



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **144545** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)

G09B 23/28 (2006.01)

A61K 35/14 (2015.01)

A61F 7/00

A61P 25/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2020 02335**

(22) Дата подання заявки: **10.04.2020**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **13.10.2020**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **12.10.2020, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):

**Кудокоцева Ольга Валентинівна (UA),
Ломакін Іван Іванович (UA),
Мамонтов Вячеслав Володимирович
(UA),
Бабійчук Владислав Георгієвич (UA)**

(73) Володілець (володільці):

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

(57) Реферат:

Спосіб лікування цереброваскулярних порушень головного мозку в експерименті включає внутрішньочеревне введення кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини в дозі $(1,0-2,0) \times 10^7/\text{кг}$. Додатково за добу до введення кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини проводять ритмічну краніоцеребральну гіпотермію.

UA 144545 U

UA 144545 U

Корисна модель належить до галузі експериментальної медицини.

Відомий спосіб лікування мікроциркуляторних порушень головного мозку у щурів, який включає інтрацеребральне введення мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку [1].

Недоліком цього способу є його травматичність та складність, що пов'язано з введенням клітин наркотизованим тваринам.

Найбільш близьким до заявленого є спосіб лікування цереброваскулярних порушень головного мозку у щурів, який включає одноразове внутрішньочеревне введення кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини в дозі $(1,0-2,0) \times 10^7/\text{кг}$ [2].

Недоліком цього способу є те, що він не дозволяє в повній мірі відновити порушення просторової пам'яті у щурів з цереброваскулярною патологією.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити відомий спосіб лікування цереброваскулярних порушень головного мозку таким чином, щоб забезпечити поліпшення просторової пам'яті.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування цереброваскулярних порушень головного мозку, який включає внутрішньочеревне введення кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини в дозі $(1,0-2,0) \times 10^7/\text{кг}$, згідно з корисною моделлю, додатково за добу до введення кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини проводять ритмічну краніоцеребральну гіпотермію.

Проведення ритмічної краніоцеребральної гіпотермії до введення кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові дозволяє покращити проходження різних елементів крові крізь гематоенцефалічний бар'єр, що сприяє поліпшенню просторової пам'яті у тварин.

Для проведення ритмічної краніоцеребральної гіпотермії використовують апарат з блоком програмного управління, що забезпечує в заданому режимі переривчасту подачу холодоагенту (холодне повітря з температурою $4-6^\circ\text{C}$) при частоті впливу $0,05-0,2$ Гц. Під час ритмічної краніоцеребральної гіпотермії тварини перебувають в спеціальній камері, що обмежує рух. В камеру подають потік холодного повітря на краніоцервікальну ділянку. Тварина протягом всієї процедури дихає атмосферним повітрям. Ритмічну краніоцеребральну гіпотермію проводять одноразово, тривалість сеансу не перевищує 60 хвилин, ректальна температура тварини - не нижче 35°C . Через добу після проведення ритмічної краніоцеребральної гіпотермії вводять кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини в дозі $(1,0-2,0) \times 10^7/\text{кг}$.

Приклад

В експерименті використовували щурів-самців лінії SHR віком 12-13 місяців, вагою 250-300 г з генетично детермінованою артеріальною гіпертензією, яка призводить до розвитку цереброваскулярної патології.

Всі тварини були поділені на три групи: група 1 - інтактні щури, яких не лікували, група 2 - щури, яким вводили кріоконсервовані ядровмісні клітини кордової крові одноразово внутрішньочеревно в дозі $(1,0-2,0) \times 10^7$ життєздатних клітин на кг маси тіла тварини в об'ємі 1 мл, група 3 - щури з поєднаним застосуванням краніоцеребральної гіпотермії та клітинного препарату.

Щурам групи 2 вводили суспензію кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові в аутоплазмі одноразово внутрішньочеревно в дозі $(1-2) \times 10^7$ життєздатних клітин на 1 кг маси тіла тварини.

Щурам групи 3 спочатку проводили сеанс ритмічної краніоцеребральної гіпотермії [3], після чого через добу їм вводили суспензію кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини одноразово внутрішньочеревно в дозі $(1-2) \times 10^7$ життєздатних клітин на 1 кг маси тіла тварини.

Для оцінки ефективності лікування цереброваскулярних порушень головного мозку досліджували когнітивні функції тварин: просторову пам'ять, ступінь тривожності та агресії на чужака і тривалість пошукових реакцій.

Просторову пам'ять у щурів оцінювали за методом водного лабіринту Морріса [4]. Для цього лабораторних тварин через 7 діб після введення препарату кордової крові навчали уникати примусового плавання шляхом знаходження прихованої під водою платформи, яку розташовували в одному з чотирьох квадратів басейну для плавання. Температура води була $(26 \pm 2)^\circ\text{C}$. Результати наведені в таблиці.

З таблиці видно, що у спонтанно гіпертензивних щурів групи 1 відзначалися труднощі в придбанні навичок знаходження платформи в водному лабіринті Морріса. Введення щурам групи 2 кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини лише частково змінювало параметри пошукових поведінкових реакцій. Статистично значуще зменшення часу знаходження платформи в водному лабіринті Морріса спостерігалось, починаючи тільки з 4-ої спроби. Поєднане застосування ритмічної краніоцеребральної гіпотермії та препарату кордової

крові викликало у даної групи тварин якісно-кількісні зміни пошукових поведінкових реакцій: час пошуку платформи значно скорочувався, починаючи вже з 2-ої спроби, що свідчить про підвищення цілеспрямованої рухової активності та поліпшення просторової пам'яті у тварин. Інші когнітивні функції спонтанно гіпертензивних щурів - ступінь тривожності та агресії на чужака і тривалість пошукових реакцій залишалися на рівні найближчого аналога.

Таблиця

Динаміка змін просторової пам'яті у щурів

Групи щурів		Спроби знаходження			платформи		
	1	2	3	4	5	6	7
	Час знаходження платформи, секунди						
1	>60	52±4	48±4	38±4	22±3	19±2	16±1
2	>60	54±3	52±4	32±2	18±2	18±3	12±4
3	59±6	42±4 ¹	32±2 ¹	28±4 ¹	18±2	12±3 ¹	14±2

Примітка: - статистично значущі відмінності між 2 і 3 групою щурів ($p < 0,05$).

Джерела інформації:

1. Соколова И.Б., Федотова О.Р., Гилерович И.В. и др. Эффективность применения интрацеребральной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток для коррекции возрастных изменений микроциркуляции в головном мозге крыс // Цитология. - 2014. - Т. 56, № 4. - С. 273-281.
2. Бабійчук В.Г., Айдарова В.С., Кудогоцева О.В., Ломакін І.І., Мамонтов В.В. Спосіб лікування цереброваскулярних порушень головного мозку. Патент України №128597, А61К 35/14, 2018.
3. Бутров А.В., Шевелев О.А., Петрова М.В. и др. Методические рекомендации по применению медицинского изделия "АТГ-01 (аппарат терапевтической гипотермии-01)" у больных в критических состояниях ТУ 9444-001-74101900-2011, РУ №ФСР 2011/11788: учеб. пособие; ФГАОУ ВПО "Российский университет дружбы народов", ФГБУ РНИИ им. Л.А. Поленова, ФГБУ Клиническая больница № 1 УДП. Москва. - 2014. - 41с.
4. Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Экспериментальные модели когнитивных нарушений // Международный вестник ветеринарии. - 2016. - № 1. - С. 105-116.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування цереброваскулярних порушень головного мозку в експерименті, який включає внутрішньочеревне введення кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини в дозі $(1,0-2,0) \times 10^7/\text{кг}$, який **відрізняється** тим, що додатково за добу до введення кріоконсервованих ядровмісних клітин кордової крові людини проводять ритмічну краніоцеребральну гіпотермію.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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