наступного складу, мас. %:

настойка "Фітодент" 15,00

холіну саліцилат 80 % 8,00

лідокаїну гідрохлорид 1,50

карбопол марки Polacril 40P 1,50 10 %
 розчин натрію гідроксиду до рН 5,5-7,5
 OraRez® W-100L16 1,50
 ніпагін 0,15
 ніпазол 0,05
 вода очищена до 100,0.

Приклад 2 Протимікробну активність дослідних зразків вивчали *in vitro* методом дифузії в агар (метод "колодязів"). Цей метод ґрунтується на здатності активної речовини дифундувати в агарове середовище, яке попередньо інокульовано культурами мікроорганізмів. Результати досліджень дозволяють характеризувати як антимікробну активність препарату, так і вивільнення антимікробних речовин з основи, оскільки зони затримки росту мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин в щільне живильне середовище. Як тест-культури використовували чисті культури: грам-позитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus* ATCC 25293, спорову культуру *Bacillus subtilis* ATCC 6633, грам-негативні культури *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031. Антифунгальну дію з'ясовували відносно дріжджоподібного грибу роду *Candida*-*Candida albicans* ATCC 885-653 [2]. При проведенні дослідів використовували однодобові суспензії бактеріальних мікроорганізмів у фізіологічному розчині, та дводобову культуру дріжджоподібного гриба. Мікробне навантаження становило 10⁷ мікробних клітин в 1 мл поживного середовища.

Як препарат порівняння використовували гель "Метрогіл Дента".

Результати наведені у табл. 1.

Таблиця 1 Результати антимікробної активності зразків (n = 5)

Зразок	Культури мікроорганізмів					
	S. aureus ATCC 25293	B. subtilis ATCC 6633	E. coli ATCC 25922	Pr. vulgaris ATCC 4636	Kl. pneumoniae ATCC 10031	C. albicans ATCC 885-653
	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм					
Стоматологічний гель	22,4±0,5	25,6±0,5	28,8±0,8	26,2±0,4	24,4±0,5	
- Метрогіл дента	20,8±0,4	23,6±0,5	26,8±0,4	23,2±0,4	25,6±0,5	18, 6±0,5

Примітка: « - » - зона затримки росту мікроорганізму відсутня.

Запропонований стоматологічний гель за протимікробною активністю перевищує препарат порівняння, володіє широким спектром протимікробної дії відносно бактеріальних культур, однак не проявляє антифунгальної активності відносно дріжджоподібного грибу *Candida albicans*.

Приклад 3

Вивчення аналгетичної активності гелів було проведено на моделі каолінового набряку (запальний процес, що супроводжується больовим синдромом, індукований каоліном), як моделі з найбільш вираженим ноцицептивним (больовим) компонентом [1, 19]. Дослідження проводилось методом Randall-Selitto з використанням електронного анальгезиметра Pressure Analgesimeter, виробництва WPI [17]. Дослідження проведено на щурах-самцях масою 160-220 г. Тварина фіксувалася в руках дослідника, його лапа поміщалася в анальгезиметр. Визначали силу тиску в грамах, що викликає реакцію відсмикування лапи/писк.

Каоліновий набряк моделювали шляхом субплантарного введення розчину каоліну (10 мг/мл) в кількості 0,1 мл/100 грам маси тіла (введення під апоневроз задньої лапи). У тварин оцінювалася вихідна ноцицептивна (больова) чутливість через 1 год. після введення флогогенного агента, після цього був нанесений гель на лапку, і через 1 годину 15 хвилин, 1 годину 30 хвилин і 2 години після моделювання ексудативного набряку. Розраховували відсоток зміни до вихідного порогу тактильної чутливості, а також відсоток зміни до рівня альгезії (больової реакції) через 1 год. після введення флогогенного агента. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням t-критерію Стьюдента [8].

Як препарат порівняння використовували гель "Камістад" (Німеччина). Результати наведені у табл. 2.

Таблиця 2 Результати вивчення аналгетичної активності тест-зразків

Зразок	Стат. показник	Вихідні дані	1 год.	1 год. 15 хв.	1 год. 30 хв.	2 год.
Стоматологічний гель n=5	М	271,5	187,0	292,6	300,8	225,8
	±m	67,9	25,0	46,5	33,5	32,4
	% 1	-	-	+56,5 %*	+60,8 %*	+20,7 %
	% 2	-	30,9*	+7,1 %	+10,7 %	-16,9%
Камістад® n=6	М	414,3	263,0	360,67	362,7	387
	±m	13,5	11,7	22,8	20,2	13,7

	% 1	-	-	+36,8*	+37,9*	47,1*
	+%2	-36,5	-12,3	-12,5	-6,7	0,05.≤* p

Примітки:

1 - відсоток зміни до максимуму больової реакції

2 - відсоток зміни до вихідного рівня тактильної чутливості

Заявлений стоматологічний гель виявив чіткий місцевоанестезуючий ефект на моделі каолінового набряку та перевершив референтний препарат Камістад® по виразності антиноцицептивного ефекту.

Вивчення антиексудативної (протизапальної) активності стоматологічного гелю проведено на щурах-самцях масою 160-180 г на моделі карагенінового набряку з використанням електронного плетизмометра (Plethysmometer, виробництва WPI) [1]. Тварина фіксувалася в руках дослідника, його лапа опускалася в резервуар з рідиною плетизмометра. Визначали об'єм витісненої рідини (об'єм лапи).

Карагеніновий набряк моделювали шляхом субплантарного введення розчину карагеніну (10 мг/мл) в кількості 0,1 мл/100 грам маси тіла (введення під апоневроз задньої лапи). Схема експерименту полягала у визначенні початкового об'єму лапи, вимірювання об'єму лапи через 1 год. після введення флогогенного агента, нанесення на запалену лапу досліджуваного гелю і проведення вимірювання об'єму запаленої лапи через 30, 60, 90 і 120 хв. після нанесення гелю. Розраховували відсоток зміни до вихідного обсягу лапи, а також зміни об'єму лапи до 1 год. після введення флогогенного агента [5]. Як препарат порівняння також використовували гель "Камістад" (Німеччина).

Результати наведені у табл. 3.

Таблиця 3 Результати вивчення антиексудативної активності тест-зразків

Зразок	Стат. показник	Вихідні дані	1,0 год.	1,5 год	2,0 год	2,5 год.	3,0 год.
Стоматологічний гель n=6	M	0,82	1,07	0,97	0,96	1,12	1,11
	±m	0,034	0,044	0,022	0,021	0,031	0,042
	% 1	-	-	-9,3	-10,2	+4,6 %	+3,7
	%2	-	+29,4*	+18,2	+16,1	+36,4	+35,6
Камістад® n=6	M	0,81	1,07	1,06	0,96	1,12	1,12
	±m	0,35	0,39	0,54	0,27	0,32	3,39

	%1	-	-	0,93	-10,2	+5,6	+5,6
	%2	-	+32,01*	+30,86	+18,5	+47,9	+47,9

Примітки: 1 - відсоток зміни обсягу лапи до 1-ї години ексудативної реакції; 2 - відсоток зміни до вихідного обсягу лапи; $0,05 \leq *p$

Препарати наносилися через 1 год. після введення флогогенного агента, в період запальної реакції, що характеризується домінуванням гістамінового і серотонінового компонента запалення. У дослідній групі через 1 год. після введення карагеніну відзначений помірний набряк, який полягав у збільшенні об'єму лапи на 29,4 %. Через 0,5-1 год. після нанесення заявленого стоматологічного гелю (1,5-2 години після введення флогогенного агента) відзначався слабкий антиексудативний ефект, що виражався в зниженні обсягу запаленої лапи на 9,3 %-10,2 %. У подальші періоди часу антиексудативний ефект був відсутній.

У групі тварин, що отримували референтний препарат, через 1 год. після введення карагеніну об'єм лапи збільшувався на 32,1 %. Препарат порівняння Камістад® виявив слабкий антиексудативний ефект лише через 2 год. після введення флогогенного агента (1 год. після аплікації препарату на лапу). Відзначалося зниження об'єму лапи на 10,2 % у порівнянні з патологією (1 год. після введення флогогенного агента). При цьому обсяг лапи на 18,5 % перевищував її початкове значення, що можна розглядати як тенденцію протизапальної активності. В інші періоди вимірювання антиексудативний ефект був відсутній.

Таким чином, заявлений стоматологічний гель виявив слабкий антиексудативний ефект через 1,5- 2 год. після введення флогогенного агента та перевершив референтний препарат Камістад® за тривалістю антиексудативного ефекту.

Репаративну активність гелю досліджували на моделі термічного опіку. Дослідження проведено на щурах-самцях лінії Wistar масою 160-220 г. За добу до моделювання опіку тваринам було здійснено депіляцію шкіри безпечним лезом в зоні нижньої третини спинки. Тваринам під кетаміновим (100 мг/кг) наркозом на попередньо виголену ділянку шкіри накладали дві нагріті до 100 °С круглі металеві пластини на 10 сек, що відповідає опіку III А-Б - III Б ступеню клінічної класифікації опіків і характеризується ураженням всієї товщі шкіри з повною загибеллю волосяних фолікулів, потових і сальних залоз [6]. Лікування проводили з першого дня після моделювання опіку шляхом нанесення тонкого шару гелю один раз на добу в один і той же час.

Усі тварини були поділені на 5 груп:

- тваринам 1 групи наносили гель на 1, 2, 3 добу після опіку і на 4 добу вивели з експерименту;

- тваринам 2 групи наносили гель на 4, 5, 6 добу після опіку і на 7 добу вивели з експерименту;

- тваринам 3 групи наносили гель на 11, 12, 13 добу після опіку і на 14 добу вивели з експерименту;

- тваринам 4 групи наносили гель на 18, 19, 20 добу після опіку і на 21 добу вивели з експерименту;

- 5 група - група контролю, тваринам з першого дня наносили ізотонічний розчин натрію хлориду на площу опіку і на 21 день вивели з експерименту.

Кожна група налічувала по 3 тварини.

Після виведення тварин з експерименту було відібрано зразки шкіри і піддано гістологічному дослідженню. У кожній групі оцінювали наступні морфологічні зміни: епітелізація, міграція та проліферація епітеліоцитів, створення пограничної зони, наявність запальних клітин (макрофагів) та неоангіогенез, інфільтрація запальних клітин.

Аналіз результатів гістологічного дослідження засвідчив збільшення клітинної інфільтрації у дермі під місцем термічного опіку та пограничній ділянці від 4 до 21 доби експерименту. Ознак регенерації епідермісу над термічним ураженням у терміни 4 і 7 діб не виявлено, лише окремі мітози у пограничній зоні, у волосяних фолікулах. На 14 і 21 добу виявлено регенеруючий епітеліальний вал у пограничній ділянці шкіри в результаті мітотичної активності клітин базального шару епідермісу, ознаки формування демаркаційної зони. Регенерація полягала у збільшенні кількості епітеліальних клітин, збільшенні висоти епідермісу у пограничній зоні і формування тонкого пласту клітин у ділянку опіку, під зруйнований епідерміс, але в жодному з випадків не досягав повного заміщення по площі опікового дефекту. Реєстрували збільшення щільності новоутворених судин у дермі пограничної зони і клітинного інфільтрату у всіх ділянках шкіри. Фібробласти були дифузно розподілені між колагеновими волокнами.

Після нанесення гелю виявлено тенденцію зменшення інфільтрації макрофагів, що є морфологічним проявом зменшення місцевої запальної реакції. Дещо більшим було відновлення у пограничній зоні, але це не досягало рівня реепітелізації зони дефекту. Реєстрували збільшення мітозів у волосяних фолікулах на 7 і 14 добу. Мітоз і міграцію клітин з фолікулів оцінюють як прояв репаративної реакції у гострій фазі опіку і є джерелом відновлення епідермісу [18].

У пограничній зоні відмічено ознаки ангіогенезу, формування окремих кровоносних судин.

Технічний результат.

Отримані результати свідчать, що досліджуваний гель зменшує місцеву запальну реакцію та має тенденцію сприяти регенерації шкіри в гостру фазу опіку.

Таким чином, запропоновано нову фармацевтичну композицію багатоспрямованої дії у формі стоматологічного гелю.

Фармацевтична композиція містить комбінацію діючих компонентів рослинного та синтетичного походження, є нетоксичною і безпечною. Запропонований стоматологічний гель одержують за простою технологією на стандартному обладнанні хіміко-фармацевтичного підприємства.

Заявлений засіб може знайти застосування в медичній практиці як фармацевтичний засіб для лікування і профілактики запальних захворювань пародонта, слизової оболонки порожнини рота та для адаптації до знімних протезів.

Джерела інформації: 1. Боль и проблема безопасности НПВС / А.В. Курята, Т.К. Лисунец, А.В. Зайченко, А.В. Черкасова. - Днепропетровск: Изд-во "Герда", 2014. - 84 с. 2.

