



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **100046**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 35/14 (2015.01)

A61K 38/02 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 13240**

(22) Дата подання заявки: **10.12.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2015, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Гольцев Анатолій Миколайович (UA),
Лебединець Владимир Васильович (UA),
Останков Максим Вадимович (UA),
Бондарович Микола Олександрович
(UA),
Останкова Людмила Василівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ КРІОБІОЛОГІЇ І
КРІОМЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ,
вул. Переяславська, 23, м. Харків, 61015
(UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування ішемічного інсульту передбачає використання церебролізіну та кріоконсервованої кордової крові людини.

UA 100046 U

Корисна модель належить до галузі експериментальної медицини, а саме до неврології, і може бути використана при порушеннях мозкового кровообігу.

Відомий спосіб лікування ішемічного інсульту (II), який включає поєднане використання аспірину і тренталу (пентоксифілін). Суть способу полягає в застосуванні у пацієнтів з II протягом 2 місяців 320 мг аспірину (один раз на день) з 400 мг тренталу (тричі на день) [1].

Недоліком даного способу є низька його ефективність, а також високий ризик розвитку ускладнень (ураження наднирників з розвитком гострої надниркової недостатності і судинного колапсу, подразнення слизової шлунка і утворення виразок) [2].

Найбільш близьким аналогом до способу, що заявляється, є спосіб лікування II за допомогою церебраліну, який вводять 1 раз на день внутрішньовенно в дозі 30 мл, протягом 10 днів [3]. Прийом препарату ініціюють протягом 12 годин після розвитку інсульту.

Однак, цей спосіб є недостатньо ефективним щодо відновлення неврологічного статусу, та не забезпечує вплив на імунну систему, дисбаланс в якій є невід'ємною ланкою патогенезу інсульту [4].

В основу корисної моделі поставлено задачу створити такий спосіб лікування II, у якому б, за рахунок додаткового використання клітинного препарату, забезпечувалася можливість покращити неврологічний та імунний статус хворих тварин.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування II, який передбачає використання церебраліну, згідно з корисною моделлю, додатково використовують кріоконсервовану кордову кров людини (кККЛ).

Кордова кров людини є альтернативним джерелом стовбурових клітин, які сприяють відновленню центральної нервової системи та імунного статусу. Використання кріоконсервованої кордової крові забезпечує можливість її сертифікації, яка є обов'язковою в клінічній практиці. Застосування кККЛ дозволяє досягти показників неврологічного і імунного статусу більш наближених до норми у порівнянні з прототипом, при цьому кККЛ не чинить токсичної дії на системи організму і тому не призводить до розвитку ускладнень.

Дослідження впливу кККЛ на показники неврологічного статусу та імунної системи при II проведено на 91 щурі лінії Вістар 6-ти місячного віку масою 160-180 гр. Ішемію мозку викликали шляхом оклюзії середньої мозкової артерії (СМАо) кліпсуванням впродовж 2-3 мм протягом 40 хв. Щурам вводили кетамін (125 мг/кг) внутрішньочеревно. Під час операції і до виходу з наркозу температуру тіла тварин підтримували на рівні 37 °С. Операційну рану пошарово ушивали.

Із цільної кордової крові людини шляхом пасивної седиментації еритроцитів у градієнті щільності поліглюкіна одержували лейкоконцентрат, який відбирали в стерильні флакони і додавали цитратно-фосфатно-декстрозний розчин (антикоагулянт СРД). Потім лейкоконцентрат кордової крові піддавали кріоконсервуванню.

Щури були розділені на групи: 1 - інтактні щури (контроль, n=7); 2 - з індукцією II (n=21); 3 - з II і внутрішньочеревною ін'єкцією церебраліну (5 мл/кг маси тіла, n=21); 4 - з II, внутрішньовенним введенням кККЛ (в обсязі 0,3 мл - $5-6 \times 10^6$ клітин, n=21); 5 - з II, внутрішньовенним введенням кККЛ (в обсязі 0,3 мл - $5-6 \times 10^6$ клітин) і одночасною внутрішньочеревною ін'єкцією церебраліну (n=21).

Оцінку показників проводили після виведення з експериментів 7 щурів з контрольної групи та по 7 щурів з кожної дослідної групи (групи 2-5) на 1, 3 і 7 добу після ініціації II.

Субпопуляційний склад клітин селезінки визначали методом прямої мембранної імунофлуоресценції на проточному цитофлуориметрі (FACS Calibur (BD, США)) з використанням антищурячих ФІТЦ- мічених моноклональних антитіл (МАТ) (BD, США) до CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, ІФН- γ , ІЛ-10. Статистичне обрахування даних, отриманих цитофлуориметричним аналізом, здійснювали за допомогою програми WinMDi 2.8.

Циркуючі імунні комплекси в сироватці крові визначали спектрометричним методом, який базується на різній розчинності мономерів імуноглобулінів у складі імунних комплексів при наявності поліетиленгліколю 6000.

Неврологічний статус у щурів з розвитком II і після лікування оцінювали на 7-у добу за 6 тестами: 1- спонтанна активність; 2 - симетричність використання кінцівок при русі; 3 - симетричність використання передніх кінцівок, коли тварина мала опору тільки на них; 4 - симетричність використання кінцівок для схоплення сітчастої поверхні; 5 - реакція на подразнення пропріорецепторів тулуба; 6 - реакція на дотик до вібрисів. Оцінювали неврологічний статус за 18-бальною шкалою. Підсумкову оцінку формували як суму балів (від 0 до 3) для кожного з 6 тестів.

Дослідження інтегративної діяльності мозку тварин оцінювали з їхньої поведінки в тестах "Відкрите поле", де фіксували горизонтальну і вертикальну активність тварини, а також в тесті

"Хрестоподібний лабіринт", де протягом 3 хв реєстрували загальний час знаходження тварини на світлі, а також кількість разів, коли тварина виглянула із закритих кінців лабіринту.

Статистичну обробку експериментальних даних проводили за методом Ст'юдента-Фішера за допомогою програми Statistica 7.0, (Stat Soft Inc), адаптованої до поставлених завдань.

5 Діагностика імунних розладів має велике значення при лікуванні II, оскільки відображає ступінь імунodefіциту на початку захворювання, а також динаміку, яка спостерігається під час лікування. В таблиці 1 показано, що після індукції патології спостерігалися явно виражені порушення стану загальних Т- лімфоцитів (CD3), концентрація яких на 7 добу після індукції II була в 5 разів нижче контролю. Концентрація CD4⁺ - клітин у цей період знизилася приблизно в 10 6 разів, а CD8⁺ клітин - в 2 рази. Це знайшло своє відображення в збільшенні імунорегуляторного індексу (ІРІ - CD4⁺/CD8⁺), який в 2 рази перевищував контроль. Вміст Т-рег (CD4⁺CD25⁺)- клітин, відповідальних за пригнічення імунзапальних реакцій, був в 5 разів нижче контрольних значень (p<0,05). При розвитку II, на тлі істотної інтоксикації, вміст популяції клітин природних кілерів (ПК, CD16⁺-клітини) був в 2,6 рази менший, ніж у контролі (p<0,05). Виявлені 15 зміни вказують на стан імунodefіциту, викликаний розвитком патології. Знижений вміст Т-рег клітин указує на нездатність організму протистояти імунзапальним реакціям.

Застосування церебролізину у групі 3 трохи поліпшувало показник загальних Т- лімфоцитів (CD3⁺) у щурів з II, хоча він залишався на стабільно більш низькому рівні в порівнянні з контролем (табл. 1). Вміст Т-хелперів також був вище, ніж у нелікованих тварин, про що 20 свідчить наближення цього показника до значень контролю (p<0,5). Такими ж змінами характеризувалися показники вмісту ПК і Т-рег. На 7 добу кількість Т-супресорних/цитотоксичних клітин підвищувалася, що обумовлювало зниження ІРІ.

Застосування церебролізину сумісно з кККЛ під час індукції II у тварин групи 5 продемонструвало поліпшення показників загальних Т- лімфоцитів (CD3⁺), субпопуляції регуляторних Т-хелперів (CD4⁺) і Т-супресорів/цитотоксичних (CD8⁺). Важливо, що найбільшою 25 мірою наближався до контролю ІРІ. Подібним чином після такої терапії змінювалися показники вмісту ПК і Т- рег клітин. У групі тварин, яких лікували тільки кККЛ, такого ефекту не спостерігали. Отримані дані вказують на те, що поєднане застосування церебролізину і кККЛ перешкоджає виникненню імунodefіциту, підвищуючи протизапальний потенціал організму.

30 Запальний цитокін ІФН-γ є регулятором функціонування субстратів клітинного і гуморального імунітету. ІФН-γ продукується Т- клітинами і ПК. Як видно із представлених у табл. 2 даних, у тварин групи 2 кількість клітин- продуцентів цитокіна ІФН-γ вірогідно (p<0,001) підвищувалася. У тварин групи 5 на 7 добу спостерігалася максимальне зниження даного показника до рівня контролю, що доводить участь кККЛ у зменшенні запальних реакцій, 35 індукованих розвитком II. При стандартному лікуванні церебролізином рівень запального цитокіна у щурів групи 3 залишався підвищеним, але був нижче, ніж у нелікованих тварин групи 2.

Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) відноситься до цитокінів з яскраво вираженим протизапальним ефектом. Виробляють його Т- клітини і моноцити. Визначення вмісту клітин-продуцентів ІЛ-10 у 40 щурів при розвитку II виявило значне його зниження (табл. 2). У тварин, яких лікували тільки церебролізином, був відзначений низький вміст ІЛ-10⁺-клітин щодо контролю. Найбільш виражено показники вмісту ІЛ-10⁺ - клітин наближались до контролю у щурів, які належали до груп 4 і 5. При цьому треба зауважити, що концентрація клітин-продуцентів цитокіна ІЛ-10 у цьому випадку залишалася нижче контролю. Істотно, що у щурів групи 4, яким після оклюзії 45 СМАо були введені тільки кККЛ, збільшення концентрації ІЛ-10⁺-клітин на 7 добу не поступалося показникам у групі 5. Виявлені зміни у вмісті клітин-продуцентів протизапального і запального цитокінів можуть бути відображенням тих механізмів, через які реалізується протизапальний ефект кККЛ.

Ступінь виразності вмісту у сироватці крові ЦІК, що є наслідком запалення, у щурів при розвитку II і після лікування була різна (табл. 3). Так у нелікованих тварин групи 2 на 7 добу після індукції II концентрація ЦІК у крові в 2,9 рази перевищувала контрольні показники. Застосування церебролізину приводило до зниження вмісту ЦІК, однак, даний показник був вище контролю. У щурів групи 5 вміст ЦІК у крові знизився і практично відповідав контролю. У щурів групи 4 вміст ЦІК в усі строки спостереження був нижче, ніж у групах 2 і 3, але вище, ніж у 55 групі 5.

Визначення неврологічного статусу корелювало з відновленням імунного статусу і залежало від проведеного лікування. Тестування неврологічного статусу продемонструвало позитивний вплив введених кККЛ на весь організм у щурів групи 4 і, більшою мірою, 5 (табл. 4). Відновлення неврологічного статусу по 6 тестам на 7-у добу після СМАо, у тварин цих груп було відповідно в 60 1,8 і 1,6 разів вище, ніж у щурів в групах 2 і 3. У щурів груп 4 і 5 значно знижувався рівень

тривожності, відновлювалася симетричність реакцій на подразнення лівого і правого боку тулуба та використання кінцівок.

При дослідженнях в тестах "Відкрите поле" і "Хрещатий лабіринт" було показано, що відновлення активності і орієнтації в експериментальній установці тварин після введення кККЛ більш виражено і відбувається швидше, ніж у тварин, яких лікували тільки церебралізином (табл. 5). Поєднане застосування церебралізину і кККЛ приводило до поліпшення результатів лікування в порівнянні з таким після введення тільки кККЛ.

Порівняльний аналіз отриманих результатів свідчить про те, що показники неврологічного статусу тварин з ІІ чітко корелювали зі зміною кількості ІКК, що визначають профіль запальних і протизапальних цитокінів організму. Максимально виражена нормалізація клітин-продуцентів цитокінів обох типів (ІФН- γ і ІЛ-10) при поєднаному лікуванні тварин церебралізином і кККЛ забезпечувала більшу наближеність показників неврологічного статусу щурів до контролю у порівнянні з такими у щурів, лікованих тільки одним церебралізином.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у щурів з ІІ до і після лікування, %

Популяції і субпопуляції клітин (фенотипові характеристики)	Групи тварин												
	1	2			3			4			5		
		1 доба	3 доба	7 доба	1 доба	3 доба	7 доба	1 доба	3 доба	7 доба	1 доба	3 доба	7 доба
CD3 ⁺ /загальні Т-лімфоцити	20,4± 2,2	10,3± 0,7 ^{1,4}	8,2± 0,6 ^{1,3,4,5}	4,1±0,3 1,4	11,0± 0,8 ^{1,4}	12,6± 0,9 ^{1,2,5}	11,6± 0,8 ^{1,5}	12,5±0,9 1,2,3	13,9± 1,0 ^{1,2}	11,0± 0,8 ^{1,2}	11,4± ±0,8 ¹	16,2± 1,1 ^{1,2,3}	13,3± 0,9 ^{1,3}
CD4 ⁺ /Т-хелпери	16,7± 0,9	8,7± 0,6 ^{1,3,4,5}	6,0± 0,4 ^{1,4,5}	2,9± 0,2 ^{1,3,4,5}	10,0± 0,7 ^{1,2,5}	8,4± 0,6 ^{1,2,5}	9,4± 0,7 ^{1,2,4,5}	10,1± 0,7 ^{1,2,5}	8,9± 0,6 ^{1,2,5}	6,1± 0,4 ^{1,2,3,5}	13,1±0, 9 ^{1,2,3,4}	12,0± 0,8 ^{1,2,3,4}	9,8± 0,7 ^{1,2,4}
CD8 ⁺ /Т-супресори цитотоксичні	8,8± 1,5	2,2± 0,2 ^{1,3,4,5}	1,1± 0,1 ^{1,3,4,5}	4,0± 0,3 ^{1,3,4,5}	4,9± 0,3 ^{1,2,4,5}	7,9± 0,6 ^{2,4,5}	5,5± 0,4 ^{2,4,5}	3,7± 0,3 ^{1,2,3,5}	9,9± 0,7 ^{2,3}	7,4± 0,5 ^{2,3}	6,0± 0,4 ^{1,2,3,4}	10,1± 0,7 ^{2,3}	6,7± 0,5 ^{1,2,3,5}
CD16 ⁺ /ПК-клітини	12,5± 0,9	26,1± 1,8 ^{1,4,5}	10,0± 0,7 ^{4,5}	4,9± 0,3 ^{1,3,4,5}	17,0± 1,2 ^{1,2,4}	10,6± 0,7 ^{4,5}	7,1± 0,5 ^{2,4,5}	15,5± 1,1 ^{1,2,3}	13,7± 1,0 ^{2,3}	8,4± 0,6 ^{1,2,3}	16,2±1, 1 ²	12,1± 0,8 ^{2,3}	8,8± 0,6 ^{1,2,3}
ІРІ CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,9± 0,3	4,0± 0,3 ^{1,5}	4,2± 0,3 ^{1,5}	4,5± 0,3 ^{1,5}	3,3± 0,2 ^{1,4,5}	3,8± 0,3 ^{1,4,5}	3,0±0,2 ^{1,4,5}	2,2± 0,2 ³	1,9± 0, ¹³	1,9±0,1 ³	2,2± 0,2 ^{2,3}	1,8± 0,1 ^{2,3}	1,9± 0,1 ^{2,3}
CD4 ⁺ /CD25 ⁺ Т-рег-клітини	5,3± 0,5	4,2± 0,3 ^{1,4}	3,4± 0,2 ^{1,3,4,5}	1,0± 0,1 ^{1,3,4,5}	4,3± 0,3 ^{1,4}	4,3± 0,3 ^{1,2,4,5}	4,0± 0,3 ^{1,2,4,5}	5,0± 0,3 ^{2,3}	5,0± 0,3 ^{2,3}	5,3± 0,4 ^{2,3}	4,7± 0,3	5,0± 0,4 ^{2,3}	5,3± 0,4 ^{2,3}

Примітки: Достовірні розходження ($p < 0,05$) у порівнянні: 1 - з контролем; 2 - із групою 2; 3 - із групою 3; 4 - із групою 4; 5 - із групою 5 у відповідний термін.

Таблиця 2

Показники вмісту клітин-продуцентів цитокінів у щурів з ІІ до і після лікування, %

Клітини-продуценти цитокінів	Групи тварин												
	1	2			3			4			5		
		1 доба	3 доба	7 доба	1 доба	3 доба	7 доба	1 доба	3 доба	7 доба	1 доба	3 доба	7 доба
ІФН-γ ⁺ -клітини	8,89±0,4	22,2±1,6 ^{1,3,4,5}	22,2±1,6 ^{1,3,4,5}	17,8±1,2 ^{1,3,4,5}	15,6±1,1 ^{1,2}	13,3±0,9 ^{1,2}	10,7±0,7 ^{1,2}	16,2±1,1 ^{1,2}	13,2±0,9 ^{1,2}	10,3±0,7 ^{1,2}	17,0±1,2 ^{1,2}	12,6±0,3 ^{1,2}	9,8±0,7 ²
ІЛ-10 ⁺ -клітини	3,7±0,4	1,5±0,1 ^{1,3,4,5}	1,3±0,1 ^{1,3,4,5}	1,6±0,1 ^{1,3,4,5}	1,9±0,1 ^{1,2}	2,2±0,2 ^{1,2}	2,0±0,1 ^{1,2,4,5}	2,1±0,1 ^{1,2}	2,4±0,2 ^{1,2}	2,8±0,2 ^{1,2,3}	2,2±0,2 ^{1,2}	2,5±0,2 ^{1,2}	2,7±0,1 ^{2,3}

Примітки: Достовірні розходження ($p < 0,05$) у порівнянні: 1 - з контролем; 2 - із групою 2; 3 - із групою 3; 4 - із групою 4 у відповідний термін; 5 - із групою 5 у відповідний термін.

Таблиця 3

Вміст ЦІК у щурів з II до і після лікування, ум. од.

Група тварин	Строк після індукції II		
	1 доба	3 доба	7 доба
1. Інтакт	18,0±1,2 ^{2,3,4,5}	18,0±1,2 ^{2,3,4,5}	18,0±1,2 ^{2,3}
2. II	28,8±2 ^{1,3,4,5}	33,7±2,4 ^{1,3,4,5}	52,2±3,7 ^{1,3,4,5}
3. II +церебралізін	25,2±1,8 ^{1,2,5}	28,1±2 ^{1,2,4,5}	25,2±1,8 ^{1,2,4,5}
4. II + кордова кров	25,2±1,8 ^{1,2,5}	22,5±1,6 ^{1,2,3}	19,3±1,4 ^{2,3}
5. II + церебралізін+ кордова кров	21,6±1,5 ^{1,2,3,4}	21,6±1,5 ^{1,2,3}	19,1±1,3 ^{2,3}

Примітки: Достовірні розходження ($p<0,05$) у порівнянні: 1 - з контролем; 2 - із групою 2; 3 - із групою 3; 4 - із групою 4; 5 - із групою 5 у відповідний термін.

Таблиця 4

Оцінка неврологічного статусу у щурів на 7 добу після індукції II і лікування

Група тварин	Тести оцінки неврологічного статусу (в балах)						Сума балів
	1	2	3	4	5	6	
1. Інтакт	3 ^{2,3,4,5}	3 ^{2,3,4,5}	3 ^{2,3,4,5}	3 ^{2,3,4,5}	3 ^{2,3,4,5}	3 ^{2,3,4}	18
2. II	1,6± 0,09 ^{1,3,4,5}	1,0± 0,4 ^{1,4,5}	1,0± 0,2 ^{1,4,5}	0,7± 0,1 ^{1,4,5}	2,1± 0,3 ^{1,5}	2,0± 0,2 ^{1,4,5}	8,4± 1,3 ^{1,4,5}
3. II +церебралізін	2,0+ 0,2 ^{1,2,5}	1,2+ 0,2 ^{1,4,5}	1,1± 0,3 ^{1,4,5}	0,9+ 0,1 ^{1,4,5}	2,2± 0,1 ^{1,5}	2,1± 0,1 ^{1,4,5}	9,5± 1,0 ^{1,4,5}
4. II + кордова кров	2,5± 0,5 ^{1,2}	2,2± 0,2 ^{1,2,3,5}	2,3± 0,2 ^{1,2,3}	2,2± 0,1 ^{1,2,3}	2,4± 0,2 ¹	2,6± 0,1 ^{1,2,3}	14,2± 1,3 ^{1,2,3}
5. II + церебралізін+ кордова кров	2,7± 0,2 ^{1,2,3}	2,6± 0,2 ^{1,2,3,4}	2,4± 0,2 ^{1,2,3}	2,3± 0,3 ^{1,2,3}	2,6± 0,08 ^{1,2,3}	2,8± 0,09 ^{1,2,3}	15,4± 1,1 ^{1,2,3}

Примітки: 1- спонтанна активність; 2 - симетричність використання кінцівок при русі; 3 - симетричність використання передніх кінцівок, коли тварина мала опору тільки на них; 4 - симетричність використання кінцівок для схоплювання сітчастої поверхні; 5 - реакція на подразнення пропріорецепторів тулуба; 6 - реакція на дотик до вібрисів. Достовірні розходження ($p<0,05$) у порівнянні: 1 - з контролем; 2 - із групою 2; 3 - із групою 3; 4 - із групою 4; 5 - із групою 5 у відповідний термін.

Таблиця 5

Оцінка інтегративної діяльності мозку у щурів на 7 добу після розвитку II і лікування

Група тварин	Локомоторна активність тварин в тесті "Відрите поле"	Дослідна діяльність тварин в тесті "Хрестоподібний лабіринт"
	Кількість пробігів	Кількість визирань
1. Інтакт	67,69±4,74 ^{2,3,4,5}	5,25±0,38 ^{2,3}
2. II	29,13±2,04 ^{1,5}	3,19±0,22 ^{1,3,4,5}
3. II +церебралізін	31,16±2,18 ¹	4,17±0,29 ^{1,2,4,5}
4. II + кордова кров	33,54±2,35 ¹	4,96±0,33 ^{2,3}
5. II + церебралізін+ кордова кров	35,12±2,46 ^{1,2}	5,10±0,36 ^{2,3}

Примітки: Достовірні розходження ($p<0,05$) у порівнянні: 1 - з контролем; 2 - із групою 2; 3 - із групою 3; 4 - із групою 4; 5 - із групою 5 у відповідний термін.

Джерела інформації

1. Gaur S.P., Garg R.K., Kar A.M., Simal R.C. Effect of anti-platelet therapy (aspirin+pentoxiphylline) on plasma lipids in patients of ischaemic stroke //Indian J. Physiol. Pharmacol. - 1993, - Vol. 37, № 2, - P. 158-160.
- 5 2. Алезин Е.К. Аспирин: новая жизнь старого лекарства //Соровский образовательный журнал. - 1999. - № 7. - С. 85-90.
3. Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z. Ceiebfolysiii iii patients with acute ischemic stroke iii Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial //Stroke. - 2012. - Vol. 43, № 3. - P. 630-636.
- 10 4. Гольцев А.Н., Лебединец Д.В., Лебединец В.В., Останков М.В., Рассоха И.В. Нарушения иммунного статуса при ишемическом инсульте и его коррекция криоконсервированными фетальными нервными клетками //Медицина сьогодні і завтра. - 2010. - № 2-3. - С. 47-48.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15

Спосіб лікування ішемічного інсульту, який передбачає використання церебралізіну, який **відрізняється** тим, що додатково використовують криоконсервовану кордову кров людини.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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