



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116054** (13) **C2**
(51) МПК

A61K 35/30 (2015.01)

A61K 35/407 (2015.01)

A61K 35/545 (2015.01)

A61P 25/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 07385	(72) Винахідник(и):	Сінельник Андрій Аркадійович (UA), Матіящук Ірина Георгіївна (UA), Сич Наталія Сергіївна (UA), Клунник Марія Олексіївна (UA), Демчук Марія Петрівна (UA), Іванкова Олена Віталіївна (UA), Скалозуб Марина Вікторівна (UA), Сорочинська Христина Ігорівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	07.07.2016	(73) Власник(и):	ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ЦЕНТР ЕМБРІОНАЛЬНИХ ТКАНИН "ЕМСЕЛЛ", вул. Сирецька, 37-а, м. Київ, 04073 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.01.2018	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 199851781 A1, 19.11.1998 WO 2006014642 A1, 09.02.2006 KR 20100020445 A, 22.02.2010 Перспективы создания нового класса лекарственных соединений на основе фетального сырья / Суббота Н.П. // Провизор : интернет-журнал. -1999. -№ 2 [Интернет публикация] URL: http://www.provisor.com.ua/archive/1999/N2/subbota.php) Stem-cell research: drawing the line / no autor // The Lancet. – 2001. -Vol. 358. -№ 9277. –Р.163 Биогенні стимулятори та їх застосування / Грабовський С.С. // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Ґжицького. – 2011. - Том 13. - №2 (48)ю –частина 1. - С. 39 – 47 UA 99813 C2, 10.10.2012 UA 98507 C2, 11.09.2007 Stem cell therapy for Alzheimers disease / Omar M.E. Abdel-Salam // CNS & neurological disorders-drug targets. - 2011. –Vol. – 10. - № 4. – Р. 459-85 Комбинированная терапия болезни Альцгеймера /Е.Е. Васенина, Н.А. Трусова, О.А. Ганькина, О.С. Левин. // Современная терапия в психиатрии и неврологии.-2013. - № 2. - С. 10-14
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.01.2018, Бюл.№ 1		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.01.2018, Бюл.№ 2		

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА З ВКЛЮЧЕННЯМ ПРЕПАРАТІВ З МАТЕРІАЛУ ЕМБРІОФЕТАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА ВИДІЛЕНИХ З НЬОГО КЛІТИН

(57) Реферат:

Винахід належить до способу комплексного лікування пацієнтів, хворих на хворобу Альцгеймера шляхом введення препаратів з матеріалу ембріофетального походження та

UA 116054 C2

виділених з нього клітин у вигляді суспензій, що містять стовбурові клітини, на фоні стандартної терапії, та включає приготування та введення щонайменше двох препаратів у вигляді розмороженої після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин, виділених з матеріалу фетусу людини 9-12 тижня гестації, одна з яких містить стовбурові клітини з фетальної печінки, друга суспензія містить стовбурові клітини з фетального головного мозку, причому суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки вводять шляхом внутрішньовенного введення в об'ємі, не меншому за 0,6 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за $36,18 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення, суспензію стовбурових клітин з головного мозку вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,7 мл з кількістю клітин не менше за $3,27 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення, причому вказані суспензії стовбурових клітин вводять одночасно з проведенням стандартної медикаментозної терапії, а перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки додатково виконують премедикацію.

Винахід належить до галузі медицини, а саме до неврології та клітинної терапії, та може бути використаний при лікуванні пацієнтів, хворих на хворобу Альцгеймера (ХА) шляхом введення препаратів з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин у вигляді суспензій, що містять стовбурові клітини, на фоні стандартної медикаментозної терапії, з метою зменшення ступеню когнітивних порушень (КП), сповільнення прогресування захворювання, покращення денної активності.

У всьому світі налічується 47,5 мільйона (млн.) людей з деменцією, і щорічно реєструється 7,7 млн. нових випадків захворювання. ХА є найбільш поширеною причиною деменції - на неї припадає 60-70 % всіх випадків. За даними епідеміологічних досліджень, в світі близько 25 млн людей страждають на ХА, причому ця цифра неухильно зростає і за прогнозами до 2050-го року може досягти 114 млн. [1].

Згідно з даними офіційної медичної статистики, в Україні налічується 49 тисяч пацієнтів із діагнозом "деменція", включаючи хворобу Альцгеймера, судинні та змішані деменції. Проте, якщо спиратися на статистичні дані ВООЗ, у нашій країні 16 % (8,5 млн) популяції - люди віком 65 років, серед яких близько 800 тисяч можуть мати деменцією. Це дозволяє припустити, що у понад 750 тисяч літніх людей захворювання не діагностовано [2].

Серед механізмів розвитку ХА, виділяють поступову втрату нейронів та зв'язків між ними, відкладення токсичного β -амілоїду в міжклітинному просторі, що формує "сенільні бляшки", та інтранейрональні нейрофібрилярні клубочки, в основі яких стоїть гіперфосфорильований тау-протеїн. Окрім того, розвиваються так звані вторинні патогенетичні процеси. До них належать запальні зміни, окислювальний стрес, порушення вироблення клітиною енергетичних субстанцій, зниження вазореактивності, ексцитотоксичність та інші [4].

У патогенезі ХА відіграють значну роль розлади холінергічної, глутаматергічної і катехоламінергічної систем, які тісно асоційовані з когнітивними та мнестичними процесами [3].

Жоден з існуючих методів лікування не дає змоги призупинити дегенерацію і смерть груп клітин, схильних до патологічного процесу. У зв'язку з цим, основною метою сучасної фармакотерапії ХА є якнайшвидше симптоматичне лікування. Існуючі методи лікування направлені на уповільнення швидкості прогресування когнітивного дефіциту, компенсацію поведінкових та психотичних порушень та зменшення навантаження на осіб, що проводять догляд за хворими.

У стандартному лікуванні ХА використовуються дві основні групи препаратів: інгібітори холінестерази (ІХЕ), та модулятори глутаматних рецепторів NMDA-типу. Дегенеративні процеси, що розвиваються у ядрах Мейнерта, призводять до гіпохолінергічного синдрому, який проявляється порушенням уваги, збудженням, сплутаністю свідомості, психотичними розладами [3]. У патологічному каскаді накопичення (3-амілоїду в головному мозку приймає участь глутамат, що має токсичний вплив. Активація NMDA-рецепторів сприяє патологічному фосфорильованню тау-протеїну [5].

Відомий спосіб зменшення ступеня КД та досягнення тривалої компенсації ХА, в якому пропонується застосовування донепезилу, івастигміну та галантаміну (ІХЕ) та мемантину, які призначають у лікуванні пацієнтів із ХА.

Усі три зазначені ІХЕ застосовуються в клінічній практиці. Проте, вони відрізняються за механізмом дії. Незважаючи на різні механізми дії та певні особливості, притаманні кожному з препаратів цієї групи, метааналіз наявних даних показує, що ефективність і безпеку їх у хворих на ХА в цілому є тотожна [1]. Додавання мемантину до терапії, побудованій на ІХЕ, підвищує її ефективність [6, 7]. Мемантін є селективним неконкурентним блокатором NMDA-рецепторів, який може попереджати ексайтотоксичну активацію рецепторів. Метааналіз результатів випробувань показав, що поєднання ІХЕ і мемантину призводить до поліпшення когнітивних, функціональних, поведінкових порушень, а також сприятливому загальному клінічному враженню тільки у пацієнтів з помірним і важким ступенем тяжкості ХА [8]. У дослідженні DOMINO-AD ефективність комбінації ІХЕ та мемантину була поставлена під сумнів [9]. Недоліком відомого способу лікування ХА є недостатня ефективність лікування, розвиток численних побічних ефектів.

Ще одним напрямком в лікуванні ХА є застосування нейротрофічних препаратів. Найбільш ефективний для лікування ХА комплекс низькомолекулярних нейропептидів, що добре проходить скрізь гематоенцефалічний бар'єр - церебролізин [9]. Саме комбінація з церебролізином дозволила зменшити кількість небажаних явищ і поліпшити переносимість ІХЕ. Однак, існує обмеження призначення даної комбінації, особливо серед пацієнтів з вираженими психотичними порушеннями.

Таким чином, жоден із вищеперерахованих методів лікування не є 100 % ефективним з огляду зменшення КП та безпечним при ХА. Це стимулює дослідників світу до розробки принципово нових, доступних та ефективних методів лікування хворих на ХА. Новим напрямом в лікуванні цієї проблеми може бути застосування в комплексній терапії суспензій, що містять фетальні стовбурові клітини (ФСК). У численних дослідженнях ембріональні стовбурові клітини, а також стовбурові клітини, отримані з дорослих донорів трансплантували у інтактний мозок мишей чи пацюків. В ураженому мозку введені стовбурові клітини цілеспрямовано мігрували в напрямку пошкоджених ділянок мозку, де вони починають проліферацію у функціональні нейрони. Нервові клітини-попередники можуть бути введені і у вену, і все ж, мігрують в мозкові пошкоджені ділянки і спричиняють функціональне відновлення. Спостереження на тваринних моделях одержали докази того, що пересажені стовбурові клітини або клітини-попередники нейронів зберігають життєздатність, мігрують і диференціюються в холінергічні нейрони, астроцити і олігодендроцити та сприяють відновленню когнітивних порушень. Крім заміни втрачених або пошкоджених клітин, стовбурові клітини стимулюють ендогенні попередники нейронів, підсилюють структурну нейропластичність та сприяють зменшенню рівня протизапальних цитокінів та сповільненню нейронального апоптозу [11]. Клінічні дослідження свідчать про безпеку, ефективність і трансплантаційний потенціал стовбурових клітин терапії [12].

Відомий спосіб транспортування клітин до пошкодженої або дегенерованої, або травмованої центральної нервової системи, зокрема при ХА, що включає приготування та введення ефективною кількістю препарату, яка містить щонайменше одну нейронну стовбурову клітину і ефективну кількість гіалуронідази, у верхню третину назальної порожнини, що забезпечує досягнення стовбуровими клітинами пошкодженої центральної нервової системи з оминанням гематоенцефалічного бар'єра (патент України на винахід № 98507, дата публікації - 25.05.2012, кл. МПК (2012.01): А61К35/30).

Запропонований спосіб лікування ХА дозволяє обійти гематоенцефалічний бар'єр при введенні препарату.

Відомий спосіб лікування ХА, що включає введення диференційованих клітин людини, що походять із ембріональних стовбурових клітин чи клітин, які подібні до ембріональних стовбурових клітин, чи інших типів стовбурових клітин, які походять із ембріона, шляхом переносу ядер соматичних клітин (заявка Російської Федерації на винахід № 2004117092, дата публікації - 20.11.2005р., кл. МПК⁷: С12Н5/00).

Відомий спосіб дозволяє лікувати захворювання та стани, зокрема, хворобу Альцгеймера, м'язову дистрофію, дефекти або пошкодження спинного мозку, розсіяний склероз тощо.

Недоліком відомого способу лікування ХА є його складність та недостатнє відновлення нервових клітин, що не дозволяє зменшити прояви нейродегенеративного процесу, характерного для хвороби Альцгеймера.

Найбільш близьким до способу лікування хвороби Альцгеймера, що заявляється, є спосіб лікування хвороби Альцгеймера, що включає приготування та внутрішньом'язові і внутрішньовенні ін'єкції разом з введенням через епідуральний катетер, поперекову пункцію, інтратекальний або каудальний шляхи введення препарату з матеріалу ембріофетального походження, що містить комбінацію кровотворних стовбурових клітин та нейрональних стовбурових клітин-попередників в кількості від приблизно 750 000 до приблизно 160 млн. клітин, що отримані з 2-7-денних ембріонів (патент України на винахід №99813, дата публікації- 10.10.2012р., кл. МПК (2012.01): А61К35/48).

Відомий спосіб лікування забезпечує зупинку або стабілізацію прогресування хвороби, що сприяє збільшенню самостійності пацієнта.

Однак, недоліком відомого способу лікування є недостатня ефективність лікування ХА, що обумовлена відкладенням токсичного β -амілоїду в міжклітинному просторі, недостатньою кількістю відновлених нейронів у пошкоджених ділянках мозку при довгому терміні лікування, зокрема протягом усього життя. Крім того, недоліком відомого способу лікування ХА є складність приготування препарату, що містить стовбурові клітини, а саме необхідність їх культивування.

Задачею винаходу, що заявляється, є удосконалення способу комплексного лікування ХА препаратами з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин, в якому за рахунок запропонованої послідовності проведення лікування з використанням розморожених після кріоконсервації суспензій з терапевтично ефективною кількістю стовбурових клітин, забезпечуються підвищення ефективності лікування ХА за рахунок зменшення відкладень токсичного β -амілоїду в міжклітинному просторі, збільшення кількості відновлених нейронів у пошкоджених ділянках мозку без необхідності підбору донора за антигенами гістосумісності. В

результаті - покращуються когнітивні функції та збільшується повсякденна активність. Крім того, забезпечується запобігання виникненню алергійних реакцій у хворих на ХА при проведенні лікування.

Поставлена задача вирішується запропонованим способом комплексного лікування ХА, що включає приготування та введення препарату з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин у вигляді суспензії, що містить терапевтично ефективну кількість стовбурових клітин, в якому виготовляють та вводять щонайменше два препарати у вигляді розмороженої після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин, виділених з матеріалу фетусу людини 9-12 тижня гестації, одна з яких містить стовбурові клітини з фетальної печінки, друга суспензія містить стовбурові клітини з фетального головного мозку, причому суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки вводять шляхом внутрішньовенного введення в об'ємі, не меншому за 0,6 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за $31,09 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення, суспензію стовбурових клітин з фетального головного мозку вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,7 мл з кількістю клітин не менше за $3,27 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення, причому вказані суспензії стовбурових клітин вводять одночасно з проведенням стандартної медикаментозної терапії, а перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки додатково виконують премедикацію.

Як стандартну медикаментозну терапію призначають введення препаратів із групи інгібіторів холінергези (іХЕ) та/або модуляторів глутаматних рецепторів NMDA-типу та/або нейротрофічних препаратів.

Суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки, як правило, вводять разом із фізіологічним розчином натрію хлориду зі швидкістю 20-40 крапель за хвилину.

При цьому премедикацію виконують шляхом внутрішньовенного введення 10 мг димедролу і 30 мг преднізолону.

Перед введенням розморожених після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки та суспензій стовбурових клітин з фетального головного мозку додатково виконують клінічне та лабораторне обстеження стану хворого, проводять нейропсихологічне тестування.

Перед проведенням лікування та через 6 та 9 місяців після введення розморожених після кріоконсервації суспензій стовбурових клітин з фетальної печінки та фетального головного мозку здійснюють контроль за клінічними, лабораторними та нейропсихологічними показниками.

Нами встановлено, що за рахунок введення принаймні двох суспензій, що містять терапевтично ефективну кількість стовбурових клітин ембріофетального походження, а саме внутрішньовенного введення суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки людини 9-12 тижня гестації в об'ємі не меншому за 0,6 мл з кількістю ядровмісних клітин не менше за $31,09 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення та підшкірного введення суспензії стовбурових клітин з головного мозку фетусу людини 9-12 тижня гестації, в об'ємі не меншому за 0,7 мл з кількістю ядровмісних клітин не менше за $3,27 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення, забезпечується міграція і потрапляння оптимальної кількості стовбурових клітин, що оминають гематоенцефалічний бар'єр, в ділянки пошкоджених тканин головного мозку, де стовбурові клітини активно розмножуються, продукують речовину, що здатна активувати процес відновлення. В результаті цього відбувається регенерація нейронів, відновлюється робота мозку, покращується постачання кисню у мозок та відбувається заміщення стовбуровими клітинами уражених тканин головного мозку при зменшенні відкладень токсичного β -амілоїду в міжклітинному просторі головного мозку. Таким чином, прогресування ХА значно сповільнюється, покращуються когнітивні функції, пам'ять, з'являється позитивна психоемоційна динаміка та збільшується повсякденна активність хворих при подовженні життя.

Крім того, відбувається покращення стану кровоносних судин та утворюється і проростає сітка нових кровоносних судин до ураженого органу, що створюють додатковий кровотік та покращують кровопостачання мозку хворого. При цьому проведення премедикації перед введенням розмороженої після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки дозволяє запобігти виникненню алергійних реакцій хворих під час проведення лікування при хорошій перенесимості лікування.

Застосування препаратів з матеріалу ембріофетального походження виключає необхідність підбору донора за антигенами гістосумісності, що забезпечує можливість введення суспензії стовбурових клітин фетальної печінки та головного мозку повторно. Крім того, проведення премедикації перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, дозволяє запобігти виникненню алергічних реакцій та запобігти відторгненню введеного матеріалу організмом хворих під час проведення лікування.

Використання саме фетальної печінки, фетального головного мозку для отримання стовбурових клітин з метою приготування лікувальних препаратів у вигляді розморожених після кріоконсервації суспензій, обумовлено їх пластичністю, зокрема здатністю таких клітин зазнавати змін та диференціації у відповідь на навколишній вплив або, відповідно до їх внутрішньої програми. Відомо, що клітини ембріофетального походження здатні до росту, розмноження, диференціації, міграції та встановлення зв'язків з іншими клітинами. Порівняно з клітинами зрілих тканин, вони мають кращу здатність до проліферації. Їх введення є ефективним також з огляду на утворення великої кількості ростових факторів. Клітини фетальної печінки можуть виробляти значну кількість стимулюючих речовин, наприклад, ангіогенний та нейротрофічний фактори, які сприяють регенерації клітин хазяїна.

Спосіб комплексного лікування ХА препаратами з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин здійснюється наступним чином:

Виготовляють два препарати у вигляді суспензії стовбурових клітин, одна з яких містить стовбурові клітини з фетальної печінки, а друга містить стовбурові клітини з фетального головного мозку. Для цього в умовах операційної, з дотриманням правил асептики та антисептики, одержують ембріофетальний матеріал, а саме тканину печінки, тканину головного мозку фетусів людини від 9 до 12 тижнів гестації, які загинули внаслідок медичного абортів у випадках, коли вагітність переривали за соціальними показниками, при відсутності патології розвитку чи інфікованості фетусу та письмової інформованої згоди жінки - донора. Вилучені тканини ембріофетального походження переносять в стерильне транспортне середовище розчину Хенкса з антибіотиком. В стерильних умовах тканини сепарують та гомогенізують в розчині Хенкса. Отримані суспензії клітин піддають фільтрації та кріоконсервують. Як кріопротектор використовують диметилсульфоксид. Далі готові клітинні суспензії розливають в кріопробірки об'ємом 0,3-1,0 мл. Кріоконсервування суспензій стовбурових клітин проводять у камері програмного заморожування за визначеною програмою. Таке кріоконсервування забезпечує практично необмежене довгострокове зберігання вказаних суспензій, дозволяє протягом необхідного часу дослідити препарат у вигляді клітинної суспензії на бактеріологічну та вірусологічну безпеку, визначити якісні та кількісні показники клітинної суспензії, сформувати банк клітинних суспензій стовбурових клітин, відповідно до визначених вимог до клітинного препарату.

При формуванні банку клітинних суспензій з тканин ембріофетального походження для лікування хворих на ХА, суспензія стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензія стовбурових клітин з фетального головного мозку повинні мати такі параметри: вміст ядровмісних клітин (підрховують загальну кількість ядровмісних клітин, в одиниці об'єму за допомогою клітинного аналізатора чи візуально під мікроскопом в лічильній камері) повинен становити не менше за $31,09 \times 10^6$ в 1 мл для клітини з фетальної печінки, не менше за $3,27 \times 10^6$ в 1 мл для клітин з фетального головного мозку; вміст живих клітин після кріоконсервування - не менше 70 %. Суспензії, що містять стовбурові клітини з фетальної печінки, стовбурові клітини з фетального головного мозку, зберігають в кріобанку в рідкому азоті при температурі -196°C .

Пробірки, що містять суспензію кріоконсервованих стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензію кріоконсервованих стовбурових клітин з фетального головного мозку, безпосередньо перед введенням виймають з рідкого азоту, занурюють у водяну баню при температурі $+37^\circ\text{C}$ та витримують до появи рідкої фази. Подальші маніпуляції проводять при кімнатній температурі з суворим дотриманням правил асептики. Час перебування вказаних розморожених суспензій стовбурових клітин при кімнатній температурі не повинен перевищувати 10 хвилин.

При цьому перед введенням здійснюють додатковий контроль якості суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензії стовбурових клітин з фетального головного мозку, зокрема, проводять мікроскопію та здійснюють підрахунок кількості життєздатних клітин за допомогою автоматичного клітинного аналізатора.

Перед початком проведення комплексного лікування хворих на ХА шляхом введення розморожених після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензії стовбурових клітин з фетального головного мозку виконують клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження стану хворого та здійснюють контроль активності патологічного процесу за отриманими результатами.

Одночасно з введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки та введенням суспензії стовбурових клітин з фетального головного мозку проводять стандарту медикаментозну терапію, яка включає введення препаратів із групи інгібіторів холінергези (iXE) та/або модуляторів глутаматних рецепторів NMDA-типу та/або нейротрофічних препаратів.

Далі перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки з метою запобігання виникнення алергічних реакцій під час лікування виконують премедикацію шляхом внутрішньовенного введення 10 мг димедролу і 30 мг преднізолону через систему для переливання крові. Після чого, разом із фізіологічним розчином натрію хлориду, вводять розморожену після кріоконсервації суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки шляхом внутрішньовенного введення зі швидкістю 20-40 крапель за хвилину. При цьому об'єм лікувальної дози суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки для одного введення підбирають індивідуально, але не менше за 0,6 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за $31,09 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення. Суспензію стовбурових клітин з фетального головного мозку вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,7 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за $3,27 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення.

Після введення розморожених після кріоконсервації суспензій стовбурових клітин з фетальної печінки, фетального головного мозку хворий знаходиться під спостереженням впродовж доби.

При цьому через 6 та 9 місяців після проведення лікування здійснюють контроль проявів патологічного процесу за клінічними, лабораторними, інструментальними та нейропсихологічними показниками. При цьому точки спостереження вибирають, згідно з протоколом клінічного застосування препарату з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин, розробленим на основі клінічного досвіду.

Відповідно до способу комплексного лікування ХА, що заявляється, було проліковано 34 хворих, основна група (ОГ), з легким та помірним ступенем ХА (14-25 балів за шкалою MMSE) на фоні стандартної медикаментозної терапії в стабільних дозах. Контрольну групу (КГ) склали 30 осіб з легким та помірним ступенем ХА (14-25 балів за шкалою MMSE), пролікованих лише стандартною медикаментозною терапією.

Середній вік хворих основної групи складав $76,9 \pm 8,2$ року, тривалість ХА $2,4 \pm 1,1$ роки, в контрольній групі середній вік хворих становив $78,2 \pm 6,6$, тривалість ХА $3,0 \pm 0,9$ роки ($p > 0,05$). За допомогою когнітивного розділу модифікованої шкали оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS-cog) визначали динаміку когнітивних порушень. Для оцінки змін повсякденної активності використовували шкалу оцінки фізичної здатності до самообслуговування (PSMS or ADLs). Для оцінки терапевтичного ефекту - шкалу загального клінічного враження (CGI-I) (див. таблицю).

У всіх хворих основної групи спостерігався синдром раннього післятрансфузійного покращення: відбувалося поліпшення загального стану, збільшення сил, енергії. В жодному випадку не спостерігались ускладнення чи побічні явища, в тому числі реакція "трансплантат проти господаря".

Як видно з таблиці, через 6 місяців після комплексного лікування із включенням суспензій фетальних стовбурових клітин виявлено позитивні зміни показників когнітивних функцій за шкалою ADAS-cog зріс на 4,55 бала у порівнянні з вихідними значеннями та зберігає позитивну тенденцію через 9 місяців від початку лікування ($p < 0,05$ для усіх). В той же час у КГ спостерігається статистично незначне покращення показника когнітивних функцій за шкалою ADAS-cog на 1.7 бала. Через 9 місяців показник не змінює свою статистичну доказовість ($p > 0,05$ для усіх).

Таблиця

Зміни показників когнітивних функцій та повсякденну активність у хворих на ХА ($M \pm m$)

Показник	ОГ, n=34			КГ, n=30		
	вихідний рівень	через 6 міс.	через 9 міс.	вихідний рівень	через 6 міс.	через 9 міс.
Alzheimer disease assessment scale-cognitive (ADAS-cog)	24,56 \pm 2,18	20,01 \pm 2,92*	20,06 \pm 2,66*	23,81 \pm 2,26	22,11 \pm 2,64#	22,39 \pm 2,81#
Physical self-maintenance scale (ADLs)	2,53 \pm 0,61	2,14 \pm 0,47*	2,04 \pm 0,58*	2,50 \pm 0,51	2,43 \pm 0,47#	2,49 \pm 0,45#
Clinical global impression-Improvement scale (CGI-I)	-	3,76 \pm 0,21	3,89 \pm 0,24	-	4,04 \pm 0,24	4,11 \pm 0,29

Примітки. * $p < 0,05$, порівняно з вихідними значеннями.

$p > 0,05$, порівняно з вихідними значеннями.

При порівнянні оцінки фізичної здатності до самообслуговування через 6 місяців після проведеного лікування серед пацієнтів ОГ спостерігається статистично достовірне покращення показника ADLs до $2,14 \pm 0,47$. Позитивна динаміка у порівнянні з вихідним показником $2,53 \pm 0,61$ спостерігалась при оцінці через 9 місяців $2,04 \pm 0,58$ ($p > 0,05$ для усіх). В той же час, серед пацієнтів КГ спостерігається статистично незначне покращення показника ADLs до $2,14 \pm 0,47$, як через 6 так і через 9 місяців від початку лікування ($p > 0,05$ для усіх).

При порівнянні терапевтичного ефекту за шкалою загального клінічного враження (CGI-I) серед пацієнтів обох груп через 6 місяців від початку лікування, спостерігається статистично достовірною перевага запропонованого методу у порівнянні з класичним методом лікування. Така перевага спостерігається і при порівнянні показників через 9 місяців від початку лікування ($p > 0,05$ для усіх).

Переносимість внутрішньовенного і підшкірного введення суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, фетального головного мозку у хворих на ХА була задовільною. В жодному випадку не спостерігався розвиток побічних ефектів, алергічних реакцій, психомоторного збудження.

Отже, використання препаратів з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин в комплексному лікуванні хворих на легкий чи помірний ступінь ХА, сприяє покращенню когнітивних функцій та повсякденної активності.

Джерела інформації:

1. Е.Е. Васенина, Н.А. Трусова, О.А. Ганькина, О.С. Левин. Комбинированная терапия болезни Альцгеймера / Современная терапия в психиатрии и неврологии.-2013. - № 2. - С. 10-14.

2. Деменції як коморбідні патологічні стани (погляд на проблему через призму терапії інгібіторами холінестерази) / І. А. Марценковський, С. Е. Казакова, І.І. Марценковська//Международ. неврол. журн...-2014. - № 4. - С. 145-150. - Бібліогр.: 28 назв. - укр.

3. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. - М.: МЕДпресс-информ, 2010.-255 с.

4. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. - М: МЕДпресс-информ, 2011.-264 с.

5. Howard R., Phillips P., Johnson T. Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINO trial // Int J Geriatr Psychiatry.-2011.-26. - P. 812-817. Craig W.J., Mangels A.R., American Dietetic Association (2009) Position of the American Dietetic Association: vegetarian diets. J. Am. Diet. Assoc, 109(7): 1266-1282.

6. Howard R., McShane R., Lindesay J., et al. Donepezil and memantine for moderate to severe Alzheimer's disease // N Engl J Med.-2012.-366. - P. 893-903. Smikodub O.I., Novytska A.V. Embryonic Cell Suspensions in Pernicious Decompensated Type 2 Diabetes Mellitus // Cytotherapy.-2006. - vol.8, suppl. 1-P.93...

7. Jain K.K: Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia // Expert Opin Investig Drugs.-2000.-9. - P. 1397-1406.

8. Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J., Growdon J.H. Longterm course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease // Alzheimer Dis Assoc Disord.-2008.-22. - P. 209-221.

9. Jain K.K: Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia // Expert Opin Investig Drugs.-2000.-9. - P. 1397-1406.

10. Alvarez X.A., Cacabelos R., Laredo M., Couceiro V., Sanpedro C, Varela M. et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's Disease // Eur J Neurology.-2006. - 13.-P. 46-54.

11. Stem Cell Therapy for Alzheimers Disease Omar M.E. Abdel-Salam \CNS & Neurological Disorders-Drug Targets 2011 Jun;10(4):459-85.

12.Potential for Stem Cells Therapy in Alzheimer's disease: Do neurotrophic factors play critical role? Bali P, Lahiri DK, Banik A, Nehru B, Anand A.Curr Alzheimer Res. 2016 Mar 14

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб комплексного лікування хвороби Альцгеймера, що включає приготування та введення препарату з матеріалу ембріофетального походження та виділених з нього клітин у вигляді суспензії, що містить терапевтично ефективну кількість стовбурових клітин, який **відрізняється** тим, що виготовляють та вводять щонайменше два препарати у вигляді розморожених після кріоконсервації суспензій стовбурових клітин, виділених з матеріалу фетусу людини 9-12 тижня гестації, одна з яких містить стовбурові клітини з фетальної печінки, друга суспензія містить стовбурові клітини з фетального головного мозку, причому суспензію стовбурових клітин з

- фетальної печінки вводять шляхом внутрішньовенного введення в об'ємі, не меншому за 0,6 мл, з кількістю ядровмісних клітин не менше за $31,09 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення, суспензію стовбурових клітин з фетального головного мозку вводять підшкірно в об'ємі, не меншому за 0,7 мл з кількістю клітин не менше за $3,27 \times 10^6$ в 1 мл за одне введення, причому вказані суспензії
- 5 стовбурових клітин вводять одночасно з проведенням стандартної медикаментозної терапії, а перед введенням суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки додатково виконують премедикацію.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як стандартну медикаментозну терапію призначають введення препаратів із групи інгібіторів холінестерази (iXE) та/або модуляторів
- 10 глутаматних рецепторів NMDA-типу та/або нейротрофічних препаратів.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що суспензію стовбурових клітин з фетальної печінки вводять разом із фізіологічним розчином натрію хлориду зі швидкістю 20-40 крапель за хвилину.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що премедикацію виконують шляхом внутрішньовенного введення 10 мг димедролу і 30 мг преднізолону.
- 15 5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перед введенням розморожених після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензії стовбурових клітин з фетального головного мозку додатково виконують клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження стану хворого.
- 20 6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перед проведенням лікування та через 6 та 9 місяців після введення розморожених після кріоконсервації суспензії стовбурових клітин з фетальної печінки, суспензії стовбурових клітин з фетального головного мозку здійснюють контроль активності патологічного процесу за клінічними, лабораторними, інструментальними та нейропсихологічними показниками.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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