

**Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів  
ім. проф. М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»**

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Заст. директору інституту  
з наукової роботи  
д-р мед. наук, професор

\_\_\_\_\_ В.О. Радченко  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

**З В І Т**  
**про патентно-інформаційні дослідження**

**Найменування та шифр теми: «Вивчити механізми оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами і біологічно активними факторами плазми крові»**

**Найменування етапу "Визначення для щурів різного віку оптимальних термінів локального введення факторів росту плазми крові в післяопераційному періоді у випадку заповнення дефектів кістки алогенними кістковими імплантатами в комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або факторами росту"**

**Етап: завершальний**

Зав. відділом травматології  
опорно-рухової системи,  
д-р мед. наук, професор

\_\_\_\_\_ Корж М.О.  
\_\_\_\_\_ 2022 р.

2022 р.

## ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Найменування суб'єкта господарської діяльності:** Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України».

**Дата початку розробки** – 03.01.2020 р.

**Дата закінчення розробки** – 31.12.2022 р.

**Призначення, галузь використання, стислий опис об'єкта господарської діяльності (ОГД):** ОГД належить до галузі клінічної й експериментальної ортопедії та травматології і призначений для визначення механізмів оптимізації репаративного остеогенезу кістки залежно від віку реципієнта шляхом використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стовбуровими клітинами і біологічно активними факторами плазми крові.

ОГД – це спосіб оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або біологічно активними факторами плазми крові.

Під час виконання роботи експериментально визначено особливості репаративного остеогенезу щурів різних вікових періодів за умов використання для пластики дефектів критичного розміру алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стовбуровими клітинами і біологічно активними факторами плазми крові. Оцінено мінеральну щільність кісткової тканини у зоні трансплантації та визначено динаміку змін рівня біохімічних маркерів кісткоутворення в сироватці крові залежно від віку щурів та використання мезенхімальних стовбурових клітин і біологічно активних факторів плазми крові.

**СПИСОК ВИКОНАВЦІВ**

Зав лабораторії морфології

сполучної тканини,

канд. біол. наук

\_\_\_\_\_ Н.О. Ашукіна

«        » грудня 2022 р.

Ст. наук. співробітник

лабораторії морфології

сполучної тканини,

канд. біол. наук

\_\_\_\_\_ В.Є. Мальцева

«        » грудня 2022 р.

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН» – Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»

ЄПВ – Європейське патентне відомство

МСК – мезенхімальні стовбурові клітини

МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини

ОГД – об'єкт господарської діяльності

ХМУ – Харківський медичний університет

## ЗМІСТ

Загальні відомості.....	2
Список виконавців.....	3
Скорочення.....	4
Основна частина звіту.....	6
Г.1. Визначення патентоспроможності ОГД (новизни, винахідницького рівня та промислової придатності) .....	6
Форма Г.1.1. Патентна документація, відібрана для подальшого аналізу....	6
Форма Г.1.2. Інша науково-технічна документація, відібрана для подальшого аналізу .....	7
Форма Г.1.3. Документація, що відома з джерел посилання, але не виявлена в процесі пошуку .....	11
Форма Г.1.4. Техніко-економічні показники ОГД та об'єктів аналогічного призначення .....	12
Форма Г.1.5. Аналіз новизни, винахідницького рівня та промислової придатності ОГД .....	12
Висновки до розділу Г.1 .....	13
Г.2. Визначення ситуації щодо використання прав на об'єкти промислової власності.....	17
Г.3. Виявлення порушення прав власних чинних охоронних документів та заявників на об'єкти промислової власності.....	17
Додаток А Завдання на проведення патентних досліджень.....	18
Додаток Б Регламент пошуку .....	19
Додаток В Довідка про пошук .....	21

## ОСНОВНА ЧАСТИНА ЗВІТУ

Г.1. Визначення патентоспроможності ОГД (новизни, винахідницького рівня та промислової придатності)

### Форма Г.1.1. Патентна документація, відібрана для подальшого аналізу

ОГД, їх складові частини	Документи на об'єкти промислової власності	
	Бібліографічні дані	Відомості щодо їхньої дії
1	2	3
Спосіб оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або біологічно активними факторами плазми крові	<b>ЕС</b> Пат. ES2329953T3, МПК А61L27/3847. And increased bone regeneration using mesenchymal stem cells / Bruder S. P., Kadiyala S., G. F. Muschler; Osiris Therapeutics Inc. – заявл. 17.04.97; опубл. 02.19.09.	Не діє
	Пат. EP2358404B1, МПК А61L27/3834. Allografts combined with tissue derived stem cells for bone healing / Yaling Shi AlloSource. – заявл. 16.11.09; опубл. 24.08.11.	Діє
	Пат. EP2073862A2, МПК А61K35/12. Process and device for the preparation of platelet rich plasma for extemporaneous use and combination thereof with skin and bone cells / Toit du D. F., Turzi A. – заявл. 21.08.07; 03.08.16.	Діє
	<b>США</b> Пат. US20040197319A1, МПК А61K45/06. Wound healing composition derived from low platelet concentration plasma / Harch P., Gandy J. – заявл. 24.03.03; опубл. 10.07.04.	Не діє
	Пат. US20140024115A1, МПК C12N5/0667. Methods of combining mesenchymal stem cells and cartilage containing allografts, and products of combined mesenchymal stem cells and cartilage containing allografts / Bogdansky S., Shi Y., Atkinson B. – заявл. 10.12.2010; опубл. 23.01.2014.	Не діє
	Пат. US8936816B1, МПК А61K9/146. Composition of a bone repair mixture / Anderson T. S., Taylor T. E.; Vivex Biomedical Inc. – заявл. 10.06.14; опубл. 20.01.15.	Діє
	Пат. US9486483B2, МПК А61K35/28. Bone grafts including osteogenic stem cells, and methods relating to the same / Bhat A., Rao S., Laskowitz D. – заявл. 18.10.2013; опубл. 08.11.2016.	Діє
	Пат. US20160095958A1. Bone regeneration using stromal vascular fraction, platelet-derived growth factor-rich hydrogel, three-dimensional printed poly-epsilon-caprolactone scaffolds / W. Grayson, C. Cook, B.P.J. Hung, et al.; Johns Hopkins University. – заявл. 28.05.14; опубл. 07.04.16.	Не діє
	Пат. US10111906B2. Serum fraction of platelet-rich fibrin / Lacza Z., Váczi G.; Lacerta Technologies Inc. – заявл. 03.10.16; опубл. 03.10.18.	Діє

## Продовження форми Г.1.1

1	2	3
Спосіб оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або біологічно активними факторами плазми крові	Пат. US10994050B2, МПК А61F2/28. High yield and high precision bone graft substitute from stem cells / Dang A., Halloran B. – заявл. 08.11.2016; опубл. 04.05.2021.	Діє
	<b>Китай</b> Пат. CN109432129A, МПК А61K35/28. The evaluation method and application of mesenchymal stem cell preparation acute toxicity / Qi Chunlin, Li Wei, Xu Yongsheng, Li Zhengnan. – заявл. 10.12.08; опубл. 08.03.2019.	Діє
	<b>Україна</b> Пат. UA115089C2, МПК А61L27/3821. Медичний продукт на основі клітин людини для корекції остеорепаративних процесів / Оксимець В. М., Зубов Д. О., Васильєв Р. Г.; ТОВ "А.А. Партнерс". – заявл. 04.11.15; опубл. 11.09.17.	Діє

**Форма Г.1.2. Інша науково-технічна документація, відібрана для подальшого аналізу**

ОГД, його складові частини	Джерела інформації	Бібліографічні дані
1	2	3
Спосіб оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або біологічно активними факторами плазми крові	Frontiers in Medicine. – 2022.	Clinical Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Long-Bone Delayed Union and Nonunion: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Li, F. Xing, R. Luo, M. Liu, // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 8. doi: 10.3389/fmed.2021.771252
	Frontiers in Surgery. – 2021.	Platelet-Rich Plasma Combined With Autologous Grafting in the Treatment of Long Bone Delayed Union or Non-union: A Meta-Analysis / W. An, P. Ye, T. Zhu, Z. Li, J. Sun, // Frontiers in Surgery. – 2021. – Vol. 8. doi: 10.3389/fsurg.2021.621559
	Stem Cell Research & Therapy. – 2021.	Systemic therapy of MSCs in bone regeneration: a systematic review and meta-analysis / Fu J, Wang Y, Jiang Y, Du J, Xu J, Liu Y. – Stem Cell Research & Therapy. – 2021. – Vol. 12(1). – P. 377.
	Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery. – 2020.	A comparative evaluation of iliac crest bone graft with and without injectable and advanced platelet rich fibrin in secondary alveolar bone grafting for cleft alveolus in unilateral cleft lip and palate patients: A randomized prospective study / J. K. Dayashankara Rao, A. Bhatnagar, R. Pandey [et al.] // Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery. – 2020. doi: 10.1016/j.jormas.2020.07.007
	Platelets. – 2020.	Histological comparison of Platelet rich fibrin clots prepared by fixed-angle versus horizontal centrifugation / M. Fujioka-Kobayashi, M. Kono, H. Katagiri [et al.] // Platelets. – 2020. – P. 1-7.
	Journal of tissue engineering and regenerative medicine. – 2019.	Periosteum-derived mesenchymal progenitor cells in engineered implants promote fracture healing in a critical-size defect rat model / A. B. González-Gil, J. M. Lamo-Espinosa, E. Muiños-López et al. // Journal of tissue engineering and regenerative medicine. – 2019. doi: 10.1002/term.2821
	Biomaterials research. – 2019.	Sohn H. S. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries / H. S. Sohn, J. K. Oh // Biomaterials research. – 2019. – Vol. 23 (1). – P. 9–16.

1	2	3
	European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2018.	Choukroun, J. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept / J. Choukroun, S. Ghanaati // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – Vol. 44(1). – P. 87–95. doi: 10.1007/s00068-017-0767-9
	Journal of craniofacial surgery. – 2018.	Scaffold free bone regeneration using platelet-rich fibrin in calvarial defect model / Y. R. Jeon, M. J. Kim, Y. O. Kim et al. // Journal of craniofacial surgery. – 2018. – Vol. 29, №. 1. – P. 251-254. doi: 10.1097/scs.00000000000004210
	International journal of spine surgery. – 2018.	ISASS Recommendations and Coverage Criteria for Bone Graft Substitutes used in Spinal Surgery / C. Abjornson, A. Breceovich, T. Callanan et al. // International journal of spine surgery. – 2018. – Vol. 12, № 6. – P. 757–771.
	Stem Cell Research & Therapy. – 2018.	Repair of bone defects in rat radii with a composite of allogeneic adipose-derived stem cells and heterogeneous deproteinized bone / J. Liu, P. Zhou, Y. Long et al. // Stem Cell Research & Therapy. – 2018. – Vol. 27. – Vol. 9 (1). – P. 79.
	Stem cell research & therapy. – 2018.	The optimal time to inject bone mesenchymal stem cells for fracture healing in a murine model / X. Wang, C. Wang, W. Gou et al. // Stem Cell Research & Therapy. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 272.
	Cytotherapy. – 2018.	Double intratibial injection of human tonsil-derived mesenchymal stromal cells recovers postmenopausal osteoporotic bone mass / G. Kim, Y. M. Jin, Y. Yu et al. // Cytotherapy. – 2018. – Vol. 20 (8). – P. 1013–1027
	Stem Cells International. – 2018.	The effects of platelet-derived growth factor-bb on bone marrow stromal cell-mediated vascularized bone regeneration / M. Zhang, W. Yu, K. Niibe et al. // Stem Cells International. – 2018. – Vol. 2. – P. 1–16. doi: 10.1155/2018/3272098
	Platelets. – 2018.	Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma / X. Wang, Y. Zhang, J. Choukroun [et al.] // Platelets. – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 48–55.

1	2	3
	Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2017.	Reduction of the relative centrifugal force influences cell number and growth factor release within injectable PRF-based matrices / S. Wend, A. Kubesch, A. Orłowska et al. // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2017. – Vol. 28(12). – P. 1–11. doi: 10.1007/s10856-017-5992-6
	Ортопедия, травматология и протезирование. – 2017.	Попсуйшапка К. О. Визначення ролі збагаченого тромбоцитами фібрину в процесі регенерації дефекту тіла хребця (експериментальне дослідження) / К. О. Попсуйшапка, Н. О. Ашукіна, В. О. Радченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2017. – № 3 (608). – С. 32–38.
	Journal of Craniofacial Surgery. – 2017.	Kim J. Effects of growth factors from platelet-rich fibrin on the bone regeneration / J. Kim, Y. Ha, N. H. Kang // Journal of Craniofacial Surgery. – 2017. – Vol. 28 (4). – P. 860–865.
	Clinical oral investigations. – 2017.	Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? / R. J. Miron, M. Fujioka-Kobayashi, M. Hernandez [et al.] // Clinical oral investigations. – 2017. – Vol. 21 (8). – P. 2619–2627.
	Cell Tissue Bank. – 2017.	Evaluation of the effects of the combination of autologous mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on structural bone allograft healing / C.G. Park, M.W. Joo, J. Jeong et al. // Cell Tissue Bank. – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 229-238.
	Bioactive Materials. – 2017.	Wang W. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review / W. Wang, K. W. Yeung // Bioactive Materials. – 2017. – Vol. 2 (4). – P. 224–247.
	Asian spine journal. – 2017.	Divi S. N. Use of allogeneic mesenchymal cellular bone matrix in anterior and posterior cervical spinal fusion: a case series of 21 patients / S. N. Divi, M. M. Mikhael // Asian spine journal. – 2017. – Vol. 11 (3). – P. 454–462.
	International journal of molecular sciences. – 2017.	Behavior of gingival fibroblasts on titanium implant surfaces in combination with either injectable-PRF or PRP / X. Wang, Y. Zhang, J. Choukroun [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 331–346. doi:10.3390/ijms18020331
	Journal of Osseointegration. – 2016.	Histological comparison of an allograft, a xenograft and alloplastic graft as bone substitute materials / C. E. Nappe, A. B. Rezac, A. Montecinos et al. // Journal of Osseointegration. – 2016. – Vol. 8 (2). – P. 20–26.

1	2	3
	Journal of orthopaedic surgery and research. – 2017.	Prospective clinical and radiographic evaluation of an allogeneic bone matrix containing stem cells in patients undergoing two-level anterior cervical discectomy and fusion / T.A. Peppers, D.E. Bullard, J.S. Vanichkachorn et al. // Journal of orthopaedic surgery and research. – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 67.
	Journal of orthopaedic surgery and research. – 2016.	Clinical evaluation of an allogeneic bone matrix containing viable osteogenic cells in patients undergoing one-and two-level posterolateral lumbar arthrodesis with decompressive laminectomy / D. B. Musante, M. E. Firtha, B. L. Atkinson et al. // Journal of orthopaedic surgery and research. – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 63.
	Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. – 2015.	Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft / C. F. A. B. Mourão, H. Valiense, E. R. Melo [et al.] // Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões. – 2015. – Vol. 42, № 6. – P. 421–423.
	Cell transplantation. – 2015.	Systemic and local administration of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes fracture healing in rats / S. Huang, L. Xu, Y. Zhang et al. // Cell transplantation. – 2015. – Vol. 24 (12). – P. 2643–2655.
	European Cells & Materials. – 2015.	Systemic mesenchymal stem cell administration enhances bone formation in fracture repair but not load-induced bone formation / A. E. Rapp, R. Bindl, A. Heilmann et al. // European Cells & Materials. – 2015. – Vol. 29. – P. 22–34.
	Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2014.	Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice / V. Campana, G. Milano, E. Pagano et al. // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. – 2014. – Vol. 25 (10). – P. 2445–2461.
	Journal of Oral Implantology. – 2013.	Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation / C. H. Jo, Y. H. Roh, J. E. Kim [et al.] // Journal of Oral Implantology. – 2013. – Vol. 39(5). – P. 525-532.
	Calcified tissue international. – 2011.	Blood Vessel Wall-Derived Endothelial Colony-Forming Cells Enhance Fracture Repair and Bone Regeneration / K. S. Chandrasekhar, H. Zhou, P. Zeng et al. // Calcified tissue international. – 2011. – Vol. 89 (5). – P. 347.

## Продовження форми Г.1.2

1	2	3
	Bone. – 2010.	The effects of axial displacement on fracture callus morphology and MSC homing depend on the timing of application / A.S. Weaver, Y.P. Su, D.L. Begun et al. // Bone. – 2010. – Vol. 47 (1). – P. 41–48.
	Journal of Orthopaedic Research. – 2010.	Endothelial progenitor cells promote fracture healing in a segmental bone defect model / K. Atesok, R. Li, D. J. Stewart, E. H. Schemitsch // Journal of Orthopaedic Research. – 2010. – Vol. 28 (8). – P. 1007–1014.

**Форма Г.1.3.** Документація, що відома з джерел посилання, але не виявлена в процесі пошуку

Бібліографічні дані, щодо	
джерела посилання	документа, на який посилаються
1	2

В процесі пошуку не було документації, що відома з джерел посилання, але не виявлена.

**Форма Г.1.4.** Техніко-економічні показники ОГД – Спосіб оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або біологічно активними факторами плазми крові

Найменування та одиниці виміру	Техніко-економічні показники		
	об'єкта-аналога (держава, фірма, організація, модель, рік освоєння)		ОГД
	Repair of bone defects in rat radii with a composite of allogeneic adipose-derived stem cells and heterogeneous deproteinized bone / J. Liu, P. Zhou, Y. Long et al. // Stem Cell Res Ther. – 2018. – Vol. 27. – Vol. 9(1). – P. 79.	Evaluation of the effects of the combination of autologous mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on structural bone allograft healing / C.G. Park, M.W. Joo, J. Jeong et al. // Cell Tissue Bank. – 2017. – Vol. 18(2). – P. 229-238.	Спосіб оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або біологічно активними факторами плазми крові
Дослідження структури регенерату у дефекті кістки	так	так	так
Дослідження впливу вікових особливостей на структуру регенерату у дефекті кістки	ні	ні	так
Дослідження мінеральної щільності кістки	ні	ні	так
Дослідження рентгенологічних особливостей регенерату у дефекті кістки	так	так	ні
Дослідження біохімічних маркерів у сироватці крові	ні	ні	так
Дослідження експресії кісткових білків у регенераті дефекту кістки	ні	так	ні

**Форма Г.1.5.** Аналіз новизни, винахідницького рівня та промислової придатності ОГД.

ОГД, його складові частини		Прототип		Очікуваний результат	Можливості використання у промисловості або іншій сфері діяльності	Номер поданої заявки, дата подачі заявки
назва	сукупність ознак	Бібліографічні дані	сукупність ознак			
1	2	3	4	5	6	7

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ Г.1

Проведений аналіз патентної документації (див. форму Г.1.1) та науково-технічної літератури (див. форму Г.1.2) показав, що проблема оптимізації регенерації кістки шляхом використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК) і біологічно активними факторами плазми крові; оцінка мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у зоні трансплантації та визначення динаміки змін рівня біохімічних маркерів кісткоутворення в сироватці крові залежно від віку щурів і виду використаного імплантату є фундаментальним науковим напрямком.

Протягом багатьох років триває пошук оптимального імплантату з високими остеоіндуктивними та остеокондуктивними якостями для заповнення дефектів кісток, однак аутотрансплантати все ще залишаються «золотим стандартом» [Campana V., 2014]. Проте серед їх недоліків є неможливість отримання пластичного матеріалу відповідного розміру, швидка резорбція, необхідність подвійного хірургічного втручання та больові відчуття під час одержання. Через це використання алогенних кісткових імплантатів є поширеною практикою для заповнення кісткових дефектів [Narpe S. E. et al., 2016]. Водночас, через їхню попередню хімічну та фізичну обробку, вони мають гірші остеокондуктивні та остеоіндуктивні якості порівняно з аутотрансплантатами [Sohn H. S., Oh J. K., 2019]. Це обумовлює пошук шляхів для їхнього покращення актуальним напрямом кісткової біології, ортопедії та травматології.

Одним із перспективних підходів у цьому напрямку є насичення їх МСК, завдяки чому у них підвищується остеокондуктивні, остеоіндуктивні та остеогенні якості [Abjornson C. et al., 2018]. Теоретично, присутні живі клітини у таких імплантатах синтезують фактори росту, що стимулюють регенерацію кісткової тканини. Проте залишаються питання щодо життєздатності клітин після імплантації та різновидів факторів росту, які вони секретують. Проведено декілька клінічних випробовувань кісткових імплантатів, насичених клітинами, у разі їх використання для спондилодезу хребта [Peppers T. A. et al., 2017; Musante D. V. et al., 2016; Divi S. N. et al., 2017]. Згідно з результатами рівень спондилодезу (fusion rate) хребта складав від 89,4 до 90,7 %, що відповідає результатам використання аутологічних кісткових імплантатів.

У експериментальних дослідженнях встановлено, що локальне [Atesok K. et al., 2010; Chandrasekhar K. S. et al., 2011] або системне [Weaver A. S. et al., 2010] введення у організм мезенхімальних стовбурових клітин може сприяти регенерації перелому. За недавнім мета-аналізом 21 експериментального дослідження, системне застосування мезенхімальних стовбурових клітин має позитивний вплив на формування кісткової тканини під час регенерації кістки та підвищують мінеральну щільність кісткової тканини [Fu J. et al., 2021]. За умов системного введення МСК у молодих мишей встановлено збільшення об'єму кісткової тканини на 49 % порівняно з контрольною групою на 21 день після моделювання перелому [Rapp A. E. et al., 2015]. Також виявлено, що системне введення МСК у мишей на 7-

й день після моделювання перелому сприяє утворенню кісткової тканини та підвищенню міцності кісткової мозолі на 6-й тиждень експерименту [Wang X. et al., 2018]. У дослідженні на щурах не виявили відмінностей між локальним та системним введенням алогенних МСК та встановили, що це сприяє загоєнню перелому та підвищенню міцності кісткової мозолі на 5 тиждень спостереження [Huang S. et al., 2015]. Водночас використання алотрансплантатів або колагенових матриць у поєднанні з МСК у щурів також прискорює формування кісткової тканини у місці імплантації [González-Gil A. B. et al., 2019]. Крім того, локальне подвійне введення МСК у великогомілкову кістку мишей уповільнює втрату кісткової маси, яка відбувається з віком [Kim G. et al., 2018]. Використання алоімплантатів з культивованими на них МСК також сприяє формуванню кісткової тканини у щурів [Liu J. et al., 2018] та кролів (у поєднанні зі збагаченою тромбоцитами плазмою) [Park C.G. et al., 2017] у зоні дефекту кістки.

Основна патентна документація стосується дослідження способів оптимізації регенерації кістки шляхом використання МСК [Пат. № 2329953Т3; 115089С; 10994050В2]. Запропоновано спосіб використання алотрансплататів у комбінації з МСК [Пат. № 2358404В1; 20140024115А1; 9486483В2]. Також запропоновано спосіб оцінки токсичності препаратів з МСК у експериментальних умовах [Пат. № 109432129А].

Ще одним із перспективних підходів є застосування збагаченого тромбоцитами фібрину (англ. platelet-rich fibrin, PRF) завдяки вмісту в ньому факторів росту (тромбоцитарного (PDGF), росту ендотелію судин (VEGF), трансформувального (TGF)), які сприяють прискоренню ангиогенезу [Hu K. et al. 2016; Zhang M. et al., 2018], міграції та проліферації клітин [Crane J. L., Cao X., 2014] і, відповідно, регенерації кістки [Попсуйшапка К. О. з співав., 2016; Kim J. et al., 2017]. Проте недоліком PRF є його низькі біомеханічні якості й технологічні проблеми поєднання з біоматеріалами [Wang W., Yeung K. W., 2017]. У зв'язку з цим представляється раціональнішим використання рідкої складової центрифугату крові (в англомовній літературі і-PRF), яким легше просочувати біоімплантати і який, крім факторів росту, містить адгезивні білки (фібронектин і вітронектин), котрі підвищують біосумісність матеріалу. Доведено, що центрифугування крові за умов 600-700 обертів/хвилину сприяє підвищенню у і-PRF вмісту лейкоцитів та тромбоцитів та рівня VEGF и TGF- $\beta$ 1 [Choukroun & Ghanaati, 2018, Wend et al., 2017]. Серед переваг використання такої сироватки називають також вищий вміст факторів росту [Miron R. J. et al., 2018] та можливість стимулювати їхнє вивільнення завдяки більшій порівняно з PRF концентрації лейкоцитів [Wang X. et al., 2018]. Сьогодні опубліковані роботи щодо використання і-PRF у стоматології [Miron R. J. et al., 2018; Wang X. et al. 2017], поодинокі — в ортопедії, у разі поєднання з кістковою крихтою [Mourão C. F. A. B. et al., 2015]. Виявлено, що використання і-PRF сприяє формуванню більшого об'єму кісткової тканини у альвеолі та пригнічує резорбцію кістки у пацієнтів [Dayashankara Rao et al., 2020]. Залишаються маловивченим структурні особливості перебудови та біосумісність

алогенних і ксеногенних пластичних матеріалів, насичених біоактивними чинниками в складі сироватки крові. Два нещодавно опублікованих метааналіза щодо використання збагаченої тромбоцитами плазми підтвердили ефективність її застосування у пацієнтів під час хірургічного лікування у разі незрощення або уповільненого зрощення перелому [An W. et al., 2021; Li S. et al., 2022].

Основна патентна документація щодо збагаченого тромбоцитами фібрину стосується дослідження способів оптимізації регенерації кістки шляхом його використання [Пат. № 2073862A2; 10111906B2; 20040197319A1]. Запропоновано спосіб використання синтетичних 3D матриць у поєднанні з тромбоцитарним фактором росту [Пат. № 20160095958A1]. Розроблено препарат для покращення регенерації кістки шляхом подрібнення алотрансплантата на часточки менше 700 мкм з додаванням колагену, крові та плазми [Пат. № 8936816B1].

Проблема репаративної регенерації кістки є актуальною та її розв'язанню шляхом використання факторів росту присвячено дослідження багатьох науково-медичних центрів у різних країнах світу. Провідними країнами є: Великобританія, Ізраїль, Італія, США, Японія, Китай, Швейцарія, Туреччина. Найбільш відомими науковими центрами та асоціаціями, що займаються дослідженням є: National Institutes of Health (USA), American Society for Bone and Mineral Research, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Department of Medicine (Cambridge, UK), University Institute of Public Health (Cambridge, UK), Orthopaedic Research Society (ORS), Korea University College of Medicine (South Korea), Hospital for Special Surgery, (New York, USA), Hughston Clinic Orthopaedics (Nashville, Tennessee, USA), University of Michigan (USA), University of Ulm, Centre of Musculoskeletal Research (Germany), Institute of Orthopedics, Chinese PLA General Hospital (Beijing, China), University Mayor (Santiago, Chile).

У процесі виконання етапу НДР визначено, що використання для пластики дефектів критичного розміру (діаметр 3 мм, глибина 3 мм) в метафізі стегнової кістки щурів кісткових алоімплантатів із МСК сприяє збереженню анатомічної форми кістки через 90 діб після імплантації. Доведено перебудову алоімплантата протягом експерименту з утворенням кісткової та сполучної тканин. Площа сполучної тканини у тварин обох вікових груп була більшою на 14 та 28-у доби, а у тримісячних щурів — і на 90-у, ніж у раз застосування алогенних кісткових імплантатів окремо. За результатами гістологічних та біохімічних досліджень визначено, що введення МСК разом із алотрансплантатом відразу після травматичного ушкодження кістки спричинює уповільнення кісткоутворення незалежно від віку та надлишкове формування сполучної тканини. Додаткове введення алогенних МСК разом із алогенним кістковим імплантатом недоцільно використовувати у випадках свіжих травматичних ушкоджень кісток і без застосування імуносупресорів.

У результаті проведеного впродовж 2022 року пошуку виявлені джерела інформації, які внесені у форму Г.1.2. Проаналізовані наукові дослідження спрямовані на вивчення способів використанні збагаченої тромбоцитами плазми

крові для оптимізації регенерації кістки та у поєднанні з кістковими аlogenними імплантатами. Встановлено, що клінічне використання збагаченої тромбоцитами плазми крові дозволяє покращити та прискорити загоєння переломів у пацієнтів з уповільненням регенерації або з її порушенням. Проте нерозкритим залишається питання впливу i-PRF на регенерацію довгих кісток скелету в залежності від віку та за умов поєданого використання з кістковими аlogenними імплантатами. Невідомо, яка з форм введення i-PRF (ін'єкції або полімеризація разом з алоімплантатом) та на який термін (відразу з алоімплантатом або через декілька діб) після ушкодження є оптимальною для успішної регенерації кістки, що потребує подальших досліджень у цьому напрямку. Усе викладене визначає актуальність дослідження оптимізації регенерації кістки шляхом використання аlogenних кісткових імплантатів у комбінації з біологічно активними факторами.

Результати виконаної НДР є підґрунтям для розробки схем ефективнішого лікування пацієнтів з незрошенням / уповільненим зрошенням переломів, у випадку травм / хірургічних втручань з дефектами довгих кісток, які самостійно не загоюються.

## Г.2 Визначення ситуації щодо використання прав на об'єкти промислової власності

### Форма Г.2.1 Динаміка патентування

ОГД і його складові частини	єДержава заявника *	Документи на об'єкти промислової власності за роками подання ( за винятком документів-аналогів)										Всього	
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	2												13

UA-Україна; US-США; JP-Японія; CA-Канада; AU- Австралія; WO-World Intellectual Property Organization (WIPO).

### Форма Г.2.2 Взаємне патентування щодо ОГД, його складових частин

Держава заявника	Держава патентування							Кількість документів на об'єкти промислової власності		
	UUA	RRU	UUS	JJP	CCA	AAU	WWO	національних	одержаних в інших державах	всього
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11

Аналіз взаємного патентування не проводився.

### Форма Г.2.3 Документи-аналоги

Заявник, власник охоронного документа	Номер пріоритетної заявки	Дата пріоритету	Назва об'єкта промислової власності	Держава видачі, номер та дата публікації документа				
				5	6	7	8	9
1	2	3	4					

Документи-аналоги не виявлялись.

### Форма Г.2.4 Аналіз можливості застосування в ОГД відомих об'єктів промислової власності

ОГД, його складові частини	Документи на об'єкти промислової власності (бібліографічні дані)	Суть об'єкта промислової власності	Очікуваний результат від застосування
1	2	3	4

Аналіз можливості застосування в ОГД відомих об'єктів промислової власності не проводився.

### Форма Г.2.5 Ліцензійна діяльність фірм, організацій щодо ОГД, його складових частин

Ліцензіар	Ліцензіат	Об'єкт ліцензії	Рік укладання ліцензійного договору	Умови ліцензійного договору (обсяг прав, що їх передають за договором, строк дії, територія, тощо)
1	2	3	4	5

Ліцензійна діяльність фірм, організацій щодо ОГД, його складових частин не виявлялась.

**Г.3. Виявлення порушення прав власних чинних охоронних документів та заявників на об'єкти промислової власності**

**Форма Г.3.1 Документи або інші джерела інформації (патентний формуляр, звіт про патентні дослідження), що стосуються ОГД**

ОГД, його складові частини (в тому числі комплектувальні вироби)	Позначення (креслень, ДСТУ, ТУ, тощо)	Держава, стосовно якої проводиться перевірка щодо порушення прав	Виявленні документи та інші джерела інформації щодо ОГД, його складових частин (бібліографічні дані)	Підлягає/ не підлягає перевірці щодо порушення прав	Чинні охоронні документи (в тому числі документи - аналоги)
1	2	3	4	5	6

**Форма Г.3.2 Порівняльний аналіз об'єктів промислової власності та ОГД**

ОГД, його складові частини (позначення креслень, ТУ, ДСТУ тощо)	Держава, вид, номер документа	Ознаки, що їх порівнюють		Висновки		
		об'єкта промислової власності	ОГД, його складових частин	за кожною ознакою	за пунктом формули	в цілому за документом
1	2	3	4	5	6	7

**Форма Г.3.3 Висновки щодо порушення прав власників чинних охоронних документів та заявників на об'єкти промислової власності**

Держава перевірки	Порушені (так) не порушені (ні) права із зазначенням останнього за хронологією джерела інформації	Чинні охоронні документи, права власників яких порушені		Примітка
		вид, власник, строку дії	номер, початок документи - аналоги	

**Висновки до розділу Г.3. Дослідження з виявлення порушення прав власників чинних охоронних документів та заявників не проводилися.**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заст. директора ДУ «ІПХС  
ім. проф. М.І. Ситенка НАМН»д-р. мед. наук., проф. \_\_\_\_\_ В.О. Радченко  
\_\_\_\_\_ 2022 р.**ЗАВДАННЯ****на проведення патентних досліджень**

**Найменування теми:** Вивчити механізми оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами і біологічно активними факторами плазми крові.

**Назва етапу:** Визначення для щурів різного віку оптимальних термінів локального введення факторів росту плазми крові в післяопераційному періоді у випадку заповнення дефектів кістки алогенними кістковими імплантатами в комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або факторами росту

**Початок пошуку:** 03.01.2020 р.

**Закінчення пошуку:** 12.12.2022 р.

**Мета патентних досліджень:** аналіз тенденцій і напрямків розвитку науки з питань оптимізації регенерації кістки в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або факторами росту. Обґрунтування актуальності та доцільності виконання дослідження.

Таблиця А.1

**Види робіт під час проведення патентних досліджень та виконавці**

Види робіт	Підрозділи-виконавці	Відповідальні виконавці	Строки викона-ння робіт	Звітний документ
1. Розробка регламенту пошуку інформації	Лабораторія морфології сполучної тканини	Мальцева В.Є. Ашукіна Н.О.	3.01.2022	Додаток Б
2. Пошук, обробка інформації та оформлення довідки про пошук	Відділ науково-медичної інформації з патентно-ліцензійною групою	Мальцева В.Є. Ашукіна Н.О.	3.01.2022- 12.11.2022	Форми Г.1.1-1.5
3. Складання звіту		Мальцева В.Є. Ашукіна Н.О.	12.11.2022- 12.11.2022	Звіт

Зав. відділом травматології  
опорно-рухової системи  
д-р мед. наук, професор

\_\_\_\_\_ М.О. Корж  
\_\_\_\_\_ 2022 р.

Зав. відділом науково-медичної інформації  
з патентно-ліцензійною групою  
д-р мед. наук

\_\_\_\_\_ О.П. Бабуркіна  
\_\_\_\_\_ 2022 р.

## РЕГЛАМЕНТ ПОШУКУ

**Найменування теми:** Вивчити механізми оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами і біологічно активними факторами плазми крові

**Назва етапу:** Визначення для щурів різного віку оптимальних термінів локального введення факторів росту плазми крові в післяопераційному періоді у випадку заповнення дефектів кістки алогенними кістковими імплантатами в комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або факторами росту

**Етап:** завершення НДР

**Початок пошуку:** 03.01.2022 р.

**Закінчення пошуку:** 12.12.2022 р.

**Обґрунтування регламенту пошуку:** За результатами пошуку в Україні та за кордоном встановлено, що проблема репаративної регенерації кістки є актуальною та її розв'язанню шляхом використання факторів росту присвячено дослідження багатьох науково-медичних центрів у різних країнах світу. Провідними країнами є: Великобританія, Ізраїль, Італія, США, Японія, Китай, Швейцарія, Туреччина. Важлива складова частина даної проблеми, а саме вивчення властивостей алотрансплантатів для оптимізації регенерації кістки у разі пластики дефектів кісток у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або факторами росту потребує подальшого вивчення. Ретроспективність пошуку по джерелам науково-медичної інформації прийнята за 10 років, виходячи з потреб у інформації для вирішення поставленого завдання.

Таблиця Б.1

Предмет пошуку (ОГД, його складові частини)	Мета пошуку інформації	Держави пошуку	Класифікаційні індекси МПК, УДК	Ретроспективність пошуку	Джерела інформації
1	2	3	4	5	6
Способи оптимізації регенерації кістки шляхом використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або факторами росту	Обґрунтування актуальності та доцільності виконання роботи	Україна, Великобританія, Ізраїль, Італія, США, Японія, Китай, Швейцарія, Туреччина	УДК 616.71-003.93-089.843:611.018.54:611.018-08 МКИ А61L27/3847; А61K35/12; А61L27/3834; А61K9/146; А61K45/06; А61L27/3821	2011-2022 рр.	Електронні ресурси Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського. (наукова періодика, бібліотека авторефератів дисертацій, реферативна база даних «Україніка наукова», матеріали конгресів, симпозіумів, з'їздів. бібліотека ІПХС, бібліотека ХМУ PubMed Бази даних Google Scholar, Google Patent Укрпатент, ЄПВ Espacenet, Журнали за фахом вибірково: Ортопедия, травматология и протезирование, Asian spine journal; Bioactive Materials; Biomaterials research; Bone; Calcified tissue international; Cell Tissue Bank; Cell transplantation; Clinical oral investigations; Cytotherapy; European Cells & Materials; European Journal of Trauma and Emergency Surgery;

				Frontiers in Medicine; Frontiers in Surgery; International journal of molecular sciences; International journal of spine surgery; Journal of Craniofacial Surgery; Journal of Materials Science: Materials in Medicine; Journal of Oral Implantology; Journal of Orthopaedic Research; Journal of orthopaedic surgery and research; Journal of Osseointegration; Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery; Journal of tissue engineering and regenerative medicine; Platelets; Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Stem Cell Research & Therapy; Stem Cells International
--	--	--	--	--

Зав. відділом травматології  
опорно-рухової системи  
д-р мед. наук, професор

\_\_\_\_\_ М.О. Корж  
\_\_\_\_\_ 2022 р.

Зав. відділом науково-медичної інформації  
з патентно-ліцензійною групою  
д-р мед. наук

\_\_\_\_\_ О.П. Бабуркіна  
\_\_\_\_\_ 2022 р.

## ДОВІДКА ПРО ПОШУК

**Найменування теми:** Вивчити механізми оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами і біологічно активними факторами плазми крові

**Назва етапу:** Визначення для щурів різного віку оптимальних термінів локального введення факторів росту плазми крові в післяопераційному періоді у випадку заповнення дефектів кістки алогенними кістковими імплантатами в комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або факторами росту

**Етап:** завершення НДР

**Початок пошуку:** 03.01.2022 р.

**Закінчення пошуку:** 12.12.2022 р.

*Таблиця В.1*

### Джерела інформації, використані під час проведення пошуку

Предмет пошуку (ОГД, його складові частини)	Держави пошуку	Класифікаційні індекси МПК, УДК	Інформаційна база, використана під час пошуку	Бібліографічні дані першого та останнього за хронологією джерела інформації	
				Патентна інформація	Інша науково-технічна інформація
1	2	3	4	5	6
Способи оптимізації регенерації кістки шляхом використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами або факторами росту	Україна, Великобританія, Ізраїль, Італія, США, Японія, Китай, Швейцарія, Туреччина	A61L27/3847; A61K35/12; A61L27/3834; A61K9/146; A61K45/06; A61L27/3821 УДК 616.71-003.93-089.843: 611.018.54:611.018-08	Електронні ресурси Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського. (наукова періодика, бібліотека авторефератів дисертацій, реферативна база даних «Україніка наукова», матеріали конгресів, симпозіумів, з'їздів. бібліотека ІПХС, бібліотека ХМУ, бази даних	Описи винаходів до патентів вибірково	Журнали за фахом (2011–2021 рр.): вибірково Ортопедія, травматологія і протезування; Проблеми остеології; Asian spine journal; Bioactive Materials; Biomaterials research; Bone; Calcified tissue international; Cell Tissue Bank; Cell transplantation; Clinical oral investigations; Cytotherapy; European Cells & Materials; European Journal of Trauma and Emergency Surgery; Frontiers in Medicine; Frontiers in Surgery; International journal of molecular sciences; International journal of spine surgery; Journal of Craniofacial Surgery; Journal of Materials Science: Materials in Medicine; Journal of Oral Implantology; Journal of Orthopaedic Research; Journal of orthopaedic surgery and research; Journal of Osseointegration;

Продовження табл. В1

1	2	3	4	5	6
			PubMed, Google Scholar, Google Patent ЄПВ ESP@CEN ET, Укрпатент		Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery; Journal of tissue engineering and regenerative medicine; Platelets; Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões; Stem Cell Research & Therapy; Stem Cells International

**Висновки про виконання регламенту пошуку:** регламент пошуку виконаний повністю без пропусків.

Зав. відділом травматології  
опорно-рухової системи  
д-р мед. наук, професор

\_\_\_\_\_ М.О. Корж  
\_\_\_\_\_ 2022 р.

Зав. відділом науково-медичної інформації  
з патентно-ліцензійною групою  
д-р мед. наук

\_\_\_\_\_ О.П. Бабуркіна  
\_\_\_\_\_ 2022 р.