



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80675** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 17/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 13857	(72) Винахідник(и): Лісяний Микола Іванович (UA), Муравський Андрій Володимирович (UA), Новікова Світлана Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2013, Бюл.№ 11	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. А.П. РОМОДАНОВА НАМН УКРАЇНИ", вул. Платона Майбороди, 32, м. Київ, 04050 (UA)

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ АПОЛІПОПРОТЕЇНУ E4 У ПАЦІЄНТІВ З ПОВТОРНИМИ ЛЕГКИМИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВИМИ ТРАВМАМИ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування розвитку когнітивних порушень здійснюють на основі визначення аполіпопротеїну E4 у пацієнтів з повторними легкими черепно-мозковими травмами, що є імунологічним методом діагностики. За допомогою імунологічних методів визначають наявність аполіпопротеїну E4 як прогностичного фактора розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з повторними легкими черепно-мозковими травмами, та в залежності від його наявності проводять відповідні профілактичні заходи для попередження розвитку ускладнень легкої черепно-мозкової травми.

UA 80675 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до нейрохірургії і до нейроімунології, і може бути використана для прогнозування розвитку когнітивних порушень на основі визначення аполіпропротеїну Е4 у пацієнтів з повторними легкими черепно-мозковими травмами (ЛЧМТ).

Найбільш близьким до запропонованого методу є спосіб динамічного неврологічного обстеження хворих, що перенесли струс головного мозку [1, 2]. Цей метод дозволяє виявити більш менш грубі ускладнення після перенесеного струсу головного мозку, але він, по-перше, не досить точний, та, по-друге, не досить чутливий, тобто не виявляє легкі когнітивні ускладнення на ранніх стадіях їх виникнення, а виявляє лише більш грубі ускладнення на більш пізніх стадіях розвитку ускладнень, коли важче провести ефективну їх медикаментозну профілактику.

Задачею запропонованої корисної моделі є розробка більш ефективного способу ранньої діагностики розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з повторними ЛЧМТ.

Поставлена задача вирішується тим, що за допомогою імунологічних методів визначають наявність аполіпропротеїну Е4, як прогностичного фактора розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з повторними ЛЧМТ, та в залежності від його наявності проводять відповідні профілактичні заходи для попередження розвитку ускладнень ЛЧМТ.

Спосіб виконується наступним чином.

Хворим з повторними ЛЧМТ проводять визначення рівня аполіпропротеїну Е4, як прогностичного фактора розвитку когнітивних порушень. 100 мкл гепаринізованої крові хворого розчиняють у 300 мкл лізуючого розчину. Зразки зберігають при -70°C до проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК виділяють за стандартною процедурою. Для проведення ампліфікації готують реакційну суміш для ПЛР, виходячи з необхідного числа реакцій, додаючи реагенти в наступному порядку: вода, буфер для ПЛР, розчин нуклеотидів (100 мМ), ДНК-полімераза Taq (5 у/мкл), праймери, та зразок ДНК. Після проведення ПЛР до зразків додають специфічну ендонуклеазу BstHI та буфер для рестрикції, суміш інкубували при 50°C протягом 4 год. Про наявність або відсутність точкової мутації судять по наявності або відсутності розрізання продукту ампліфікації. Аналіз отриманих продуктів проводять за допомогою електрофорезу в 7 % акриламідному гелі з бромістим етидієм. Електрофорез проводять в тріс-боратному-ЕДТА буфері при 200 В, 80 мА, протягом 20 хв. Після аналізу зразки класифікують як Е2 (за наявності продуктів рестрикції довжиною 105 та 90 пн), Е3 (105, 48, 42 пн), Е4 (72, 48, 42, 33 пн), Е2/Е2 (105 та 90 пн), Е2/Е3 (105, 90, 48, 42 пн), Е3/Е3 (105, 48, 42), Е3Е4 (105, 72, 48, 42), та Е4/Е4 (72, 48 та 42 пн). Нейропсихологічне дослідження, за допомогою якого оцінюють когнітивні порушення, включає наступні методики: коротка шкала дослідження психічного стану (Mini Mental State Examination-MMSE), батарея тестів лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery-FAB), тест малювання годинника.

Далі на основі даних генетичного тестування та нейропсихологічного дослідження виявляється взаємозв'язок розвитку когнітивних порушень з наявністю аполіпропротеїну Е4 у пацієнтів із повторними легкими ЛЧМТ.

Метод успішно впроваджений в клінічну практику ДУ "Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України".

Були обстежені 86 пацієнтів з повторними ЛЧМТ віком від 18 до 35 років. Контрольну групу склали 30 чоловік віком від 18 до 25 років, які не мали в анамнезі перенесених ЧМТ.

За даними шкали MMSE у пацієнтів з наявністю в анамнезі перенесених повторних ЛЧМТ виявлені легкі когнітивні порушення при наявності алелів $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Найнижчий результат спостерігався у пацієнтів з алелем $\epsilon 4$, вищий - з алелями $\epsilon 2$ та $\epsilon 3$. Дані шкали FAB також вказували на наявність легких когнітивних порушень у пацієнтів з повторними ЛЧМТ в анамнезі, причому найнижчими показники були при наявності алеля $\epsilon 4$, вищими - алелів $\epsilon 2$ та $\epsilon 3$. За тестом малювання годинника у пацієнтів виявлені легкі когнітивні порушення, причому найнижчий середній бал виявлений в групі пацієнтів з алелем $\epsilon 4$, вищі - з алелями $\epsilon 2$ і $\epsilon 3$. В контрольній групі за шкалами MMSE, FAB та тестом малювання годинника когнітивних порушень не виявлено.

Таким чином, результати наших досліджень свідчать про зв'язок АпоЕ, зокрема алелі $\epsilon 4$, з розвитком когнітивних порушень після перенесених повторних ЛЧМТ. Проведення генетичного тестування (визначення АпоЕ- $\epsilon 4$) дозволяє прогнозувати можливість розвитку ускладнень зі сторони нервової системи, зокрема когнітивних порушень, після перенесених повторних ЧМТ та приймати відповідні профілактичні заходи.

В порівнянні із прототипом, запропонований спосіб має ряд переваг:

- можливість прогнозування розвитку когнітивних порушень при повторних ЛЧМТ на самих ранніх стадіях патологічного процесу;

- більш чутливий метод, що дозволяє виявляти серологічні ознаки когнітивних ускладнень черепно-мозкової травми на самих ранніх стадіях, коли клінічні та МРТ-ознаки ускладнень поки ще відсутні;

5 - проінформованість про наявність АпоЕ-ε4 у людини дає можливість проведення первинної профілактики ЧМТ та прогнозування можливих наслідків травми.

Джерела інформації:

1. Ромоданов А.П., Мосийчук Н.М. Нейрохирургия. - К.: Вища школа, 1990.

2. Лебедев В.В., Крылов В.В. Неотложная нейрохирургия. - М.: Медицина, 2000.

10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування розвитку когнітивних порушень на основі визначення аполіпопротеїну Е4 у пацієнтів з повторними легкими черепно-мозковими травмами, що є імунологічним методом діагностики, який **відрізняється** тим, що за допомогою імунологічних методів визначають наявність аполіпопротеїну Е4 як прогностичного фактора розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з повторними легкими черепно-мозковими травмами, та в залежності від його наявності проводять відповідні профілактичні заходи для попередження розвитку ускладнень легкої черепно-мозкової травми.

15

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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