



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123557** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)**A61K 35/28** (2015.01)**A61K 35/48** (2015.01)**C12N 5/077** (2010.01)**A61P 25/00**НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2019 03602	WU KUO-JEN et al. Wharton' jelly mesenchymal stromal cell therapy for ischemic brain injury / Kuo-Jen Wu, Seong-Jin Yu, Chia-Wen Chiang, Yu-Wei Lee, B. Linju Yen, Chun-Sen Hsu, Li-Wei Kuo, Yun Wang // Brain Circulation. - 2018. - Vol. 4. - no. 3. - P. 124 - 127
(22) Дата подання заявки:	09.04.2019	ЦУПИКОВ О.М. та ін. Вплив трансплантації нейрональних стовбурових клітин на когнітивні функції мишей після церебральної ішемії-реперфузії / Цупиков О.М., Кирик В.М., Рибачук О.А., Побережний П.А., Мамчур А.А., Бутенко Г.М., Півнева Т.А. та Скибо Г.Г. // Клітинна та органна трансплантологія. - 2013. - Т. 1. - № 1. - С. 88-91
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	22.04.2021	ZHANG LEI et al. Neural differentiation of human Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells improves the recovery of neurological function after transplantation in ischemic stroke rats / Lei Zhang, Lin-mei Wang, Wei-wei Chen, Zhi Ma, Xiao Han, Cheng-ming Liu, Xiang Cheng, Wei Shi, Jing-jing Guo, Jian-bing Qin, Xiao-qing Yang, Guo-hua Jin, Xin-hua Zhang // NEURAL REGENERATION RESEARCH. - 2017. - Vol. 12. - no. 7. - P. 1103 - 1110
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2020, Бюл.№ 11	KABATAS SERDAR et al. Wharton's Jelly-Derived mesenchymal stem cell transplantation in a patient with hypoxic-ischemic encephalopathy: A Pilot Study / Serdar Kabataş, Erdinç Civelek, Çiğdem İnci, Ebru Yılmaz Yalçinkaya, Gülşen Günel, Gülay Kır, Esra Albayrak, Ereğ Öztürk, Gökhan Adaş, Erdal Karaöz // Cell Transplantation. -2018. - Vol. 27. - no. 10. - P. 1425 - 1433
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	21.04.2021, Бюл.№ 16	
(72) Винахідник(и): Мороз Василь Максимович (UA), Коновалов Сергій Вікторович (UA), Ходаківський Олексій Анатолійович (UA), Черешнюк Ігор Леонідович (UA), Дерябіна Олена Григорівна (UA), Шувалова Надія Сергіївна (UA), Кордюк Віталій Арнольдович (UA), Точилівський Альберт Альбертович (UA)		
(73) Володілець (володільці): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA), ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "БІОТЕХСОМ", вул. Отто Шмідта, 2/6, м. Київ, 04107 (UA)		
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 99813 C2, 10.10.2012 US 2009232782 A1, 17.09.2009		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОVBУРОВИХ КЛІТИН РІЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ**(57) Реферат:**

Винахід належить до способу лікування гострої ішемії головного мозку у щурів із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин, який полягає в тому, що здійснюється трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин із Вартонових драглів людини внутрішньовенно у стегнову вену щура на моделі перехідної двобічної, 20-хвилинної ішемії-реперфузії внутрішніх сонних артерій, причому МСК вводять в дозі 1 млн клітин, а ефективність лікування визначали за летальністю тварин, неврологічним дефіцитом, показниками

UA 123557 C2

вуглеводного та енергетичного обмінів, оксидативного та нітрозативного стресу в головному мозку щурів та інтенсивності фрагментації ядерної ДНК нейронів сенсомоторної кори й гіпокампа.

Винахід належить до медицини, зокрема до розділу експериментальних досліджень і стосується обґрунтування доцільності використання парентеральної (внутрішньовенної (в/в)) трансплантації стовбурових клітин різного походження в концентрації 1 млн. клітин при терапії гострої ішемії головного мозку.

5 Пріоритетним завданням системи охорони здоров'я залишається вирішення проблеми створення та оптимізації можливих шляхів лікування порушень мозкового кровообігу, включаючи такі важкі її наслідки, як інфаркт головного мозку. Серед загальної кількості гострих порушень мозкового кровообігу, ішемія головного мозку значно переважає кількість геморагій і становить близько 80-85 % до 15-20 %. Серед причин смертності ішемічний інсульт посідає
10 друге місце після інфаркту міокарда [Салій М.І. Лакунарний інсульт: актуальність, проблематика та деякі клінічні особливості/ М.І. Салій // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2014. - № 1. - С. 104-108].

Доведено, що в основі інтенсивної терапії гострих порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом лежать принципи, направлені на покращання перфузії мозку, профілактику ретромбозу інфаркт-залежної судини та залучення церебропротекторної терапії. У випадку інфаркту головного мозку, своєчасне (у межах "терапевтичного вікна") проведення цих методів лікування з різних причин не завжди є можливим через: 1) пізню діагностику і вихід поза межі "терапевтичного вікна"; 2) пізню госпіталізацію в спеціалізований неврологічний стаціонар; 3) наявність протипоказань та ін.

20 За останні роки суттєво змінились уявлення про механізм пошкоджуючої дії церебральної ішемії. Так, протягом кількох годин навкруги центрального "точкового" інфаркту мозку існує ішемізована, але жива тканина - "ішемічна напівтінь" або пенумбра. У ній зберігається енергетичний метаболізм та структура, але змінюються функції. Вогнище "ішемічної напівтіні" може бути збережене відновленням адекватної перфузії тканин головного мозку та застосуванням нейропротективних засобів. Тому головною мішенню терапії ішемічного інсульту
25 в перші години та дні від початку захворювання - є зона пенумбри. Тому постала проблема розробки інших альтернативних лікарських засобів.

Особливістю структурно-функціональної організації головного мозку є існування внутрішньомозкових бар'єрів. В дослідях на тваринах були проведені трансплантації клітинного
30 матеріалу різних типів (фетальних нейронів головного мозку, фетальних нейронів, культивованих *in vitro* в нейросферах, а також сингенних або ксеногенних мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) безпосередньо в місце ураження головного мозку [Малайцев В.В. Современные представления о биологии стволовой клетки / В.В. Малайцев, И.М. Богданова, Г.Т. Сухих // Арх Патологии. 2002. - № 64. - Вып. 4. - С. 7-11; Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells After stroke / D.C Hess et al. // Stroke. 2002. - Vol. 33. - Issue 5. - P. 1362-1368], так і системно в кров [Chemokines, mononuclear cells and the nervous system: heaven (or hell) is in the details / N.M. Rebenko-Moll et al. // Current Opinion in Immunology. 2006. - Vol. 18. - Issue 6. - P. 683-689; Kaur C. Blood brain barrier in hypoxic-ischemic conditions / C. Kaur, E.A. Ling // Current Neurovascular Research. 2008. - Vol. 5. - Issue 1. - P. 71-81]. Отримані
40 результати виявились суперечливими. При безпосередньому введенні в головний мозок ксеногенні трансплантати піддавались імунній реакції відторгнення. При введенні в кров стовбурові клітини зможуть з'явитися у місці пошкодження головного мозку тільки при розкритті гематоенцефалічного бар'єру.

В основу винаходу "Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин різного походження" поставлена задача експериментального вивчення змін, які відбуваються в зоні ішемічної напівтіні та вплив на неї внутрішньовенно трансплантованих стовбурових клітин різного походження в концентрації 1 млн. клітин, що стане основою при розробці методів клітинної терапії.

Поставлена задача вирішується способом, який полягає в тому, що здійснюють трансплантацію МСК внутрішньовенно в дозі 1 млн. клітин і ефективність лікування гострої ішемії головного мозку визначають за летальністю тварин, неврологічним дефіцитом, показниками вуглеводного та енергетичного обмінів, оксидативного та нітрозативного стресу в головному мозку щурів й інтенсивності фрагментації ядерної ДНК нейронів сенсо-моторної кори та гіпокампу.

55 Спосіб здійснюють таким чином.

Для експериментального дослідження дії стовбурових клітин різного походження на головний мозок ми використали модель перехідної двобічної 20 хв. ішемії-реперфузії (ІР) внутрішніх сонних артерій (ВСА).

Данна модель є досить зручною для експериментального створення ішемічного інсульту, а
60 також для морфологічного та морфометричного аналізу змін, які відбуваються у головному

мозку при внутрішньовенній трансплантації стовбурових клітин різного походження. Модель перехідної двобічної 20 хв. ІР ВСА дає стабільні результати у тварин, отримуємо пошкодження нервової тканини значних розмірів. Використання даної моделі дає змогу оцінити ділянку апоптозу та прослідкувати зміни в зоні ішемічної напівтини. У наслідок пошкодження та загибелі клітин в ділянці пенумбри розміри враження головного мозку при інсульті можуть значно збільшитись.

Приклад 1

У дослідях на щурах встановлено, що використання в/в (у стегову вену) трансплантації стовбурових клітин різного походження в концентрації 1 млн. клітин при терапії гострої ішемії головного мозку впродовж 96 годин, тривалість життя тварин в умовах даної патології зросла та зменшилася летальність (Табл. 1). Найбільша захисна дія на головний мозок у тварин з ІР відмічена при в/в введенні МСК з Вартонових драглів людини у дозі 1 млн. клітин. На 12-у годину спостереження (критичний період у розвитку експериментального ГПМК) смертність становила лише 10 %, коли у щурів, яким в умовах моделювання ІР вводили лише 0,9 % розчину NaCl, смертність склала 45 % ($p < 0,05$). Застосування фетальних фібробластів щура зменшує летальність тварин відносно контрольної патології в середньому на 25 % ($p < 0,05$).

Спроможність стовбурових клітин різного походження в концентрації 1 млн. клітин зменшувати летальність та подовжувати тривалість життя тварин свідчить про доцільність їх застосування в умовах гострої ішемії головного мозку.

Приклад 2

Експериментальна терапія щурів із інфарктом головного мозку, яким в/в (у стегову вену) трансплантували стовбурові клітини різного походження в концентрації 1 млн. клітин, сприяла зменшенню неврологічного дефіциту за шкалою Stroke-index McGrow. Аналізуючи дані дослідження, було виявлено, що ІР ВСА у щурів викликала тяжкі неврологічні зміни: паралічі, парези, птоз, манежні рухи (Табл. 2). Так на 7-му добу спостереження у групі тварин із контрольною патологією, яким в/в вводили лише 0,9 % розчин NaCl, середній бал за шкалою Stroke-index McGrow склав $11,79 \pm 0,48$, що характерно для важких неврологічних порушень. На 14-ту добу спостереження в цій групі тварин не відбулося повного відновлення втрачених функцій ЦНС, що підтверджується неврологічним дефіцитом у $9,14 \pm 0,30$ бала. В/в введення стовбурових клітин різного походження, лізату та референс-препарату приводило до достовірного ($p < 0,05$) регресу неврологічного дефіциту, який був вищий при застосуванні МСК Вартонових драглів людини. На 7-му добу спостереження середній бал за шкалою Stroke-index McGrow склав $7,14 \pm 0,19$ і на 14-ту - $4,86 \pm 0,15$ балів.

Можливість стовбурових клітин різного походження в концентрації 1 млн. клітин зменшувати прояви неврологічних порушень, що супроводжувалось регресом динаміки неврологічного дефіциту, свідчить про доцільність їх застосування при інфаркті головного мозку.

Приклад 3

Експериментальна терапія щурів із гострою ішемією головного мозку, яким в/в (у стегову вену) трансплантували стовбурові клітини різного походження в концентрації 1 млн. клітин, сприяла відновленню енергопостачання головного мозку (збільшення вмісту пірувату), зменшенню вмісту глюкози, лактату (Табл. 3), зниженню інтенсивності пероксидного окислення ліпідів і окисної модифікації білків, активації ферментативної ланки антиоксидантного захисту головного мозку (супероксиддисмутаза) та корегуючому впливу на обмін монооксиду азоту (Табл. 4).

Спроможність стовбурових клітин різного походження в концентрації 1 млн. клітин нормалізувати перебіг метаболічних процесів в нейронах свідчить про доцільність їх застосування в умовах гострої ішемії головного мозку.

Приклад 4

Експериментальна терапія щурів із інфарктом головного мозку, яким в/в трансплантували стовбурові клітини різного походження в концентрації 1 млн. клітин сприяла зменшенню інтенсивності фрагментації ядерної ДНК нейронів сенсо-моторної кори (Табл. 5) та гіпокампу (Табл. 6) (маркер апоптозу).

Властивості стовбурових клітин різного походження для парентерального застосування в концентрації 1 млн. клітин свідчать про доцільність їх застосування для лікування та профілактики ішемічних постреперфузійних уражень головного мозку після тромболілізу.

Таким чином, результати проведених експериментальних досліджень показують наявність у в/в трансплантованих стовбурових клітин різного походження і особливо у МСК з Вартонових драглів людини в концентрації 1 млн. клітин виразних лікувальних властивостей на моделі перехідної двобічної 20 хв. ІР ВСА. Це дає надію на їх ефективність у клінічних дослідженнях при лікуванні гострої ішемії головного мозку.

Таблиця 1

Вплив лікувального внутрішньовенного введення стовбурових клітин на летальність щурів з перехідною двобічною 20 хв. ішемією-реперфузією внутрішніх сонних артерій (M±m)

Умови досліджу	Група	Доза	Динаміка летальності щурів у абс/% через год.								
			1	2	4	8	12	24	48	72	96
Псевдооперовані тварини + 0,9 % р-н NaCl, n=10	1	2 мл/кг	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %	0/0 %
IP+0,9 % р-н NaCl (контрольна патологія), n=40	2	2 мл/кг	3/7,5 %	6/15 %*	12/30 %*	16/40 %*	18/45 %*	26/65 %* @	26/65 %* @	26/65 %* @	26/65 %* @
IP+МСК людини, n=20	3	1 млн. клітин	2/10 %*	2/10 %*	2/10 %*#	2/10 %*#	2/10 %*#	2/10 %*#	2/10 %*#	2/10 %*#	2/10 %*#
IP+фетальні фібробласти щура, n=20	4	1 млн. клітин	2/10 %*	4/20 %*	4/20 %*	4/20 %*	4/20 %*#	4/20 %*#	4/20 %*#	4/20 %*#	4/20 %*#
IP+стовбурові клітини з жирової тканини людини, n=25	5	1 млн. клітин	2/8 %	4/16 %*	6/24 %*	6/24 %*	8/32 %*	8/32 %*#	8/32 %*#	8/32 %*#	8/32 %*#
IP+стовбурові клітини з жирової тканини щура, n=25	6	1 млн. клітин	2/8 %	4/16 %*	6/24 %*	6/24 %*	7/28 %*	7/28 %*#	7/28 %*#	7/28 %*#	7/28 %*#
IP+лізат, n=25	7	0,2 мл	2/8 %	4/16 %*	4/16 %*	7/28 %*	7/28 %*	7/28 %*#	7/28 %*#	7/28 %*#	7/28 %*#

Примітки:

1. IP - ішемія-реперфузія;
2. МСК - мезенхімальні стовбурові клітини Вартонових драглів;
3. * - $p < 0,05$ відносно псевдооперованих тварин;
4. # - $p < 0,05$ відносно контрольної патології;
5. ° - $p < 0,05$ відносно 3-ої групи;
6. & - $p < 0,05$ відносно 4-ої групи;
7. @ - $p < 0,05$ відносно 5-ої групи.

Таблиця 2

Вплив внутрішньовенного введення стовбурових клітин різного походження (1 млн. клітин) на динаміку неврологічного дефіциту ($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Неврологічний дефіцит за шкалою Stroke-index McGrow	
	на 7-му добу	на 14-ту добу
Псевдооперовані тварини + 0,9 % р-н NaCl	0,00±0,00	0,00±0,00
IP+0,9 % р-н NaCl (контрольна патологія)	11,79±0,48*	9,14±0,30*
IP+МСК Вартонових драглів людини	7,14±0,19*#	4,86±0,15*#
IP+фетальні фібробласти щура	7,71±0,28*#	5,14±0,19*#
IP+стовбурові клітини з жирової тканини людини	8,86±0,23*#	5,71±0,23*#
IP+стовбурові клітини з жирової тканини щура	8,50±0,26*#	5,43±0,014*#
IP+лізат	8,57±0,22*#	5,57±0,22*#

Примітки:

1. IP - ішемія-реперфузія;
2. МСК - мезенхімальні стовбурові клітини Вартонових драглів;
3. * - $p < 0,05$ відносно показника псевдооперованих щурів;
4. # - $p < 0,05$ відносно показника контрольної патології

Таблиця 3

Показники вуглеводного та енергетичного обмінів в мозку щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та його корекції ($M \pm m$, $n=7$)

Показники		Псевдооперовані	ГПМК					
			Контроль	Лізат	ЖСКЩ	ЖСКЛ	ФФЩ	МСК
Глю-коза, мкмоль/г сухої ткан.	7 доба	2,11±0,10	3,19±0,10*	3,00±0,09*	2,97±0,08*	2,96±0,09*	2,71±0,06*#	2,55±0,07*#
	14 доба	2,18±0,08	2,92±0,07*	2,83±0,04*	2,78±0,09*	2,76±0,08*	2,62±0,08*#	2,41±0,05*#
Лактат, мкмоль/г сухої ткан.	7 доба	1,61±0,03	6,53±0,14*	6,39±0,16*	6,24 ±0,15*	6,21±0,11*	5,22±0,13*#	4,59±0,08*#
	14 доба	1,51±0,05	5,87±0,13*	5,73±0,11*	5,69±0,17*	5,63±0,13*	4,17±0,11*#	3,60±0,12*#
Піруват, мкмоль/г сухої ткан.	7 доба	0,292±0,009	0,158±0,008*	0,154±0,006*	0,162±0,013*	0,167±0,007*	0,223±0,010*#	0,241±0,008*#
	14 доба	0,308±0,013	0,187±0,006*	0,185±0,006*	0,199±0,008*	0,203±0,010*	0,237±0,007*#	0,267±0,011*#
Лактат/ Піруват	7 доба	5,56±0,20	41,7±1,84*	41,9±1,84*	39,6±2,43*	37,6±1,54*	23,7±1,18*#	19,2±0,68*#
	14 доба	4,91±0,14	31,7±1,57*	31,1±0,80*	29,0±1,64*	28,3±1,89*	17,7±0,76*#	13,6±0,624
СДГ, мкмоль / хв·мг білка	7 доба	8,15±0,21	3,14±0,17*	3,3 0±0,21*	3,44±0,29*	3,51±0,25*	5,47±0,18*#	6,09±0,36*#
	14 доба	8,35±0,18	3,99±0,22*	4,04±0,25*	4,14±0,36*	4,29±0,24*	7,44±0,33*#	7,72±0,14*#

- Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно відповідної групи псевдооперованих тварин;
2. # - $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією;
3. ЖСКЩ - стовбурові клітини з жирової тканини щура;
4. ЖСКЛ - стовбурові клітини з жирової тканини людини;
5. ФФЩ - фетальні фібробласти щура;
6. МСК - мезенхімальні стовбурові клітини Вартонових драглів людини

Таблиця 4

Показники оксидативного та нітрозативного стресу в мозку щурів за умов ГПМК та його корекції ($M \pm m$, $n=7$)

Показники		Псевдооперовані	ГПМК					
			Контроль	Лізат	ЖСКЩ	ЖСКЛ	ФФЩ	МСК
МДА, мкмоль/г сухої ткан.	7 доба	11,3 $\pm$ 0,47	31,1 $\pm$ 0,88*	30,0 $\pm$ 1,63*	29,3 $\pm$ 1,25*	29,4 $\pm$ 1,25*	22,9 $\pm$ 0,94*#	17,2 $\pm$ 1,02*#
	14 доба	10,6 $\pm$ 0,32	24,9 $\pm$ 0,66*	24,1 $\pm$ 0,66*	23,8 $\pm$ 0,81*	23,2 $\pm$ 1,37*	15,3 $\pm$ 1,76*#	10,5 $\pm$ 0,58*#
КГБ, нмоль/мг білка	7 доба	4,24 $\pm$ 0,15	7,49 $\pm$ 0,27*	7,22 $\pm$ 0,29*	7,03 $\pm$ 0,23*	6,83 $\pm$ 0,29*	6,10 $\pm$ 0,11*#	5,40 $\pm$ 0,10*#
	14 доба	4,18 $\pm$ 0,10	6,64 $\pm$ 0,29*	6,51 $\pm$ 0,28*	6,42 $\pm$ 0,32*	6,33 $\pm$ 0,26*	5,03 $\pm$ 0,28*#	4,54 $\pm$ 0,12*#
СОД, ум. од./мг білка	7 доба	2,70 $\pm$ 0,17	1,32 $\pm$ 0,26*	1,37 $\pm$ 0,34*	1,28 $\pm$ 0,19*	1,18 $\pm$ 0,20*	1,90 $\pm$ 0,10*#	2,21 $\pm$ 0,16*#
	14 доба	2,76 $\pm$ 0,10	1,65 $\pm$ 0,15*	1,75 $\pm$ 0,27*	1,70 $\pm$ 0,18*	1,62 $\pm$ 0,09*	2,17 $\pm$ 0,17*#	2,34 $\pm$ 0,16*#
НАДФН-оксидаза, нмоль / хв-мг білка	7 доба	1,13 $\pm$ 0,03	1,91 $\pm$ 0,05*	1,89 $\pm$ 0,04*	1,85 $\pm$ 0,07*	1,84 $\pm$ 0,11*	1,47 $\pm$ 0,07*#	1,26 $\pm$ 0,04*#
	14 доба	1,16 $\pm$ 0,05	1,74 $\pm$ 0,06*	1,69 $\pm$ 0,08*	1,67 $\pm$ 0,08*	1,63 $\pm$ 0,05*	1,51 $\pm$ 0,07*#	1,34 $\pm$ 0,05*#
NOS, пмоль/хв-мг білка	7 доба	123 $\pm$ 4,73	224 $\pm$ 9,16*	222 $\pm$ 7,17*	210 $\pm$ 7,87*	204 $\pm$ 4,92*	170 $\pm$ 3,86*#	150 $\pm$ 5,03*#
	14 доба	121 $\pm$ 3,87	209 $\pm$ 8,65*	197 $\pm$ 8,08*	193 $\pm$ 10,5*	189 $\pm$ 6,26*	161 $\pm$ 5,83*#	145 $\pm$ 3,31*#

- Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно відповідної групи псевдооперованих тварин;
 2. # - $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин з контрольною патологією.
 3. ЖСКЩ - стовбурові клітини з жирової тканини щура;
 4. ЖСКЛ - стовбурові клітини з жирової тканини людини;
 5. ФФЩ - фетальні фібробласти щура;
 6. МСК - мезенхімальні стовбурові клітини Вартонових драглів людини

Таблиця 5

Вплив внутрішньовенної трансплантації стовбурових клітин на фрагментацію ДНК ядер нейронів сенсомоторної кори щурів з перехідною двобічною 20 хв. ішемією-реперфузією внутрішніх сонних артерій ($M \pm m$, $n=5$)

Умови досліджу	Група №	G0G1 %	S%	G2+M%	CV	SUB-G0G1 %
Псевдооперовані тварини + 0,9 % р-н NaCl	1	96,92 $\pm$ 0,172	0,72 $\pm$ 0,097	2,36 $\pm$ 0,113	5,38 $\pm$ 0,118	4,18 $\pm$ 0,444
IP+0,9 % р-н NaCl (контрольна патологія)	2	95,05 $\pm$ 0,382	2,20 $\pm$ 0,237*	2,75 $\pm$ 0,189*	6,17 $\pm$ 0,065*	13,58 $\pm$ 1,344*
IP+МСК людини	3	96,37 $\pm$ 0,258	1,14 $\pm$ 0,173	2,49 $\pm$ 0,179	6,14 $\pm$ 0,063	5,57 $\pm$ 0,172#
IP+фетальні фібробласти щура	4	97,01 $\pm$ 0,241#	0,58 $\pm$ 0,063#	2,41 $\pm$ 0,229	5,86 $\pm$ 0,183	5,96 $\pm$ 0,754#
IP+стовбурові клітини з жирової тканини людини	5	95,57 $\pm$ 0,192	1,31 $\pm$ 0,198	3,12 $\pm$ 0,163	5,38 $\pm$ 0,028#	5,19 $\pm$ 0,681#
IP+стовбурові клітини з жирової тканини щура	6	95,46 $\pm$ 0,310	1,84 $\pm$ 0,205	2,69 $\pm$ 0,164	5,63 $\pm$ 0,066#	7,68 $\pm$ 0,969#
IP+лізат	7	95,87 $\pm$ 0,510	1,80 $\pm$ 0,448	2,33 $\pm$ 0,114	4,96 $\pm$ 0,159#	7,18 $\pm$ 1,578#

- Примітки:
 1. IP - ішемія-реперфузія;
 2. МСК - мезенхімальні стовбурові клітини Вартонових драглів;
 3. G0G1 % - відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК=2 с);
 4. S% - відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК>2с та <4с);
 5. G2 + M% - відсоткове співвідношення фази G2 + M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК=4 с);
 6. CV - коефіцієнт варіації;
 7. SUB-G0G1% - ділянки на ДНК-гістограмах - RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК<2 с;
 8. * - $p < 0,05$ відносно псевдо оперованих тварин;
 9. # - $p < 0,05$ відносно контрольної патології

Таблиця 6

Вплив внутрішньовенної трансплантації стовбурових клітин на фрагментацію ДНК ядер нейронів гіпокампу щурів з перехідною двобічною 20 хв. ішемією-реперфузією внутрішніх сонних артерій (M±m, n=5)

Умови досліджу	Група №	G0G1 %	S%	G2+M%	CV	SUB-G0G1 %
Псевдооперовані тварини + 0,9 % р-н NaCl	1	96,33±0,139	1,15±0,114	2,52±0,194	5,91±0,088	3,52±0,115
IP+0,9 % р-н NaCl (контрольна патологія)	2	94,29±0,289	2,55±0,287*	3,16±0,171*	6,66±0,074*	17,35±1,213*
IP+МСК людини	3	96,05±0,340#	1,73±0,278	2,22±0,246	6,66±0,069	12,69±2,757
IP+фетальні фібробласти щура	4	96,34±0,317#	1,22±0,192	2,45±0,138	6,44±0,149	3,63±0,701#
IP+стовбурові клітини з жирової тканини людини	5	94,61±0,291	2,07±0,201	3,32±0,188	6,05±0,115	6,91±1,402#
IP+стовбурові клітини з жирової тканини щура	6	94,00±0,532	3,10±0,447	2,90±0,136	6,40±0,131#	19,09±2,366
IP+лізат	7	95,30±0,374	2,09±0,157	2,61±0,315	6,07±0,112	8,87±1,281#

Примітки:

1. IP - ішемія-реперфузія;
2. МСК - мезенхімальні стовбурові клітини Вартонових драглів;
3. G0G1 % - відсоткове співвідношення клітин фази G0G1 до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК=2с);
4. S % - відсоткове співвідношення фази синтезу ДНК до всіх клітин клітинного циклу (вміст ДНК>2с та <4с);
5. G2+M % - відсоткове співвідношення фази G2+M до всіх клітин клітинного циклу (ДНК=4с);
6. CV - коефіцієнт варіації;
7. SUB-G0G1 % - ділянки на ДНК-гістограмах - RN1 перед піком G0G1, яка вказує на ядра клітин з вмістом ДНК<2 с;
8. * - p<0,05 відносно псевдооперованих тварин;
9. # - p<0,05 відносно контрольної патології

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 Спосіб лікування гострої ішемії головного мозку у щурів із використанням парентеральної трансплантації стовбурових клітин, який **відрізняється** тим, що здійснюють трансплантацію мезенхімальних стовбурових клітин із Вартонових драглів людини внутрішньовенно у стегнову вену щура на моделі перехідної двобічної, 20-хвилинної ішемії-реперфузії внутрішніх сонних артерій, причому МСК вводять в дозі 1 млн клітин, а ефективність лікування визначають за летальністю тварин, неврологічним дефіцитом, показниками вуглеводного та енергетичного обмінів, оксидативного та нітрозативного стресу в головному мозку щурів та інтенсивності фрагментації ядерної ДНК нейронів сенсомоторної кори й гіпокампа.
- 10