(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202192751 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.11

(22) Дата подачи заявки
2020.04.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/19* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОТЕРИ СЛУХА

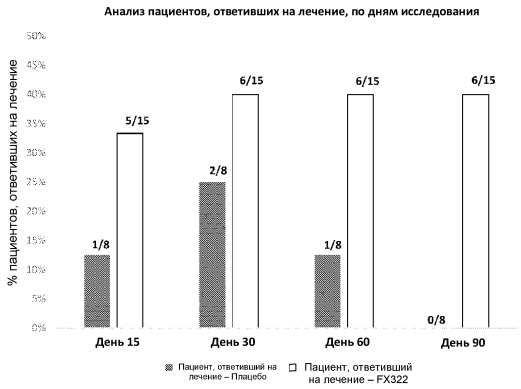
(31) **62/831,167; 62/831,169; 62/831,170**
(32) **2019.04.08**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/027316**
(87) **WO 2020/210388 2020.10.15**

(71) Заявитель:
ФРИКВЕНСИ ТЕРАПЕУТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Лебел Карл, Херби Дженна, Маклин Уилл, Хинтон Эшли, Беар Морайе, Лус Кристофер (US)

(74) Представитель:
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М., Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В., Джермакян Р.В., Христофоров А.А., Вуколова О.А. (RU)

(57) В изобретении предложено(ы) соединение(я) для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, например агент(ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у человека. Также предложены способы лечения нейросенсорной тугоухости у человека путем введения определенного(ых) соединения(й), например агента(ов) для регенерации волосковых клеток.



202192751 A1

202192751 A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОТЕРИ СЛУХА

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/831 167, поданной 8 апреля 2019 г., предварительной заявке на патент США № 62/831 169, поданной 8 апреля 2019 г., и предварительной заявке на патент США № 62/831 170, поданной 8 апреля 2019 г., полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к определенным соединениям для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] На долю нейросенсорной тугоухости (НСТ) приходится около 90% всех случаев потери слуха (Li et al., Adv. Drug Deliv. Rev. 108, 2–12, 2017), при этом к основным причинам НСТ относится пожилой возраст, прием ототоксичных лекарственных препаратов и шумовое воздействие (Liberman & Kujawa, Hear. Res. 349, 138–147, 2017).

[0004] Как правило, НСТ возникает в результате повреждения и потери сенсорных рецепторных клеток (волосковых клеток), расположенных в сенсорном эпителии улитки во внутреннем ухе. Волосковые клетки чувствительны к повреждению, и хотя некоторые виды, такие как птицы, рыбы и амфибии, способны регенерировать волосковые клетки в течение всей жизни, у млекопитающих такая регенерационная способность отсутствует (Fujioka et al., Trends Neurosci. 38, 139–44, 2015). НСТ характеризуется двумя отличительными симптомами: снижением чувствительности слуха (проявляется, например, в виде повышения уровня порога слышимости) и трудностью восприятия речи (в частности, в шумном окружении) (Edwards 2003). НСТ также может сопровождаться звоном в ушах, состоянием, при котором пациент слышит звук при отсутствии внешнего звукового раздражителя. Звон в ушах может в значительной степени сказываться на самочувствии пациента, оказывая влияние на сон, концентрацию или настроение.

[0005] Потеря чувствительности слуха часто является непосредственным результатом повреждения волосковых клеток, в частности наружных волосковых клеток (НВК). НВК обеспечивают усиление звука в улитке примерно на 50 дБ (Ryan & Dallos 1975). Таким

образом, гибель НВК может привести к снижению чувствительности в диапазонах частот, соответствующих потере НВК.

[0006] Несмотря на то что биологические и физиологические нарушения, обуславливающие неразборчивость речи, понятны в меньшей степени, синаптопатия и функция НВК были предложены в качестве факторов, способствующих этим нарушениям. Синаптопатия, или отсоединение волосковых клеток от их соответствующих нервных волокон, может привести к трудности восприятия речи в шумном окружении даже у пациентов с нормальными порогами слышимости, как измерено с помощью стандартной аудиометрии (Kujawa and Liberman 2009; Wu et al. 2019). Последние полученные данные указывают на то, что высокая разборчивость речи в шумном окружении коррелирует с нормальной функцией НВК (Hoben et al. 2017). Помимо усиления звука, НВК обеспечивают точную настройку слуховых сигналов (Liberman and Dodds 1984), что способствует нашей способности распознавать речь в шумной обстановке. Более того, потеря чувствительности (НВК) на ультравысоких частотах улитки (например, > 8 кГц, свыше частот, тестируемых с помощью стандартной аудиометрии) влияет на точную улитковую настройку в среднечастотном диапазоне, что является критически важным для кодирования речи (Badri et al. 2011).

[0007] Лечение большинства пациентов с НСТ заключается в использовании слуховых аппаратов или кохлеарных имплантатов, однако эти устройства не восстанавливают лежащее в основе биологическое нарушение, заключающееся в потере клеток (см., например, Ramakers et al., Laryngoscope 125, 2584–92, 2015; Raman et al., Effectiveness of Cochlear Implants in Adults with Sensorineural Hearing Loss. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011; and Roche & Hansen, Otolaryngol. Clin. North Am. 48, 1097–116, 2015). Несмотря на то что слуховые аппараты и кохлеарные имплантаты повышают слышимость, большинство пользователей остаются недовольны ее качеством при наличии фонового шума (Gygi & Hall, 2016). В сочетании с дискомфортом и стигмой это приводит к темпу восприятия менее чем 25% кандидатов (Lerner, 2019; Pratt, 2018; Sawyer et. al., 2019; Willink et. al., 2019). Несмотря на улучшения технологии имплантации, некоторые опытные пользователи продолжают испытывать плохое или ухудшающееся распознавание речи, плохое качество звука и осложнения в 15%–20% случаях кохлеарной имплантации (Health Quality Ontario, 2018).

[0008] В некоторых случаях пациенты попадают в больницу с нормальными порогами тональной аудиометрии, но с трудностями звуковосприятия в присутствии фонового шума. Этот феномен называется скрытой потерей слуха, и такие пациенты не получают пользы от слуховых аппаратов. Таким образом, опыт плохого распознавания речи можно наблюдать

как у пациентов с нарушениями слуха, использующих имплантаты, так и у пациентов с нормальными аудиограммами. В случае пользователей имплантатов, несмотря на тот факт, что усиление звукового раздражителя может облегчать проблему чувствительности слуха, что также может обеспечивать улучшенное распознавание речи, неспособность устранить лежащее в основе биологическое нарушение, заключающееся в потере клеток, может означать, что распознавание речи будет оставаться проблемным вопросом.

[0009] Таким образом, регенеративный подход к лечению, улучшающий функцию слуха, например, путем снижения уровней порогов слышимости и/или улучшения распознавания речи, предлагает качественный прорыв для пациентов с нейросенсорной тугоухостью или скрытой потерей слуха. Подобный регенеративный подход к лечению представляет собой выраженный контраст с существующими подходами, в которых используются слуховые аппараты, сдерживающие заболевание, а не обеспечивающие его лечение путем восстановления функции улитки.

[0010] Изучается несколько подходов с целью восстановить поврежденные или отсутствующие волосковые клетки в сенсорном эпителии внутреннего уха млекопитающих (обзор в Mittal et al. Front Mol Neurosci. (2017); 10: 236). Эти подходы включают в себя подходы на основе клеток (которые нацелены на доставку экзогенных клеток во внутреннее ухо для восстановления сенсорного эпителия) и подходы на основе генов (которые нацелены на доставку экзогенных генов в сенсорный эпителий и перепрограммирование эндогенных клеток для образования волосковых клеток). Например, в животных моделях аденовирус-опосредованная доставка экзогенного *Atoh1* может стимулировать дифференцировку клеток в сенсорном эпителии в волосковые клетки. Один недостаток таких подходов заключается в том, что клетки или векторы необходимо доставлять во внутреннее ухо пациента. Лечение, которое может быть доставлено, например, в среднее ухо, было бы предпочтительным. Терапевтический способ, в котором эндогенные сигнальные пути клеток внутреннего уха модулируются экзогенными агентами, является, таким образом, привлекательным, поскольку доставка таких агентов, вероятно, является более практичной, чем подходы на основе клеток или генов.

[0011] Использование молекулярных агентов для инициации трансдифференцировки, при которой существующие поддерживающие клетки улитки стимулируют дифференцироваться в заместительные волосковые клетки, является одной из представляющих интерес областей. Другой представляющей интерес областью является активация пролиферативного ответа поддерживающих клеток, чтобы обеспечить новую популяцию клеток, способных дифференцироваться в волосковые клетки, тем самым заменяя погибшие или поврежденные волосковые клетки.

[0012] Комбинация агониста пути Wnt (ингибитор гликогенсинтазакиназы 3 (GSK3)) в комбинации с агентом, который может проявлять активность в качестве эпигенетического модулятора, например, VPA, соединением, которое может, например, действовать в качестве ингибитора комплекса гистондезацетилазы (HDAC), продемонстрировала обещающие результаты при стимулировании размножения поддерживающих клеток в *in vitro* и *in vivo* животной модели, а также обеспечении улучшения порогов уровня громкости, как измерено с помощью АСВП в животной модели (см. McLean et al. Cell Rep. 2017 February 21; 18(8): 1917–1929; WO 2017/151907). Однако неизвестно, распространяется ли такое лечение на людей. Также неизвестно, каким образом степень тяжести НСТ может повлиять на ответ на лечение. Более того, неизвестно, сможет ли лечение улучшить распознавание слов.

[0013] Остается потребность в успешном лечении нейросенсорной тугоухости и скрытой потери слуха у людей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0014] Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что комбинированное лечение ингибитором GSK3β (например, CHIR99021) и эпигенетическим модулятором (например, вальпроатом) может улучшить распознавание слов у субъектов-людей с потерей слуха. Такое комбинированное лечение также может улучшить пороги слышимости на высоких частотах. Соответственно, настоящее изобретение относится к лечению нейросенсорной тугоухости у пациентов-людей, например, путем использования одного или более агентов для регенерации волосковых клеток и/или использования комбинированного лечения с применением агониста Wnt и эпигенетического модулятора (например, CHIR99021 и вальпроевой кислоты, включая их фармацевтически приемлемые соли и т.д.). Один из широких аспектов, описанных в настоящем документе, заключается в успешном лечении нейросенсорной тугоухости у людей путем использования любого из соединений или комбинаций соединений, описанных в настоящем документе, например, путем введения в среднее ухо. Такое лечение описано в сочетании со всеми соединениями, комбинациями соединений и способами терапии, описанными в настоящем документе.

[0015] В одном аспекте или варианте осуществления пациенты-люди могут наблюдать улучшения слуха при лечении в соответствии с изобретением, включая улучшения, которые не наблюдаются или не могут наблюдаться в животных моделях на сегодняшний день, как описано в настоящем документе. Например, улучшения наблюдаются в отношении способности пациентов понимать слова, например, когда эти слова заглушаются фоновым шумом. В качестве другого примера, небольшое изменение способности пациента

улавливать чистые тона на определенных частотах может значительно улучшить понимание слов, например, как определено в настоящем документе. Это в свою очередь может свидетельствовать о том, что заявленные способы терапии улучшают слух на более высоких частотах, чем те, которые обычно тестируются на сегодняшний день, потенциально включая лечение скрытой потери слуха.

[0016] Во всех аспектах наблюдаемые улучшения могут происходить быстро, например, после однократной дозы и/или, например, вскоре после введения. Во всех аспектах эти улучшения сохраняются долгое время после введения начальной дозы.

[0017] В любом аспекте или варианте осуществления определенные группы пациентов-людей с нейросенсорной тугоухостью можно лечить с помощью определенных классов соединений, как описано в настоящем документе, исходя из новых данных исследований на людях, представленных в примерах. Кроме того, изобретение относится к объему лечения, который можно предоставить таким пациентам, например, значительным улучшениям, обеспечиваемым после введения только одной дозы рассматриваемого(-ых) соединения(-й), например, в среднее ухо.

[0018] В одном более конкретном аспекте изобретение относится к улучшениям слуха у конкретных пациентов-людей, например, пациентов со скрытой потерей слуха, умеренной потерей слуха и т.д., как подробно описано в настоящем документе.

[0019] В изобретении предложен CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

[0020] В изобретении также предложен CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

[0021] В изобретении также предложен CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

[0022] В изобретении также предложен CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

[0023] В изобретении также предложен CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость; среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; а также стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением или оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

[0024] В изобретении также предложен CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (tinnitus functional index — TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (tinnitus handicap index — THI), опросника по реакции на звон в ушах (tinnitus reaction questionnaire — TRQ), индекса тяжести звона в ушах (tinnitus severity index — TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (tinnitus handicap questionnaire — THQ).

[0025] В изобретении также предложен(-ы) агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

[0026] В изобретении также предложен(-ы) агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

[0027] В изобретении также предложен(-ы) агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека,

причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

[0028] В изобретении также предложен(-ы) агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

[0029] В изобретении также предложен(-ы) агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0030] В изобретении также предложен(-ы) агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0031] В изобретении также предложен(-ы) агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

[0032] В изобретении также предложен(-ы) агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах

(TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

[0033] Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. В тексте описания формы единственного числа включают в себя также множественное число, если из контекста явно не следует иное. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, можно использовать на практике или при тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. В случае противоречия преимущественную силу имеет настоящее описание, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не подразумевают ограничения.

[0034] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из нижеприведенного подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0035] На Фиг. 1A и 1B изображен дизайн клинического исследования фазы 1/2 FX-322.

[0036] На Фиг. 2 показано улучшение оценок распознавания слов (PC) после однократной дозы FX-322. (Фиг. 2A) Индивидуальный показатель PC продемонстрировал улучшения уже на 15 день, а выздоровление сохранялось до конечной точки на 90 день (пунктирная линия = 10% изменение по сравнению с исходным уровнем). (Фиг. 2B) Пациенты с FX-322 продемонстрировали повышенные оценки PC в дни 15, 30, 60 и 90, тогда как в группе плацебо улучшений не наблюдалось; p = 0,01, двустороннее попарное сравнение скорректированных средних между группами лечения. (Фиг. 2C) Двумерный график оценок распознавания слов в тишине на исходном уровне и на 90 день. Диагональная пунктирная линия обозначает одинаковые показатели между сеансами. Изогнутые пунктирные линии обозначают 95% доверительный интервал на основе биномиального распределения Торнтона и Раффина (1978). Только пациенты, получавшие лечение FX-322, продемонстрировали клинически значимое улучшение, как обозначено незакрашенными ромбами за пределами 95% доверительного интервала.

[0037] На Фиг. 3 показано улучшение оценок восприятия слов на фоне шума (WIN) после однократной дозы FX-322. (Фиг. 3A) Индивидуальный показатель WIN продемонстрировал улучшения уже на 15 день, а выздоровление сохранялось до конечной точки на 90 день (пунктирная линия = 10% изменение по сравнению с исходным уровнем). (Фиг. 3B) Пациенты с FX-322 продемонстрировали тенденцию к большему общему повышению по сравнению с исходным уровнем оценок теста WIN в дни 15, 30, 60 и 90 по

сравнению с плацебо; p = 0,211, двустороннее попарное сравнение скорректированных средних между группами лечения.

[0038] На Фиг. 4 показано абсолютное изменение WIN для каждого пациента по сравнению с исходным уровнем.

[0039] На Фиг. 5 показаны психометрические функции данных WIN, полученных на исходном уровне и на 90 день. Точка, в которой горизонтальная линия пересекается с психометрической функцией, обозначает прогнозируемое соотношение сигнал/шум, где 50% слов были идентифицированы правильно. Улучшение обозначено смещением функции вверх и/или влево. Пациенты, получавшие лечение FX-322, продемонстрировали статистически значимое улучшение в период от исходного уровня до дня 90, тогда как пациенты, получавшие плацебо, улучшения не продемонстрировали (p, n; ± СП).

[0040] На Фиг. 6 показана разница воздушной проводимости на частоте 8 кГц для каждого пациента (Фиг. 6A) и двустороннее сравнение смешанной модели для скорректированного среднего между группой лечения и группой плацебо (Фиг. 6B).

[0041] На Фиг. 7 показана частота ответа для комбинированной конечной точки ≥ 5 дБ улучшения и ≥ 10% улучшения показателя PC или WIN на 90 день после инъекции.

[0042] На Фиг. 8 показан анализ данных пациентов, ответивших на лечение, для дней 15, 30, 60 и 90 после инъекции.

[0043] На Фиг. 9 показано, что некоторые пациенты, ответившие на лечение, достигали улучшения 10 дБ (Фиг. 9A) и что некоторые пациенты, ответившие на лечение, достигали улучшения на частоте 6 и 8 кГц (Фиг. 9B).

[0044] На Фиг. 10A, Фиг. 10B и Фиг. 10C показано, что значительная часть пациентов, ответивших на лечение, имели умеренную и умеренно тяжелую потерю слуха.

[0045] На Фиг. 11 показано изменение PC на 90 день после инъекции по сравнению с исходным уровнем.

[0046] На Фиг. 12 показано изменение по сравнению с исходным уровнем на 90 день после инъекции для среднего значения высокочастотного чистого тона для частот 4, 6 и 8 кГц.

[0047] На Фиг. 13 показана пропорциональность между когортами доз (люди) с помощью фармакокинетики в плазме.

[0048] На Фиг. 14 показан анализ акустических стволовых вызванных потенциалов для лечения с помощью FX-322 в модели вызванного шумом повреждения при индуцированной потере слуха. Лечение CHIR99021 + VPA приводит к улучшению слуха в модели вызванного шумом повреждения *in vivo*. (Фиг. 14A) Изображение процедуры инъекции для инъекции полоксамера через барабанную перепонку в среднее ухо мышей. (Фиг. 14B)

Животные, определенные в группы контроля и лечения, имели повышенные пороги через 24 часа и 5 недель после воздействия шума по сравнению с исходным уровнем до воздействия. Контроль n = 37 животных, лечение n = 47 животных. (Фиг. 14C) Через 5 недель после инъекции получившие лечение животные имели значительно более низкие пороги слышимости по сравнению с контрольными животными для 4 из 5 исследуемых частот. (Фиг. 14D) Анализировали распределение индивидуального восстановления слуха. Значения представляют изменение в дБ, необходимое, чтобы вызвать ответ АСВП, при этом положительные значения представляют дополнительное повышение порога (дополнительную потерю слуха), а отрицательные значения представляют снижение порога (улучшение слуха). Проиллюстрирована часть животных с заданным изменением АСВП в течение периода от 24 часов до 5 недель для каждой исследуемой частоты. В группе лечения чаще встречались животные с улучшением слуха и было больше всего случаев индивидуального выздоровления. Значения представлены как средние ± СП; * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,001$, ****= $p < 0,0001$.

[0049] На Фиг. 15 показан анализ числа волосковых клеток для лечения с помощью FX-322 в модели вызванного шумом повреждения при индуцированной потере слуха. (Фиг. 15A) Вид при небольшом увеличении здорового выделенного среза улитки, демонстрирующий полные ряды внутренних волосковых клеток (ВВК) и наружных волосковых клеток (НВК). (Фиг. 15B) Вид при большом увеличении области, выделенной на a), демонстрирующий интактные ВВК и НВК в областях средней частоты. (Фиг. 15C) Улитки животных, которым вводили носитель, демонстрируют широко распространенную потерю волосковых клеток по всей улитке (показаны верхняя и средняя области). (Фиг. 15D) Вид при большом увеличении области, выделенной на (Фиг. 15C), демонстрирующий значительное отсутствие волосковых клеток в областях средней частоты, где в поле обзора можно видеть одну ВВК (сплошная стрелка). (Фиг. 15E) Улитки животных, получавших лечение CV, демонстрируют большую общую популяцию волосковых клеток по сравнению с животными, которым вводили носитель (показаны верхняя и средняя области). (Фиг. 15F) Вид при большом увеличении области, выделенной на e), демонстрирующий полный ряд ВВК (сплошная стрелка) и популяцию НВК (стрелка без заливки). (Фиг. 15G) Обработанные CV улитки (синий цвет) демонстрируют существенно большее общее количество волосковых клеток, ВВК и НВК по сравнению с улитками, обработанными носителем (серый цвет). (Фиг. 15H) Число волосковых клеток приведено в виде процентной доли относительно неповрежденных здоровых улиток. Обработанные CV улитки (синий цвет) демонстрируют существенно большую процентную долю общего количества волосковых клеток, ВВК и НВК по сравнению с улитками, обработанными носителем

(серый цвет). Масштабные планки, 100 мкМ — небольшое увеличение, 20 мкМ — большое увеличение. Значения представлены в виде диаграммы типа «ящик с усами»; n = 7 животных на группу, * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ

[0050] В одном аспекте предложен(-ы) агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека. Также предложен способ лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, включающий в себя введение пациенту агента(-ов) для регенерации волосковых клеток. Также предложен агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту. Также предложен способ лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, включающий в себя введение пациенту агониста Wnt и/или эпигенетического модулятора.

[0051] На нейросенсорную тугоухость приходится приблизительно 90% случаев потери слуха, и она часто возникает вследствие повреждения или утраты волосковых клеток в улитке. Существует множество причин повреждения или утраты волосковых клеток, и описанные в настоящем документе агенты и варианты лечения можно использовать в контексте нейросенсорной тугоухости, возникающей по любой причине повреждения или утраты волосковых клеток. Например, повреждение или утрата волосковых клеток могут быть индуцированы воздействием шума, что приводит к индуцированной шумом нейросенсорной тугоухости. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость. Ототоксичные лекарственные препараты, например, аминогликозиды и химиотерапевтический препарат цисплатин, также могут вызывать нейросенсорную тугоухость. В некоторых вариантах осуществления тугоухость представляет собой индуцированную лекарственными препаратами нейросенсорную тугоухость. Инфекция может повреждать улитковые волосковые клетки и может быть причиной внезапной нейросенсорной тугоухости. В некоторых вариантах осуществления нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость (ВНСТ). Утрата или повреждение волосковых клеток также могут происходить со временем в процессе старения людей. В некоторых вариантах осуществления нейросенсорная тугоухость

представляет собой возрастную нейросенсорную тугоухость (также известную как пресбиакузис).

ИЗМЕРЕНИЕ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ

[0052] Потерю слуха можно оценить с помощью нескольких различных тестов. Такие тесты могут определять слышимость звука пациентом и/или разборчивость звука пациентом перед лечением или после него. Слышимость звука — это показатель способности пациента обнаруживать звук (т.е. может ли пациент определить наличие или отсутствие звука). Разборчивость звука — это показатель способности пациента правильно идентифицировать звук. Например, слух можно оценивать в соответствии с тем, может ли пациент правильно идентифицировать слово или нет. Пациент с потерей слуха, таким образом, может быть неспособен ни обнаруживать звук, ни правильно его идентифицировать (т.е. звук является неслышимым и неразборчивым). Однако слышимость не обязательно связана с разборчивостью, и пациент, например, может быть способен обнаруживать звук, но не способен правильно его идентифицировать (т.е. звук является слышимым, но неразборчивым).

Тональная аудиометрия

[0053] Оценку слуховой функции пациента, как правило, проводит аудиолог с помощью аудиометра в рамках проверки остроты слуха, известной как тональная аудиометрия. Тональная аудиометрия — это стандартный тест, который используется для оценки слышимости звуков и подробно описан в других документах (см., например, Katz, J., Medwetsky, L., Burkard, R., & Hood, L. (2009) Handbook of Clinical Audiology. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams and Wilkins). Тональную аудиометрию, как правило, проводят в аудиометрической кабине, которая снижает уровень окружающего шума, который может помешать обнаружению низкоуровневых звуковых раздражителей.

[0054] В ходе тональной аудиометрии пациент подвергается воздействию раздражителей чистого тона на определенных частотах с целью определить порог слышимости пациента на каждой частоте. Стандартная аудиометрия измеряет порог слышимости чистого тона пациента на каждой из следующих частот: 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц. Однако нет необходимости определять порог слышимости пациента на всех этих частотах, чтобы установить, имеет ли пациент нейросенсорную тугоухость. Например, можно протестировать подмножество частот или одну частоту, чтобы идентифицировать пациента с нейросенсорной тугоухостью.

[0055] Чтобы определить порог слышимости, изменяют громкость чистого тона с целью определить самый низкий уровень раздражителей, которые способен обнаружить пациент. Самый низкий уровень раздражителей (соответствующий самому тихому звуку) представляет собой порог слышимости чистого тона на заданной частоте. Порог чистого тона, как правило, измеряют у пациента в децибелах относительно нормального порога слышимости (дБ нПС) на аудиометре. Однако пороги слышимости также можно определить с помощью других способов, известных специалисту в данной области техники. Например, функцию слуха можно измерить с помощью регистрации акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) или стационарных слуховых вызванных потенциалов (ССВП). Для определения функции слуха у пациента могут использоваться также и другие тесты. Например, отоакустическая эмиссия может использоваться для измерения функции наружных волосковых клеток, такая как отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ОЭЧПИ), стимулочастотная отоакустическая эмиссия (СЧОЭ), задержанная вызванная отоакустическая эмиссия (ЗВОАЭ) и спонтанная отоакустическая эмиссия (СОЭ). Утрата отоакустической эмиссии может использоваться при постановке дифференциального диагноза потери слуха, возникающей вследствие утраты волосковых клеток из-за потери слуха, связанной с обработкой на более высоком уровне (например, слуховая нейропатия).

[0056] Пороги чистого тона пациента можно нанести на график для получения аудиограммы, отображающей эти данные.

[0057] Пороги чистого тона, измеренные на разных частотах, также можно усреднить для получения среднего значения чистого тона. Например, пациент с порогами слышимости чистого тона 50 дБ нПС на частоте 0,5 Гц, 60 дБ нПС на частоте 1 кГц, 65 дБ нПС на частоте 2 кГц и 70 дБ на частоте 4 кГц будет иметь среднее значение чистого тона 61,25 дБ нПС при измерении на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц.

[0058] Средние значения чистого тона можно рассчитать для разных частот. Пороги чистого тона для любого подмножества частот можно использовать для расчета средних значений чистого тона. В некоторых вариантах осуществления среднее значение порога слышимости пациента измеряется для частот 0,5 кГц, 1 кГц и 2 кГц. В некоторых вариантах осуществления среднее значение порога слышимости пациента измеряется для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц. В некоторых вариантах осуществления среднее значение чистого тона измеряется для частот 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц. Измерение среднего значения чистого тона для частот 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц полезно, когда нужно оценить функцию слуха пациента на более высоких частотах в диапазоне стандартных частот.

[0059] Нейросенсорную тугоухость можно классифицировать в соответствии со степенью ее тяжести. Степень тяжести потери слуха определяют по порогам слышимости, при которых получают пороговый уровень у пациента с помощью тональной аудиометрии. Степень тяжести потери слуха классифицируют в соответствии с порогами слышимости, используя следующие определения:

- Нормальная: 25 дБ нПС или менее
- Легкая: по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС, например, более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС
- Умеренная: по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС, например, более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС
- Умеренно тяжелая: по меньшей мере 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС, например, более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС
- Тяжелая: по меньшей мере 70 дБ нПС и не более чем 90 дБ нПС, например, более чем 70 дБ нПС и не более чем 90 дБ нПС
- Глубокая: по меньшей мере 90 дБ нПС или более, например, более чем 90 дБ нПС.

Эти показатели степени тяжести являются стандартными в данной области техники (см. Goodman, A. (1965). Reference zero levels for pure tone audiometer. ASHA, 7, 262-263). В некоторых вариантах осуществления степень тяжести потери слуха классифицируют в соответствии с порогом слышимости пациента на одной частоте (например, 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц или 8 кГц). Например, пациент может иметь легкую потерю слуха на частоте 8 кГц и нормальный слух на других стандартных частотах аудиометрии. В некоторых вариантах осуществления степень тяжести потери слуха классифицируется в соответствии со средним значением чистого тона при измерении на подмножестве частот. В определенных таких вариантах осуществления степень тяжести потери слуха классифицируется в соответствии со средним значением чистого тона на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц. Например, пациент может иметь умеренную потерю слуха в соответствии со средним значением чистого тона на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц, но может иметь умеренно тяжелую потерю слуха на одной частоте (например, 8 кГц). В других вариантах осуществления степень тяжести потери слуха классифицируется в соответствии со средним значением чистого тона на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц.

[0060] Пациент, порог слышимости которого составляет 25 дБ нПС или менее на стандартных частотах аудиометрии (т.е. 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц), имеет нормальный слух. Аудиограмма пациента также является нормальной.

[0061] Авторы изобретения обнаружили, что пациенты с умеренной или умеренно тяжелой потерей слуха особенно поддаются вариантам лечения, описанным в настоящем документе. Таким образом, в определенных вариантах осуществления нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную нейросенсорную тугоухость. В других вариантах осуществления нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость. В других вариантах осуществления терапевтический эффект может обеспечиваться у пациента, имеющего менее тяжелую степень потери слуха, чем умеренная нейросенсорная тугоухость. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления нейросенсорная тугоухость представляет собой легкую нейросенсорную тугоухость. В других вариантах осуществления терапевтический эффект может обеспечиваться у пациента, имеющего более тяжелую степень нейросенсорной тугоухости, чем умеренно тяжелая потеря слуха. В других вариантах осуществления нейросенсорная тугоухость представляет собой тяжелую нейросенсорную тугоухость. В других вариантах осуществления нейросенсорная тугоухость представляет собой глубокую нейросенсорную тугоухость.

[0062] В некоторых вариантах осуществления умеренная или умеренно тяжелая нейросенсорная тугоухость определяется в соответствии со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц при оценке с помощью тональной аудиометрии. В этих вариантах осуществления среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц при оценке с помощью тональной аудиометрии составляет по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС (например, более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС). В определенных таких вариантах осуществления среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц при оценке с помощью тональной аудиометрии составляет по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС (например, более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС). В других вариантах осуществления среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц при оценке с помощью тональной аудиометрии составляет по меньшей мере 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС (например, более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС).

[0063] Авторы изобретения обнаружили, что пациенты с потерей слуха на более высоких частотах особенно поддаются вариантам лечения, описанным в настоящем документе. Таким образом, в определенных вариантах осуществления пациент имеет более тяжелую потерю слуха на частотах 4 кГц, и/или 6 кГц, и/или 8 кГц, чем на других стандартных частотах аудиометрии (т.е. 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 3 кГц), при измерении с помощью тональной аудиометрии. Например, в некоторых вариантах

осуществления пациент имеет умеренную или умеренно тяжелую потерю слуха на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц и легкую потерю слуха на других стандартных частотах аудиометрии. В другом варианте осуществления пациент имеет умеренную потерю слуха на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц и легкую потерю слуха на других стандартных частотах аудиометрии. В другом варианте осуществления пациент имеет легкую потерю слуха на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц и нормальный слух на других стандартных частотах аудиометрии.

[0064] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 4 кГц (например, более чем 40 дБ нПС на частоте 4 кГц) при измерении с помощью тональной аудиометрии. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 6 кГц (например, более чем 40 дБ нПС на частоте 6 кГц) при измерении с помощью тональной аудиометрии. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 8 кГц (например, более чем 40 дБ нПС на частоте 8 кГц) при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0065] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии:

8 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или

6 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или

4 кГц – от 40 дБ нПС до 80 дБ нПС; и/или

3 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

2 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

1 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

0,5 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

0,25 Гц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС.

[0066] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии. В определенных таких вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0067] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии. В определенных таких вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0068] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 80 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии. В определенных таких вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0069] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 3 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0070] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 2 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0071] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 1 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0072] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 0,5 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0073] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 0,25 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0074] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии:

8 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и

6 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и

4 кГц – от 40 дБ нПС до 80 дБ нПС; и

3 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

2 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

1 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

0,5 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

0,25 Гц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС.

[0075] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии:

8 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

6 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

4 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

3 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

2 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

1 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

0,5 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и

0,25 Гц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС.

[0076] В некоторых вариантах осуществления легкая нейросенсорная тугоухость определяется в соответствии со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц при оценке с помощью тональной аудиометрии. В этих вариантах осуществления среднее значение порогов слышимости пациента составляет по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС (например, более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС).

[0077] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 4 кГц (например, более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 4 кГц) при измерении с помощью тональной аудиометрии. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 6 кГц (например, более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 6 кГц) при измерении с помощью тональной аудиометрии. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 8 кГц (например, более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 8 кГц) при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0078] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии:

8 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или

6 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или

4 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или

3 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или

2 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или

1 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или

0,5 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или

0,25 Гц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС.

[0079] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0080] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0081] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0082] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 3 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0083] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 2 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0084] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 1 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0085] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 0,5 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0086] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 0,25 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0087] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии:

8 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и

6 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и

4 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и

3 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и

2 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и

1 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и

0,5 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и

0,25 Гц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС.

[0088] Варианты лечения, описанные в настоящем документе, также пригодны для применения у пациентов, имеющих аудиограмму с порогами слышимости разных степеней тяжести для каждой из стандартных частот аудиометрии. Например, пациент может иметь умеренную потерю слуха на первой частоте, легкую потерю слуха на второй частоте и т.д.

Таким образом, эти пациенты могут иметь аудиограмму, на которой некоторые пороги слышимости находятся в диапазоне легкой потери слуха (т.е. по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС (например, более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС)), а другие пороги слышимости попадают в диапазон умеренной потери слуха (т.е. по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС (например, более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС)). В определенных вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне умеренной потери слуха на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц и порогами слышимости в диапазоне легкой потери слуха на частотах 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 3 кГц.

[0089] Функцию слуха пациента также можно оценить на частотах, которые выходят за пределы стандартного аудиометрического диапазона. Например, функцию слуха можно оценить на ультравысоких частотах (также известных как расширенные высокие частоты). Ультравысокие частоты в контексте тональной аудиометрии представляют собой частоты выше 8 кГц. Функцию слуха в диапазоне ультравысоких частот можно оценить с помощью тональной аудиометрии, которую можно провести на частотах 10 кГц, 12 кГц, 14 кГц и 16 кГц. Функцию слуха в диапазоне ультравысоких частот также можно оценить с помощью тональной аудиометрии, которую можно провести на частотах 9 кГц, 10 кГц, 11 кГц, 12 кГц, 14 кГц и 16 кГц. Степень тяжести потери слуха в диапазоне ультравысоких частот можно классифицировать в соответствии с порогами слышимости, используемыми для классификации степени тяжести потери слуха в диапазоне стандартных частот аудиометрии. Степень тяжести потери слуха в диапазоне ультравысоких частот классифицируют, используя следующие диапазоны:

- Нормальная: 25 дБ нПС или менее
- Легкая: по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС, например, более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС
- Умеренная: по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС, например, более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС
- Умеренно тяжелая: по меньшей мере 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС, например, более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС
- Тяжелая: по меньшей мере 70 дБ нПС и не более чем 90 дБ нПС, например, более чем 70 дБ нПС и не более чем 90 дБ нПС
- Глубокая: по меньшей мере 90 дБ нПС или более, например, более чем 90 дБ нПС

[0090] В некоторых вариантах осуществления степень тяжести потери слуха в диапазоне ультравысоких частот классифицируют в соответствии с порогом слышимости пациента на одной ультравысокой частоте (например, 10 кГц, 12 кГц, 14 кГц или 16 кГц).

Степень тяжести потери слуха на одной ультравысокой частоте может быть легкой, умеренной, умеренно тяжелой, тяжелой или глубокой, как резюмировано выше. Например, в некоторых вариантах осуществления пациент может иметь легкую потерю слуха на частоте 16 кГц и нормальный слух на других ультравысоких частотах. В других вариантах осуществления пациент может иметь умеренную потерю слуха на частоте 16 кГц и легкую потерю слуха на других ультравысоких частотах. В некоторых вариантах осуществления степень тяжести потери слуха классифицируется в соответствии со средним значением чистого тона при измерении на подмножестве ультравысоких частот. Любое подмножество ультравысоких частот можно использовать для расчета среднего значения чистого тона. В определенных таких вариантах осуществления степень тяжести потери слуха классифицируется в соответствии со средним значением чистого тона на частотах 10 кГц, 12 кГц, 14 кГц и 16 кГц. В других вариантах осуществления степень тяжести потери слуха классифицируется в соответствии со средним значением чистого тона на частотах 9 кГц, 10 кГц, 11 кГц, 12 кГц, 14 кГц и 16 кГц.

[0091] Пациент, имеющий нейросенсорную тугоухость при оценке на стандартных частотах аудиометрии, также может иметь потерю слуха на ультравысоких частотах. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления пациент, имеющий нейросенсорную тугоухость, также имеет порог слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 16 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии:

16 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

14 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или

12 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или

10 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС.

[0092] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 14 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0093] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 12 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0094] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 10 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

Тесты на распознавание слов

[0095] Альтернативно или в дополнение к тональной аудиометрии потерю слуха можно оценивать с помощью теста на распознавание слов. Тест на распознавание слов измеряет способность пациента правильно идентифицировать слово, тем самым обеспечивая показатель разборчивости звуков (в частности, разборчивости речи), который не может обеспечить тональная аудиометрия. В некоторых вариантах осуществления оценка распознавания слов используется для определения способности пациента правильно идентифицировать слова перед лечением.

[0096] Авторы изобретения обнаружили, что варианты лечения, описанные в настоящем документе, могут быть особенно эффективными для улучшения разборчивости звуков, таким образом, пациенты с низкой оценкой распознавания слов могут особенно поддаваться описанным вариантам лечения.

[0097] Стандартный тест на распознавание слов в тишине, также называемый в настоящем документе стандартным тестом на распознавание слов, представляет собой тест, выполняемый аудиологом, который измеряет способность пациента к разборчивости речи при распознавании слов в тихом окружении. Тихое окружение представляет собой окружение с незначительным фоновым шумом или без него.

[0098] Стандартный тест на распознавание слов можно использовать для определения способности человека распознавать слова, выбранные из списка слов и воспроизводимые пациенту на заданном уровне шума в децибелах (дБ). В некоторых вариантах осуществления стандартный тест на распознавание слов используют для определения способности пациента распознавать слова на более чем одном уровне шума в децибелах.

[0099] В некоторых вариантах осуществления стандартный тест на распознавание слов оценивает способность пациента идентифицировать 50 слов. Однако количество слов, воспроизводимых пациенту, может быть больше или меньше, чем 50. Например, в некоторых вариантах осуществления стандартный тест на распознавание слов рассчитан на 25 слов. В других вариантах осуществления стандартный тест на распознавание слов рассчитан на 10 слов.

[0100] Стандартный тест на распознавание слов можно использовать для получения стандартной оценки распознавания слов (%), которую рассчитывают с помощью формулы:

$$\text{стандартная оценка распознавания слов (\%)} = 100 \times \left(\frac{\text{слов,распознанных в стандартном тесте на распознавание слов}}{\text{всего слов}}\right)$$

[0101] В некоторых вариантах осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет 90% или менее, 85% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60%

или менее или 50% или менее перед лечением. В некоторых вариантах осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет 60% или менее перед лечением. В любом из описанных выше вариантов осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента может составлять по меньшей мере 10%, 15% или 20% перед лечением. Например, в определенных таких вариантах осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет от 10% до 90% перед лечением, или от 15% до 90% перед лечением, или от 20% до 90% перед лечением.

[0102] В некоторых вариантах осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет от 10% до 90% перед лечением, или от 10% до 85% перед лечением, или от 10% до 80% перед лечением, или от 10% до 70% перед лечением, или от 10% до 60% перед лечением, или от 10% до 50% перед лечением.

[0103] В одном варианте осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет от 10% до 80% перед лечением. В другом варианте осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет от 10% до 60% перед лечением.

[0104] В другом варианте осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет от 15% до 85% перед лечением.

[0105] В другом варианте осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет от 20% до 80% перед лечением.

[0106] В другом варианте осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет 80% или менее перед лечением.

[0107] В некоторых вариантах осуществления стандартная оценка распознавания слов выражена как количество слов, которые были правильно распознаны в ходе теста. Например, в некоторых вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует 45 слов или меньше, 42 слова или меньше, 40 слов или меньше, 35 слов или меньше, 30 слов или меньше или 25 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов. В некоторых вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует 30 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов.

[0108] В любом из описанных выше вариантов осуществления пациент может правильно идентифицировать по меньшей мере 5, 7 или 10 слов. Например, в определенных таких вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует от 5 до 63 слов, от 7 до 63 слов или от 10 до 63 слов.

[0109] В некоторых вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует от 5 до 45 слов, от 5 до 42 слов, от 5 до 40 слов, от 5 до 35 слов, от 5 до 30 слов или от 5 до 25 слов в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов.

[0110] В одном варианте осуществления пациент правильно идентифицирует от 5 до 40 слов в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов.

[0111] В другом варианте осуществления пациент правильно идентифицирует от 7 до 43 слов в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов.

[0112] В другом варианте осуществления пациент правильно идентифицирует от 10 до 40 слов в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов.

[0113] В другом варианте осуществления пациент правильно идентифицирует 40 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов.

[0114] В некоторых вариантах осуществления список слов воспроизводят в каждое ухо и рассчитывают стандартную оценку распознавания слов для каждого уха. В настоящем документе результат стандартной оценки распознавания слов относится к уху, которое подвергалось/будет подвергаться лечению.

[0115] Стандартный тест на распознавание слов можно проводить с использованием любого списка слов. Однако в стандартном тесте на распознавание слов, как правило, используют стандартные списки слов. В некоторых вариантах осуществления каждое тестовое слово включено во фразу-носитель. Примерами фраз-носителей являются следующие фразы: «Скажите слово __ еще раз», «Вы скажете __» или «Скажите слово __».

[0116] В некоторых вариантах осуществления стандартный тест на распознавание слов представляет собой Мэрилендский тест односложных слов (Maryland consonant-vowel nucleus-consonant — CNC). Мэрилендский тест CNC был описан, например, у Mendel, L.L., Mustain, W.D., & Magro, J. (2014). Normative data for the Maryland CNC Test. Journal of the American Academy of Audiology, 25, 775-781.

[0117] Мэрилендский тест CNC представляет собой стандартный тест на распознавание слов, в котором используются фонематически сбалансированные списки слов, содержащие слова, которые представляют собой односложные слова по типу согласный-ядро-согласный (consonant-nucleus-consonant — CNC). Эти списки CNC являются сбалансированными, так что каждый первый согласный, каждый гласный и каждый последний согласный имеют одинаковую частоту в пределах каждого списка. Мэрилендский тест CNC включает в себя 10 списков по 50 слов.

[0118] В некоторых вариантах осуществления Мэрилендский тест CNC использует слова из фонематически сбалансированных списков слов Лехисте и Петерсона, которые все

представляют собой односложные слова CNC, например, как описано в Lehiste I, Peterson GE. (1959) Linguistic considerations in the study of speech intelligibility. Journal of the Acoustical Society of America 31(3): 280–286.

[0119] В некоторых вариантах осуществления Мэрилендский тест CNC использует слова из пересмотренных списков CNC, которые исключают редкие литературные слова и имена собственные, например, как описано в Peterson GE, Lehiste I. (1962) Revised CNC lists for auditory tests. Journal of Speech and Hearing Disorders 27:62–70.

[0120] В некоторых вариантах осуществления Мэрилендский тест CNC использует слова из модифицированных списков слов CNC, в которых учитывается эффект коартикуляции, когда на акустические свойства фонем влияют фонемы, которые непосредственно предшествуют им или следуют после них, например, как описано в Causey GD, Hood LJ, Hermanson CL, Bowling LS. (1984) The Maryland CNC Test: normative studies. Audiology 23(6): 552–568. Слова в Мэрилендском тесте CNC произносятся во фразе-носителе: «Скажите ___ еще раз».

[0121] В некоторых вариантах осуществления стандартный тест на распознавание слов представляет собой слуховой тест Центрального института для глухих W-22 (CID W-22). Тест CID W-22 был описан, например, в Hirsh, I.J., Davis, H. Silverman, S.R., Reynolds, E.G., Eldert, E., & Benson, R.W. (1952). Development of Materials for Speech Audiometry. Journal of Speech, Language, and Hearing Research, 17(3), 321-337.

[0122] Тест CID W-22 использует 200 односложных слов, которые разделены на четыре списка по 50 слов каждый. Каждый список является фонетически сбалансированным. Речевые звуки в списке имеют такую же относительную частоту, что и в репрезентативном образце английской речи. Существует три критерия словарного состава в фонетически сбалансированных списках слов. Во-первых, все слова должны быть односложными, и в разных списках слова не должны повторяться. Во-вторых, любое из выбранных слов должно быть хорошо известным. Этот второй критерий предназначен для минимизации влияния разного уровня образования у субъектов. В-третьих, фонетический состав каждого списка слов должен как можно более точно соответствовать фонетическому составу английского языка в целом. Слова в тесте CID W-22 произносятся во фразе-носителе: «Вы скажете ___».

[0123] В некоторых вариантах осуществления стандартный тест на распознавание слов представляет собой тест № 6 NU. Тест № 6 NU был описан, например, в Tillman, T. W., & Carhart, R. (1966). An expanded test for speech discrimination utilizing CNC monosyllabic words: Northwestern University Auditory Test No. 6. Northwestern Univ Evanston Il Auditory Research Lab.

[0124] В некоторых вариантах осуществления тест № 6 NU использует 4 списка по 50 слов, например, как описано в таблице 28-2 у Tillman, T. W., & Carhart, R. (1966).Слова в тесте № 6 NU произносятся во фразе-носителе: «Скажите слово ___».

[0125] В некоторых вариантах осуществления стандартный тест на распознавание слов представляет собой Мэрилендский тест CNC, использующий список слов и фразы-носители, как определено в Causey GD, Hood LJ, Hermanson CL, Bowling LS. (1984) The Maryland CNC Test: normative studies. Audiology 23(6): 552–568. В определенных таких вариантах осуществления пациенту подают словесный сигнал на уровне на 40 дБ выше уровня восприятия или распознавания речи. В других вариантах осуществления пациенту подают словесный сигнал на уровне на 30 дБ выше уровня восприятия или распознавания речи.

Тест на восприятие слов на фоне шума (WIN)

[0126] «Тест на восприятие слов на фоне шума (Words-in-Noise — WIN)» представляет собой тест, выполняемый аудиологом для измерения способности пациента к разборчивости речи при распознавании слов в присутствии фонового шума.

[0127] Тест WIN заключается в воспроизведении слов в ухо при разном уровне соотношения сигнал/шум (signal-to-noise ratio — SNR). Соотношение сигнал/шум — это соотношение уровня сигнала, несущего информацию (например, сигнал тестового слова), к сигналу помехи (например, шум), как правило, оно выражается в децибелах. В некоторых вариантах осуществления фоновый шум представляет собой многоголосый гул на фиксированном уровне шума в децибелах.

[0128] В некоторых вариантах осуществления многоголосый гул включает в себя шесть голосов (три женских и три мужских) на фиксированном уровне шума, например, как описано в Wilson, R.H., Abrams, H.B., & Pillion, A.L. (2003). A word-recognition task in multi-talker babble using a descending presentation mode from 24 dB to 0 dB signal to babble. Journal of Rehabilitation Research and Development, 40(4), 321-328.

[0129] В некоторых вариантах осуществления фоновый шум поддерживается на фиксированном уровне шума в децибелах, а вариация уровня шума в децибелах SNR достигается путем изменения уровня сигнала тестового слова в децибелах. Уровень шума в децибелах SNR, таким образом, представляет собой SNR выше фонового шума. Например, если уровень шума многоголосого гула зафиксирован на значении 70 дБ УЗД, а уровень сигнала тестового слова варьируется в диапазоне от 70 дБ УЗД до 94 дБ УЗД, это обеспечит вариацию уровня SNR в децибелах в диапазоне от 0 дБ до 24 дБ. В другом примере уровень шума многоголосого гула зафиксирован на значении 80 дБ УЗД, а уровень сигнала тестового слова варьируется в диапазоне от 80 дБ УЗД до 104 дБ УЗД.

[0130] В некоторых вариантах осуществления используемые тестовые слова могут быть взяты из любого списка, описанного в настоящем документе для тестов на распознавание слов. В некоторых вариантах осуществления тест на восприятие слов на фоне шума рассчитан на 70 слов. В других вариантах осуществления тест на восприятие слов на фоне шума рассчитан на 35 слов.

[0131] В некоторых вариантах осуществления тест включает в себя воспроизведение 35 или 70 односложных слов из списков слов теста № 6 NU. Тестовые слова могут произноситься с фразой-носителем: «Скажите слово __».

[0132] В некоторых вариантах осуществления тест WIN выполняют в нисходящей парадигме SNR. В этих вариантах осуществления сначала воспроизводятся тестовые слова на высоком уровне SNR в децибелах, после них воспроизводятся тестовые слова на постепенно уменьшающихся уровнях SNR в децибелах, а последними воспроизводятся слова на самом низком уровне SNR в децибелах. На высоком уровне SNR в децибелах пациенту проще всего идентифицировать сигнальные слова. На низких уровнях SNR в децибелах пациенту труднее всего идентифицировать сигнальные слова. В других вариантах осуществления тест WIN выполняют в парадигме случайных уровней SNR. В этих вариантах осуществления тестовые слова воспроизводят на разных уровнях SNR в децибелах в случайном порядке.

[0133] В некоторых вариантах осуществления уровень SNR в децибелах тестовых слов варьируется от 24 дБ SNR (самый простой) до 0 дБ SNR (самый трудный) с шагом понижения 4 дБ, всего семь уровней SNR (т.е. 24 дБ SNR, 20 дБ SNR, 16 дБ SNR, 12 дБ SNR, 8 дБ SNR, 4 дБ SNR и 0 дБ SNR).

[0134] В некоторых вариантах осуществления тест WIN включает в себя воспроизведение 70 односложных слов из списков слов теста № 6 NU, где уровень SNR в децибелах тестовых слов варьируется от 24 дБ SNR (самый простой) до 0 дБ SNR (самый трудный) с шагом понижения 4 дБ, всего семь уровней SNR (т.е. 24 дБ SNR, 20 дБ SNR, 16 дБ SNR, 12 дБ SNR, 8 дБ SNR, 4 дБ SNR и 0 дБ SNR). В одном варианте осуществления уровень шума многоголосого гула зафиксирован на значении 70 дБ УЗД, а уровень сигнала тестового слова варьируется в диапазоне от 70 дБ УЗД до 94 дБ УЗД. В другом варианте осуществления уровень шума многоголосого гула зафиксирован на значении 80 дБ УЗД, а уровень сигнала тестового слова варьируется в диапазоне от 80 дБ УЗД до 104 дБ УЗД.

[0135] Тест на восприятие слов на фоне шума можно использовать для получения оценки восприятия слов на фоне шума.

[0136] В некоторых вариантах осуществления оценка восприятия слов на фоне шума выражена как процент общего количества правильно распознанных пациентом слов в ходе теста и рассчитывается с помощью формулы:

$$\text{оценка восприятия слов на фоне шума}(\%) = 100 \times \left(\frac{\text{слов, распознанных в стандартном тесте на восприятие слов на фоне шума}}{\text{всего слов}}\right)$$

[0137] В некоторых вариантах осуществления оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, 50% или менее, 40% или менее или 30% или менее перед лечением. В некоторых вариантах осуществления оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 50% или менее перед лечением. В любом из описанных выше вариантов осуществления оценка восприятия слов на фоне шума пациента может составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15% или по меньшей мере 20% перед лечением. Например, в определенных таких вариантах осуществления оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет от 10% до 70% перед лечением, или от 15% до 70% перед лечением, или от 20% до 70% перед лечением.

[0138] В некоторых вариантах осуществления оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет от 10% до 90% перед лечением, или от 10% до 80% перед лечением, или от 10% до 70% перед лечением, или от 10% до 60% перед лечением, или от 10% до 50% перед лечением, или от 10% до 40% перед лечением, или от 10% до 30% перед лечением.

[0139] В одном варианте осуществления оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет от 10% до 70% перед лечением.

[0140] В одном варианте осуществления оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 70% или менее перед лечением.

[0141] В некоторых вариантах осуществления оценка восприятия слов на фоне шума выражена как количество слов, которые были правильно распознаны в ходе теста. Например, в некоторых вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует 63 слова или меньше, 56 слов или меньше, 49 слов или меньше, 42 слова или меньше, 35 слов или меньше, 28 слов или меньше или 21 слово или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов. В некоторых вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует 35 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов. В любом из описанных выше вариантов осуществления пациент может правильно идентифицировать по меньшей мере 7, 10 или 13 слов. Например, в определенных таких вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует от 7 до 49 слов, от 10 до 49 слов или от 13 до 49 слов.

[0142] В некоторых вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует от 7 до 63 слов, от 7 до 56 слов, от 7 до 49 слов, от 7 до 42 слов, от 7 до 35 слов, от 7 до 28 слов или от 7 до 21 слова в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов.

[0143] В одном варианте осуществления пациент правильно идентифицирует от 7 до 49 слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов.

[0144] В одном варианте осуществления пациент правильно идентифицирует 49 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов.

[0145] В других вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует 32 слова или меньше, 28 слов или меньше, 24 слова или меньше, 21 слово или меньше, 17 слов или меньше, 14 слов или меньше или 11 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов. В любом из описанных выше вариантов осуществления пациент может правильно идентифицировать по меньшей мере 3, 5 или 7 слов. Например, в определенных таких вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует от 3 до 24 слов, от 5 до 24 слов или от 7 до 24 слов.

[0146] В некоторых вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует от 3 до 32 слов, от 3 до 28 слов, от 3 до 24 слов, от 3 до 21 слова, от 3 до 17 слов, от 3 до 14 слов или от 3 до 11 слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов.

[0147] В одном варианте осуществления пациент правильно идентифицирует от 3 до 24 слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов.

[0148] В одном варианте осуществления пациент правильно идентифицирует 24 слова или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов.

[0149] В некоторых вариантах осуществления соотношение сигнал/шум пациента (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума рассчитывают с помощью оценки восприятия слов на фоне шума на каждом уровне SNR и уравнения Спирмена-Карбера. Прогнозируемое среднее значение 50% правильных слов используют для обеспечения среднего уровня SNR в дБ, на котором ожидается, что человек сможет правильно идентифицировать 50% слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума. В некоторых вариантах осуществления SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 25 дБ, около 24 дБ, около 23 дБ, около 22 дБ, около 21 дБ, около 20 дБ, около 19 дБ, 18 дБ, около 17 дБ, около 16 дБ, около 15 дБ, около 14 дБ, около 13 дБ, около 12 дБ, около 11 дБ, около 10 дБ, около 9 дБ, около 8 дБ, около 7 дБ или около 6 дБ. В некоторых вариантах осуществления соотношение

сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 21 дБ, например, 20,8 дБ, около 20 дБ, около 19 дБ, например, 18,8 дБ, около 18 дБ, например, 17,6 дБ, около 17 дБ, например, 16,8 дБ, или около 16 дБ, например, 16,4 дБ.

[0150] Для пациентов, чьим предпочтительным языком не является английский, аналогичные тесты, предоставленные на предпочтительном языке, могут использоваться и охватываются терминами, такими как «стандартный тест на распознавание слов» и «тест на восприятие слов на фоне шума». Например, может использоваться Фрайбургский тест на разборчивость речи на немецком языке (см., например, Hoth, HNO 2016 64:540-548). На испанском языке может использоваться Кастильский тест на остроту слуха в условиях шума (Hearing in Noise Test — HINT) (например, как описано в Huarte, International Journal of Audiology 2008 47:369037). В случае отсутствия установленного стандартного теста, например, для конкретного языка, может использоваться подходящий тест, используемый в данной области техники.

Скрытая потеря слуха

[0151] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет скрытую потерю слуха.

[0152] В контексте настоящего описания пациент со «скрытой потерей слуха» имеет затруднение слуха в шумном окружении, однако не имеет нейросенсорной тугоухости при оценке на стандартных частотах аудиометрии (и, следовательно, имеет нормальную аудиограмму). Пациент со скрытой потерей слуха, таким образом, имеет нормальную функцию слуха с точки зрения слышимости, но сниженную функцию разборчивости. Сниженную функцию разборчивости можно определить, когда пациент оказывается в условия фонового шума. Недавняя работа свидетельствует о том, что скрытая потеря слуха может возникать вследствие повреждения синапсов между волосковыми клетками и нейронами улитки (Lieberman et al. PLoS One 2016 11(9):e0162726). В этом исследовании скрытая потеря слуха была связана с повышенными порогами слышимости на ультравысоких частотах и сниженным показателем в тесте на восприятие слов на фоне шума.

[0153] В некоторых вариантах осуществления пациент со скрытой потерей слуха имеет пороги слышимости менее чем 25 дБ нПС на частотах 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц и оценку восприятия слов на фоне шума 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее или 50% или менее перед лечением. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет пороги слышимости менее чем 25 дБ нПС на частотах 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц и оценку восприятия слов на фоне шума 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее или 50% или менее

перед лечением, однако у него необязательно была диагностирована скрытая потеря слуха. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет пороги слышимости менее чем 25 дБ нПС на частотах 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц и оценку восприятия слов на фоне шума 60% или менее перед лечением.

[0154] Пациент со скрытой потерей слуха может иметь пороги слышимости, которые будут выше нормальных в диапазоне ультравысоких частот. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления пациент со скрытой потерей слуха также имеет порог слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 16 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии. В некоторых вариантах осуществления пациент со скрытой потерей слуха имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии:

16 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

14 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или

12 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или

10 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС.

[0155] В некоторых вариантах осуществления пациент со скрытой потерей слуха имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 14 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0156] В некоторых вариантах осуществления пациент со скрытой потерей слуха имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 12 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0157] В некоторых вариантах осуществления пациент со скрытой потерей слуха имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 10 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0158] Пациент, который имеет пороги слышимости менее чем 25 дБ нПС на частотах 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц и оценку восприятия слов на фоне шума 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее или 50% или менее перед лечением, однако у которого необязательно была диагностирована скрытая потеря слуха, также может иметь пороги слышимости, которые будут выше нормальных в диапазоне ультравысоких частот. В определенных таких вариантах осуществления пациент также имеет порог слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 16 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии. В определенных таких вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии:

16 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

14 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или

12 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или

10 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС.

[0159] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 14 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0160] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 12 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0161] В некоторых вариантах осуществления пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 10 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0162] Пациент со скрытой потерей слуха, как правило, будет иметь низкий показатель в тесте на восприятие слов на фоне шума. Тест на восприятие слов на фоне шума, описанный в настоящем документе, можно использовать для идентификации пациента, поддающегося лечению, как описано в настоящем документе.

[0163] В некоторых вариантах осуществления оценка восприятия слов на фоне шума у пациента со скрытой потерей слуха составляет 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее или 50% или менее перед лечением. В некоторых вариантах осуществления оценка восприятия слов на фоне шума у пациента со скрытой потерей слуха составляет 60% или менее перед лечением.

[0164] В некоторых вариантах осуществления пациент со скрытой потерей слуха правильно идентифицирует 63 слова или меньше, 54 слова или меньше, 49 слов или меньше, 42 слова или меньше или 35 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов. В других вариантах осуществления пациент правильно идентифицирует 32 слова или меньше, 28 слов или меньше, 24 слова или меньше, 21 слово или меньше или 17 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов.

[0165] В некоторых вариантах осуществления соотношение сигнал/шум у пациента со скрытой потерей слуха для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 18 дБ, около 17 дБ, около 16 дБ, около 15 дБ, около 14 дБ, около 13 дБ, около 12 дБ, около 11 дБ, около 10 дБ, около 9 дБ, около 8 дБ, около 7 дБ, около 6 дБ, около 5 дБ или около 4 дБ. В некоторых вариантах осуществления соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего

значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 11 дБ, около 10 дБ или около 9 дБ.

Звон в ушах

[0166] В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется звон в ушах. В определенных таких вариантах осуществления у пациента имеется нейросенсорная тугоухость, как определено в другом месте настоящего документа, и звон в ушах. В других вариантах осуществления у пациента имеется скрытая потеря слуха, как определено в другом месте настоящего документа, и звон в ушах.

[0167] Звон в ушах можно оценить или диагностировать с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI), опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ) и опросника по звону в ушах (tinnitus questionnaire — TQ). В некоторых вариантах осуществления звон в ушах оценивают или диагностируют с помощью функционального индекса звона в ушах (TFI).

[0168] Например, функциональный индекс звона в ушах (TFI) и анкету, оценивающую вызванное звоном в ушах ограничение активности (Tinnitus Handicap Inventory — THI), можно использовать для оценки нагрузки звона в ушах.

Функциональный индекс звона в ушах (TFI)

[0169] TFI включает в себя восемь подшкал, которые оценивают (i) назойливость звона в ушах, (ii) чувство контроля, имеющееся у пациента, (iii) когнитивную интерференцию, (iv) нарушение сна, (v) нарушения слуха, (vi) проблемы с расслаблением, (vii) качество жизни (КЖ) и (viii) эмоциональный дистресс (Henry et al. 2014 and Meikle et al. 2012). Пациент заполняет анкету из 25 вопросов, в которой его просят количественно оценить влияние звона в ушах на различные сферы жизни. Ответы пациента на эти вопросы затем используют для расчета показателя TFI, который указывает на то, насколько тяжелой является проблема звона в ушах для пациента. Показатели TFI являются следующими:

- Средний показатель 14 (диапазон 0–17) — не является проблемой;
- Средний показатель 21 (диапазон 18–31) — незначительная проблема;
- Средний показатель 42 (диапазон 32–53) — умеренная проблема;
- Средний показатель 65 (диапазон 54–72) — большая проблема;
- Средний показатель 78 (диапазон 73–100) — очень большая проблема.

Анкета, оценивающая вызванное звоном в ушах ограничение активности (THI)

[0170] Анкета THI содержит 23 вопроса, на которые должен ответить пациент, она позволяет идентифицировать, количественно определить и оценить, насколько тяжело переносится звон в ушах (как описано в Noble 1998). Ответы на вопросы используют для подсчета показателя THI из 100 баллов. Показатели THI являются следующими:

- 1–16: незначительная ограниченность или ее отсутствие (степень 1);
- 18–36: легкая ограниченность (степень 2);
- 38–56: умеренная ограниченность (степень 3);
- 58–76: сильная ограниченность (степень 4);
- 78–100: катастрофическая ограниченность (степень 5).

Опросник по реакции на звон в ушах (TRQ)

[0171] TRQ — это опросник из 26 пунктов, чтобы количественно оценить психологический стресс, связанный со звоном в ушах, основанный на четырех общих категориях симптомов: общий стресс, интерференция, степень тяжести и избегание. Каждый пункт оценивается по 5-бальной шкале (0 баллов: «отсутствует», 4 балла: «почти все время») (см., например, Wilson et al. Journal of Speech and Hearing Research (1991) 34: 197-201)

Индекс тяжести звона в ушах (TSI):

[0172] TSI — это опросник из 12 пунктов, который измеряет, насколько сильным является негативное влияние звона в ушах на жизнь пациента и насколько тягостным звон в ушах является для пациента. Вопросы 1–9 относятся к интерференции и оцениваются от 1 (никогда) до 5 (всегда). Вопросы 10, 11 и 12 касаются сна, напряжения и дискомфорта.

Опросник накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ)

[0173] THQ — это опросник на 27 пунктов, разработанный для оценки воспринимаемого отношения и реакций других в области качества жизни, трудности концентрации, дискомфорта в тихом окружении, способности подавлять звон в ушах, беспокойства и тревоги, а также чувства напряжения или раздражения. Это единственный опросник, который был разработан для оценки влияния близких людей на общий процесс лечения (см., например, Kuk et al. Ear and Hearing (1990) 11(6):434-445).

Опросник по звону в ушах (TQ)

[0174] TQ — это опросник на 52 пункта, который оценивает пять параметров жалоб на звон в ушах: эмоциональный дистресс, трудности слухового восприятия, назойливость, нарушение сна и соматические жалобы. Каждый вопрос относится непосредственно к «шуму» в ухе как к основной причине или источнику стресса и отображает несоответствующую стрессоустойчивость или ее отсутствие. Субъекты указывают свое согласие с каждым утверждением, используя один из трех вариантов ответа: верно (2

балла), частично верно (1 балл) или не верно (0 баллов). (см., например, Baguley et al. The Jorunal of Laryngology & Otology (2000) 114:840-843).

[0175] Звон в ушах можно также оценивать с помощью других методов, разработанных в данной области техники (см., например, Newman, C. W., Sandridge, S. A., & Snow, J. B. (2004). Tinnitus questionnaires. Tinnitus: Theory and management, 237-254)

[0176] Было проведено сравнение разных способов измерения звона в ушах. Например, показатели TFI и THI хорошо согласуются меду собой при оценке степени тяжести звона в ушах. TFI продемонстрировал исключительно высокую внутреннюю согласованность ($\alpha \geq 0{,}95$), высокую конструктивную валидность с THI ($r = 0{,}80$) и высокую стабильность результатов от испытания к испытанию (ICC = 0,87) (Fackrell et al. 2018). TFI и TQ также продемонстрировали высокую согласованность друг с другом (Jacquemin et al. 2019).

[0177]

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

[0178] Эффективное лечение нейросенсорной тугоухости можно определить с помощью различных критериев. Эти критерии можно классифицировать либо как улучшения слышимости звуков, либо как улучшения разборчивости звуков, либо как и то, и другое. Улучшение слышимости означает, что пациент имеет улучшенную способность определять наличие или отсутствие звука. Другими словами, улучшение слышимости означает, что пациент способен определять наличие более тихого звука. Улучшение разборчивости звуков означает, что пациент имеет улучшенную способность правильно идентифицировать звук. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшение слышимости. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшение разборчивости. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшение слышимости и улучшение разборчивости.

[0179] Улучшение слышимости может быть связано с улучшением разборчивости. Например, в этих ситуациях пациент может быть способен легче определить звучание слова и правильно идентифицировать это слово. Однако в других ситуациях улучшение слышимости может не быть связано с улучшением разборчивости. В таких ситуациях пациент может быть способен услышать слово, но не способен правильно это слово идентифицировать. Улучшение слышимости тем не менее является преимуществом, поскольку может позволить пациенту слышать звуки, которые ранее он не слышал.

[0180] В других ситуациях пациент может испытывать незначительное изменение или отсутствие изменения слышимости, как измерено с помощью стандартных аудиометрических испытаний, и тем не менее он может испытывать улучшение разборчивости после лечения. Например, в этих ситуациях пациент может быть способен

определить наличие словесного стимула на таком же уровне звука, что и перед лечением, однако теперь он будет способен правильно идентифицировать это слово, тогда как перед лечением это слово он идентифицировал неправильно. Улучшение разборчивости является важным терапевтическим эффектом, поскольку в результате пациент может оказаться способным понимать больше звуков в какой-либо ситуации в реальном мире. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшение разборчивости. В некоторых ситуациях пациент может испытывать незначительное изменение или отсутствие изменения слышимости, как измерено с помощью стандартных аудиометрических испытаний, но тем не менее будет наблюдаться улучшение слышимости на ультравысоких частотах.

[0181] Улучшения слышимости можно измерить с помощью тональной аудиометрии, как описано в настоящем документе. Однако необязательно нужно измерять улучшение слышимости, чтобы улучшение было обеспечено лечением. Аналогично, улучшение разборчивости можно измерить с помощью тестов на распознавание слов, как описано в настоящем документе. Однако необязательно нужно измерять улучшение разборчивости, чтобы улучшение было обеспечено лечением. Варианты лечения, описанные в настоящем документе, можно использовать для обеспечения улучшения функции слуха без измерения функции слуха до и после лечения.

[0182] Авторы изобретения обнаружили, что варианты лечения, описанные в настоящем документе, могут быть особенно эффективными при улучшении слышимости на высоких частотах. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц. Это улучшение можно наблюдать как сниженный порог чистого тона на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии. В некоторых вариантах осуществления пациент после лечения имеет сниженный порог чистого тона на частоте 4 кГц по сравнению с порогом чистого тона у этого пациента до лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент после лечения имеет сниженный порог чистого тона на частоте 6 кГц по сравнению с порогом чистого тона у этого пациента до лечения. В некоторых вариантах осуществления пациент после лечения имеет сниженный порог чистого тона на частоте 8 кГц по сравнению с порогом чистого тона у этого пациента до лечения.

[0183] В некоторых вариантах осуществления улучшение порога слышимости на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц составляет по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц до лечения. В некоторых вариантах осуществления улучшение порога слышимости на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8

кГц составляет по меньшей мере 10 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц до лечения. В некоторых вариантах осуществления улучшение порога слышимости на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц составляет по меньшей мере 20 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц до лечения. В некоторых вариантах осуществления улучшение порога слышимости на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц составляет по меньшей мере 30 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц до лечения.

[0184] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости по меньшей мере на 5 дБ на частоте 8 кГц по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0185] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости по меньшей мере на 5 дБ на частоте 6 кГц по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 6 кГц до лечения при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0186] В конкретном варианте осуществления лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости по меньшей мере на 5 дБ на частотах 6 кГц и 8 кГц по сравнению с порогом слышимости пациента на частотах 6 кГц и 8 кГц до лечения при измерении с помощью тональной аудиометрии.

[0187] В некоторых вариантах осуществления улучшение слышимости оценивают с помощью среднего значения порогов чистого тона пациента при измерении на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц. В определенных вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшение среднего значения порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии, причем указанное улучшение составляет по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25 или 30 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

[0188] Улучшения слышимости можно наблюдать у отдельного пациента или как среднее значение для популяции пациентов.

[0189] Улучшения разборчивости можно измерить с помощью тестов на распознавание слов, как описано в настоящем документе. Улучшения разборчивости можно наблюдать у отдельного пациента или как среднее значение для популяции пациентов.

[0190] Улучшения слышимости и/или разборчивости можно наблюдать у определенного процента пациентов в популяции пациентов. В некоторых вариантах осуществления улучшение слышимости, как определено в соответствии с любым из

способов, описанных в настоящем документе, наблюдается у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% пациентов популяции. В некоторых вариантах осуществления улучшение разборчивости, как определено в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе, наблюдается у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% пациентов популяции.

[0191] В некоторых вариантах осуществления улучшение разборчивости измеряют с помощью стандартной оценки распознавания слов, как описано в настоящем документе. Аналогично или в дополнение к этому, улучшение разборчивости можно измерить с помощью теста на восприятие слов на фоне шума, как описано в настоящем документе.

[0192] Авторы изобретения обнаружили, что варианты лечения, описанные в настоящем документе, являются эффективными при улучшении разборчивости слов при оценке с помощью стандартного теста на распознавание слов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов, причем указанное улучшение составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 500%, по меньшей мере 600%, по меньшей мере 700%, по меньшей мере 800% или по меньшей мере 900%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0193] В некоторых вариантах осуществления улучшение оценки распознавания слов составляет по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0194] Стандартный тест на распознавание слов, включающий в себя 50 слов, можно использовать для оценки функции слуха. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание стандартных слов, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5, по меньшей мере 10 или по меньшей мере 15 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе стандартного теста на распознавание слов, включающего в себя 50 слов, до лечения.

[0195] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание стандартных слов, причем указанное улучшение в случае

проверки будет составлять по меньшей мере 5 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе стандартного теста на распознавание слов, включающего в себя 50 слов, до лечения.

[0196] Улучшение количества слов, распознанных пациентом в ходе стандартного теста на распознавание слов, также может быть выражено как процент от количества слов в стандартном тесте на распознавание слов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 6%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка распознавания слов после лечения} - \text{оценка распознавания слов до лечения}}{\text{количество слов в стандартном тесте на распознавание слов}}\right)$$

[0197] В некоторых вариантах осуществления критерии, приведенные в Thornton and Raffin (1978) для определения того, является ли изменение стандартной оценки распознавания слов значительным изменением способности пациента распознавать слова, используются для определения оценок распознавания слов до и после лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет представлять собой оценку распознавания слов, выходящую за пределы 95% доверительного интервала для оценки распознавания слов пациента до лечения, как определено в Thornton and Raffin (1978). В других вариантах осуществления используется 99% доверительный интервал. В других вариантах осуществления используется 97,5% доверительный интервал. В других вариантах осуществления используется 90% доверительный интервал. В других вариантах осуществления используется 85% доверительный интервал. Эти доверительные интервалы можно рассчитать в радианах, используя арксинус-преобразование для пропорций распознанных слов, как подробно описано у Studebaker (1985). В этих вариантах осуществления доверительные интервалы в радианах превращаются обратно в пропорции распознанных слов согласно итеративному методу, подробно описанному у Thornton and Raffin.

[0198] Доверительные интервалы для изменений оценок распознавания слов также могут быть рассчитаны с помощью других известных в данной области техники способов. Например, Carney and Schlauch (2007) описывают уточнение основных принципов Thornton and Raffin, которое также может использоваться для определения того, является ли изменение стандартной оценки распознавания слов значительным изменением способности пациента распознавать слова.

[0199] В другом варианте осуществления 95% предел доверительного интервала можно рассчитать в радианах, используя арксинус-преобразование для пропорций распознанных слов, как подробно описано у Studebaker (1985). В этом варианте осуществления доверительные интервалы в радианах превращаются обратно в пропорции распознанных слов согласно итеративному методу, подробно описанному у Thornton and Raffin.

[0200] Авторы изобретения обнаружили, что варианты лечения, описанные в настоящем документе, также являются эффективными при улучшении разборчивости звуков в условиях фонового шума. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение составляет по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 500%, по меньшей мере 600%, по меньшей мере 700%, по меньшей мере 800% или по меньшей мере 900%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0201] В некоторых вариантах осуществления улучшение оценки восприятия слов на фоне шума составляет по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0202] Тест на восприятие слов на фоне шума, включающий в себя 70 слов, можно использовать для оценки функции слуха. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5, по меньшей мере 7 или по меньшей мере 10 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 70 слов, до лечения.

[0203] В одном варианте осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 70 слов, до лечения.

[0204] Тест на восприятие слов на фоне шума, включающий в себя 35 слов, можно использовать для оценки функции слуха. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 2, по меньшей мере 3 или по меньшей мере 5 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 35 слов, до лечения.

[0205] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 2 слова по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 35 слов, до лечения.

[0206] Улучшение количества слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, также может быть выражено как процент от количества слов в тесте на восприятие слов на фоне шума. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 6%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка } WIN \text{ после лечения} - \text{ оценка } WIN \text{ до лечения}}{\text{количество слов в тесте на восприятие слов на фоне шума}}\right)$$

[0207] Улучшение распознавания слов на фоне шума также можно оценивать у пациента с помощью соотношения сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума. В некоторых вариантах осуществления критерии, приведенные в Wilson & McArdle, 2007 для определения того, отображает ли изменение SNR значительное изменение способности пациента распознавать слова, используются для анализа оценок восприятия слов на фоне шума.

[0208] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 3 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

[0209] Улучшение оценки восприятия слов на фоне шума можно увидеть без соответствующего улучшения слышимости. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума без изменения слышимости при измерении с помощью тональной аудиометрии. В определенных таких вариантах осуществления среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц после лечения не более чем на 5 дБ выше или ниже среднего значения порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц до лечения, причем указанные пороги слышимости измеряются с помощью тональной аудиометрии.

[0210] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает (i) улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии, и (ii) улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента или улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение стандартной оценки распознавания слов в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

причем указанное улучшение оценки восприятия слов на фоне шума в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0211] В определенных таких вариантах осуществления лечение также обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 6 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 6 кГц до лечения.

[0212] Улучшение разборчивости звуков может быть особенно важным в контексте лечения двух групп пациентов с нормальной слышимостью, но со сниженной разборчивостью. Эти две группы представляют собой (i) пациентов со скрытой потерей слуха и (ii) пациентов с порогами слышимости в пределах нормальных диапазонов (т.е. до 25 дБ) на стандартных частотах аудиометрии (0,25 кГц – 8 кГц), однако у которых имеются трудности с правильным восприятием звуков. Эти пациенты, как правило, демонстрируют сниженный показатель в ходе теста на восприятие слов на фоне шума. Таким образом, для пациентов в любой из этих групп эффективное лечение проявляется в улучшенной разборчивости. Также может наблюдаться улучшение слышимости. Не ограничиваясь теорией, улучшение оценки восприятия слов на фоне шума может возникать вследствие лечения, обеспечивающего улучшение в диапазоне ультравысоких частот.

[0213] Авторы изобретения обнаружили, что улучшение слышимости и/или разборчивости может наблюдаться вскоре после проведения лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшение слышимости и/или разборчивости через 15, 30, 60 или 90 дней после лечения (например, после первоначального лечения или после завершения лечения). В некоторых вариантах осуществления улучшение слышимости и/или разборчивости наступает через 90 дней.

[0214] Улучшение слышимости и/или разборчивости может сохраняться после проведения лечения.

[0215] В некоторых вариантах осуществления улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 90, 120, 180 или 365 дней.

[0216] В определенных вариантах осуществления улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 90 дней.

[0217] В определенных вариантах осуществления улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 120 дней.

[0218] В определенных вариантах осуществления улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 180 дней.

[0219] В определенных вариантах осуществления улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 365 дней.

[0220] Улучшение слышимости и/или разборчивости может обеспечиваться в результате однократного введения агента(-ов) для регенерации волосковых клеток, и/или агониста Wnt, и/или эпигенетического модулятора, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления лечение включает в себя не более одного введения.

[0221] В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает лечение звона в ушах. Не ограничиваясь теорией, улучшение звона в ушах может возникать вследствие восстановления или репарации поврежденного или нарушенного слухового пути в улитке. Например, регенерация наружных или внутренних волосковых клеток может облегчить нарушение слухового пути в улитке, обеспечив утраченный входной сигнал, как часто наблюдается при увеличении слухового входного сигнала во время использования слуховых аппаратов.

[0222] В определенных таких вариантах осуществления у пациента имеется нейросенсорная тугоухость, как определено в другом месте настоящего документа, и звон в ушах. В других вариантах осуществления у пациента имеется скрытая потеря слуха, как определено в другом месте настоящего документа, и звон в ушах. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает лечение звона в ушах и нейросенсорной тугоухости, как определено в другом месте настоящего документа. В других вариантах осуществления лечение предусматривает лечение звона в ушах и скрытой потери слуха, как определено в другом месте настоящего документа.

[0223] Звон в ушах можно оценить с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI), опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ) и опросника по звону в ушах (TQ). В некоторых вариантах осуществления звон в ушах оценивают с помощью функционального индекса звона в ушах (TFI).

[0224] В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает лечение звона в ушах на основании оценки с помощью TFI или TQ. Клиническую значимость можно определить как снижение показателя TFI (например, снижение $\geq$ 13 баллов) и/или показателя TQ (например, снижение $\geq$ 12 баллов) (Henry et al. 2015). Как правило, оценку звона в ушах проводят по меньшей мере трижды до лечения и трижды после лечения.

[0225] В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает лечение звона в ушах на основании оценки с помощью TFI, причем в случае проверки оценка TFI будет ниже по меньшей мере на 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 25 или 30 баллов по сравнению с оценкой TFI пациента до лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает лечение звона в ушах на основании оценки с помощью TFI, причем в случае проверки

оценка TFI будет ниже по меньшей мере на 13 баллов по сравнению с оценкой TFI пациента до лечения.

[0226] В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает лечение звона в ушах на основании оценки с помощью TQ, причем в случае проверки оценка TQ будет ниже по меньшей мере на 12, 13, 14, 15, 17, 19, 21, 26 или 31 балл по сравнению с оценкой TQ пациента до лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение предусматривает лечение звона в ушах на основании оценки с помощью TQ, причем в случае проверки оценка TQ будет ниже по меньшей мере на 12 баллов по сравнению с оценкой TQ пациента до лечения.

[0227] Улучшение звона в ушах можно наблюдать у отдельного пациента или как среднее значение для популяции пациентов.

АГЕНТЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ВОЛОСКОВЫХ КЛЕТОК

[0228] Агент для регенерации волосковых клеток представляет собой агент, который способствует регенерации волосковых клеток. Для регенерации волосковых клеток можно использовать один агент, или же комбинация агентов может обеспечивать функцию регенерации волосковых клеток. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой один агент. В других вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой комбинацию агентов. В определенных таких вариантах осуществления комбинация агентов может быть составлена вместе в одной композиции. В других вариантах осуществления комбинация агентов может быть предоставлена пациенту по отдельности.

[0229] Агент для регенерации волосковых клеток может способствовать регенерации волосковых клеток путем стимуляции трансдифференцировки поддерживающих клеток в сенсорном эпителии улитки в заместительные волосковые клетки. В альтернативном или дополнительном варианте агент для регенерации волосковых клеток может активировать пролиферативный ответ в сенсорном эпителии улитки, тем самым обеспечивая новую популяцию клеток, которые впоследствии могут дифференцироваться в поддерживающие клетки.

[0230] В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток стимулирует пролиферацию поддерживающих клеток улитки, в которых экспрессируется Lgr5 (рецептор 5, сопряженный с содержащим богатые лейцином повторы протеином G). Однако агент для регенерации волосковых клеток также может стимулировать пролиферацию поддерживающих клеток со слабой или отсутствующей экспрессией Lgr5. В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации

волосковых клеток позволяет получить размноженную популяцию клеток улитки. В некоторых вариантах осуществления размноженные клетки обогащены в отношении экспрессии Lgr5 (т. е. больший процент размноженной популяции клеток экспрессирует Lgr5 по сравнению с исходной популяцией клеток).

[0231] Lgr5 является членом рецепторных белков GPCR класса A, который экспрессируется в широком диапазоне тканей, например, в мышцах, плаценте, спинном и головном мозге, и, в частности, как биомаркер взрослых стволовых клеток в определенных тканях. Lgr5+ стволовые клетки являются предшественниками сенсорных волосковых клеток, которые присутствуют в улитке. Следовательно, увеличение популяции Lgr5+ клеток улитки является благоприятным, поскольку оно увеличивает популяцию клеток-предшественниц, которые могут дифференцироваться в сенсорные волосковые клетки.

[0232] В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток является агонистом Wnt и эпигенетическим модулятором. Можно использовать любой описанный в настоящем документе агонист Wnt и эпигенетический модулятор.

[0233] В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой агонист Wnt и два или более эпигенетических модулятора. Можно использовать любой описанный в настоящем документе агонист Wnt и эпигенетический модулятор.

[0234] В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой только агонист Wnt. Агонист Wnt можно использовать отдельно согласно любому из описанных в настоящем документе вариантов лечения, которые относятся к агонистам Wnt и/или эпигенетическим модуляторам, в которых пациенту вводят как агонист Wnt, так и эпигенетический модулятор. В этих вариантах осуществления эпигенетический модулятор не включен. Можно использовать любой описанный в настоящем документе агонист Wnt. В определенных таких вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой ингибитор GSK3. Можно использовать любой описанный в настоящем документе ингибитор GSK3.

[0235] В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой ингибитор гамма-секретазы. Подходящие ингибиторы гамма-секретазы описаны в WO 2018007331 A1; WO 2018111926 A2; WO 2018065340 A1; WO 2018060300 A1; WO 2018011164 A1; WO 2018087018 A1; WO 2018001918 A1; WO 2018118791 A2; WO 2018118782 A2 и WO 2014045156 A1, каждая из которых включена посредством ссылки. Можно использовать любой описанный в настоящем документе ингибитор гамма-секретазы.

[0236] В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой активатор Atoh1. Подходящие активаторы Atoh1 описаны в US 20160030445 A1; WO 2018172997 A1; WO 2016022776 A2; WO 2014145205 A2 и WO 2009100438 A2, каждая из которых включена посредством ссылки.

[0237] В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой ингибитор Notch. Подходящие ингибиторы Notch описаны в WO2017007702-A1; WO2016056999-A1; WO2014039781A1; WO2014047369A1; WO2014047372A1; WO2014047390A1; WO2014047391A1; WO2014047397A1; WO2014047392A1; WO2014047370A1; WO2014047374A1; WO2013093885A1; WO2013178821A1 и WO2013016081A1, каждая из которых включена посредством ссылки.

[0238] В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой агонист Wnt и ингибитор Notch. Можно использовать любой агонист Wnt и ингибитор Notch, описанные в настоящем документе. В определенных таких вариантах осуществления агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK3. Можно использовать любой описанный в настоящем документе ингибитор GSK3.

[0239] В некоторых вариантах осуществления агент для регенерации волосковых клеток представляет собой агонист Wnt и ингибитор гамма-секретазы. Можно использовать любой агонист Wnt и ингибитор гамма-секретазы, описанные в настоящем документе. В определенных таких вариантах осуществления агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK. Можно использовать любой описанный в настоящем документе ингибитор GSK3.

Агонисты Wnt

[0240] В одном аспекте предложен агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту-человеку. Также предложен способ лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, включающий в себя введение пациенту агониста Wnt и эпигенетического модулятора. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор можно применять при лечении пациента, как описано в другом месте настоящего документа.

[0241] Агонист Wnt относится к агенту, который повышает экспрессию, уровни и/или активность гена, белка или сигнального пути Wnt (например, TCF/LEF, семейства рецепторов Frizzled, Wif1, Lef1, аксина 2 и/или β-катенина) в клетке, например, клетке улитки. Агонист Wnt включает в себя ингибитор GSK3, такой как ингибитор GSK3-α или GSK3-β. В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK, который ингибирует как GSK3-α, так и GSK3-β.

[0242] Семейство TCF/LEF представляет собой группу транскрипционных факторов, которые связываются с ДНК посредством высокоподвижного группового домена и которые вовлечены в сигнальный путь Wnt, где они привлекают коактиватор β-катенин к энхансерным элементам целевых генов. Frizzled представляет семейство сопряженных с протеином G рецепторных белков, которые служат в качестве рецепторов в сигнальном пути Wnt. Рецепторы Frizzled ингибируют внутриклеточный распад β-катенина и активируют опосредованную TCF/LEF транскрипцию.

[0243] В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt повышает сигнализацию Wnt в клетке улитки на около или по меньшей мере на около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 500% или более (или по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более) или более по сравнению с контролем, например, относительно исходного уровня активности.

[0244] В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt повышает опосредованную TCF/LEF транскрипцию в клетке улитки, например, на около или по меньшей мере на около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 500% или более (или по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более) или более по сравнению с контролем, например, относительно исходного уровня активности.

[0245] В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt связывает и активирует члена семейства рецепторов Frizzled, например, на около или по меньшей мере на около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 500% или более (или по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более) или более по сравнению с контролем, например, относительно исходного уровня активности.

[0246] В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt ингибирует GSK3, например, на около или по меньшей мере на около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400 или 500% или более (или по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более) или более по сравнению с контролем, например, относительно исходного уровня активности.

[0247] В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt преимущественно повышает регуляцию Jag-1, Deltex-1 или Hif-1 сильнее, чем агонист Wnt повышает регуляцию Hes или Hey. В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt повышает экспрессию Jag-1,

Deltex-1 и/или Hif-1 на 10%, 25%, 50%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250% или более, чем он повышает экспрессию или активность Hes и Hey.

[0248] Типовые агенты, имеющие активность агониста Wnt, приведены в таблицах 1 и 2 ниже, включая их фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 1

Агент	**CAS**	**GSK-3 альфа**	**GSK-3 альфа**	**Анализ Lgr5+**	**Перилимфатическая конц.**	**Состав Конц. Интратимп.**
CHIR99021	252917-06-9	4,4 нМ	6,6 нМ	2–6 мкМ	2–6 мкМ	4 мМ
AZD 1080	612487-72-6	6,9 нМ	31 нМ	1–5 мкМ	1–5 мкМ	1–5 мМ
GSK XXII	1195901-31-5	2,3 нМ	2,0 нМ	0,2–1 мкМ	0,2–1 мкМ	0,2–1 мМ
LY2090314	603288-22-8	2,1 нМ	0,9 нМ	5–20 нМ	5–20 нМ	5–20 мкМ

Таблица 2

Класс	**Агент**	**CAS**
WNT		
ARFGAP1	QS 11	944328-88-5
ARFGAP1	WASP-1, ZINC00087877	352328-82-6
Аксин	Соед 1	1357473-75-6
Аксин	Соед 2	1228659-47-9
Аксин	HLY78	854847-61-3
Аксин	SKL2001	909089-13-0
бета-катенин	DCA	56-47-3

Разрушает комплекс аксина	Соединение 2	1360540-82-4
Разрушает комплекс аксина	Соединение 71	1622429-71-3
Разрушает комплекс аксина	ISX 9	832115-62-5
Ингибитор DKK1	WAY-262611	1123231-07-1
MEK	Радицикол	12772-57-5
MEK	Селуметиниб (AZD6244)	606143-52-6
PP2A	IQ 1	331001-62-8
Ингибитор sFRP-1	(диметиламино)пропил)-2-этил-5-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид	915754-88-0
Ингибитор sFRP-1	Циклоспорин А (CsA)	59865-13-3
Ингибитор sFRP-1	Аналоги циклоспорина	
Ингибитор sFRP-1	PSC833 (вальсподар)	121584-18-7
Ингибитор sFRP-1	WAY 316606	915759-45-4
Мишень не определена	Дикетоны	WO 2016029021 A1; WO 2012024404 A1
Мишень не определена	Дикетоны	1622429-56-4
Мишень не определена	Дикетоны	1360540-88-0
Мишень не определена	Дикетоны	1360540-89-1
Мишень не определена	Дикетоны	1622429-79-1
Мишень не определена	Дикетоны	1622429-75-7
Мишень не определена	Дикетоны	1622429-74-6
Мишень не определена	Дикетоны	1622430-76-5
Мишень не определена	Дикетоны	1622430-31-2
Мишень не определена	Дикетоны	1622430-52-7
Мишень не определена	Дикетоны	1622429-67-7
Мишень не определена	Дикетоны	1622429-65-5
Мишень не определена	Дикетоны	1622429-69-9

van Gogh-подобные рецеторные белки (Vangl)	Соединение 109	1314885-81-8
Лиганд Wnt	Wnt-1	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-10a	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-10b/12	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-11	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-16	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-2/Irp (Int-I-родственный белок)	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-2b/13	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-3/Int-4	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-3a	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-4	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-5a	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-5b	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-6	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-7a	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-7b	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-8a/8d	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-8b	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-9a/14	Белок
Лиганд Wnt	Wnt-9b/14b/15	Белок
Wnt-родственный белок	Норрин	Белок
Wnt-родственный белок	R-спондин 1/2/3/4	Белок
Wnt-3a/Dkk-1	BML-284	853220-52-7
Wnt-3a/Dkk-1	Соединение 1	1084833-94-2
Wnt-3a/Dkk-1	Соединение 25	1084834-05-8

GSK3 альфа		
Нокдаун CREB	666-15	1433286-70-4
Изоникотинамиды	Соединение 29	1772823-37-6
Изоникотинамиды	Соединение 33	1772823-64-9
Изоникотинамиды	Соединение 39	1772824-10-8
Малеимид	I5	264217-24-5
Малеимид	Тивантиниб	905854-02-6
Металлорганическое соединение	Соединение (R)-DW12	1047684-07-0
Металлорганическое соединение	Соединение 3	1498285-39-4 1498285-48-5
Металлорганическое соединение	Соединение лямбда-OS1	1291104-51-2 1292843-11-8
Оксадиазолы	Соединение 14d	1374671-64-3
Оксадиазолы	Соединение 15b	1374671-66-5
Оксадиазолы	Соединение 27	1820758-44-8
Оксиндол	AZD1080	612487-72-6
Пиразол	AT 7519	844442-38-2
Пиразол	Соединение 4a	1627557-91-8
Пиразол	Соединение 4t	1627558-10-4
Пиразол	Соединение 4z	1627558-16-0
Пиразол	GSK-3b XXII	1195901-31-5
Пиразолопиридазины	Соединение 18	405223-20-3
Пиразолопиридазины	Соединение 19	405223-71-4
Пиразолопиридины	Соединение 14	583038-63-5
Пиразолопиридины	Соединение 23	583038-76-0
Пиразолопиридины	Пиразолопиридин 34	583039-27-4

Пиразолотетрагидрохинолинон	BRD1172	1597438-86-2
Пиразолотетрагидрохинолинон	BRD1652	1597438-93-1
Пиразолотетрагидрохинолинон	BRD4003, хиральн.	1597439-60-5
Пиразолотетрагидрохинолинон	BRD4003, хиральн.	1597439-59-2
Пиразолотетрагидрохинолинон	Соединение 11	1597439-12-7
Пиразолотетрагидрохинолинон	Соединение 16	1597440-17-9
Пиразолотетрагидрохинолинон	Соединение 8	1597439-01-4
Пиразолотетрагидрохинолинон	Соединение 9	1597439-02-5
Триазолпиримидин	Соединение 90	91322-11-1
Триазолпиримидин	Соединение 92	1043429-30-6
Мочевина	AR-A014418	487021-52-3
GSK3-бета		
Кислота	Бикинин	188011-69-0
Кислота	Вальпроевая кислота, натриевая соль	99-66-1
Алоизины	Алоизин A	496864-16-5
Алоизины	Алоизин B	496864-14-3
Алоизины	TWS119	1507095-58-0
Аминопиримидин	CHIR98014 (CT98014)	252935-94-7
Аминопиримидин	CHIR98023 (CT98023)	252904-84-0
Аминопиримидин	CHIR98024 (CT98024)	556813-39-9
Аминопиримидин	CHIR99021 (CT99021)	252917-06-9
Аминопиримидин	CT20026	403808-63-9
Аминопиримидинил	CGP60474	164658-13-3
Аминопиримидинил	Ингибитор GSK-3β XVIII	1139875-74-3
Азаиндолилмалеимид	Соединение 29	436866-61-4
Азаиндолилмалеимид	Соединение 46	682807-74-5

Бисиндолилмалеимид	Бисиндолилмалеимид X HCl	131848-97-0
Бисиндолилмалеимид	Соединение 5a	436866-54-5
Бисиндолилмалеимид	Энзастаурин (LY317615)	170364-57-5
Бисиндолилмалеимид	GF109203x	176504-36-2
Бисиндолилмалеимид	Ro318220	125314-64-9
Дигидропиридин	ML320	1597438-84-0
Флавон	Флавопиридол	146426-40-6
Фураносесквитерпены	Палинурин	254901-27-4
Фураносесквитерпены	Трикантин	853885-55-9
Фуропиримидин	Соединение 100	744255-19-4
Галогенметилкетоны	Соединение 17	62673-69-2
Галогенметилкетоны	Ингибитор GSK-3β VI	62673-69-2
Галогенметилкетоны	Ингибитор GSK-3β VII	99-73-0
Гименидин	Гименидин	107019-95-4
Индирубины	5-йодо-индирубин-3’-моноксим	331467-03-9
Индирубины	6-броминдирубин-3-ацетоксим	667463-85-6
Индирубины	Ингибитор GSK-3 IX	667463-62-9
Индирубины	Ингибитор GSK-3 X	740841-15-0
Индирубины	Индирубин	479-41-4
Индирубины	Индирубин-3’-моноксим	160807-49-8
Индирубины	Индирубин-5-сульфоновой кислоты натриевая соль	331467-05-1
Неорганический атом	Бериллий	
Неорганический атом	Хлорид лития	
Неорганический атом	Вольфрамат	
Неорганический атом	Цинк	

Изоиндолон	Стауроспорин	62996-74-1
Изоникотинамиды	Соединение 29	1772823-37-6
Изоникотинамиды	Соединение 33	1772823-64-9
Изоникотинамиды	Соединение 39	1772824-10-8
Малеимид	3F8	159109-11-2
Малеимид	603281-31-8	603281-31-8
Малеимид	BIP-135	941575-71-9
Малеимид	Соединение 34	396091-16-0
Малеимид	CP21R7	125314-13-8
Малеимид	Ингибитор GSK-3 1	603272-51-1
Малеимид	Ингибитор GSK-3β XI	626604-39-5
Малеимид	I5	264217-24-5
Малеимид	IM-12	1129669-05-1
Малеимид	Изогранулатимид	244148-46-7
Малеимид	KT 5720	108068-98-0
Малеимид	LY2090314	603288-22-8
Малеимид	SB-216763	280744-09-4
Малеимид	SB-415286 (SB-41528)	264218-23-7
Малеимид	TCS 21311	1260181-14-3
Малеимид	Тивантиниб	905854-02-6
Манзамины	Манзамин A	104196-68-1
Прочие	AZD2858 (AR28)	486424-20-8
Прочие	CID 755673	521937-07-5
Прочие	Дибромкантареллин	101481-34-9
Прочие	TCS 2002	1005201-24-0

Металлорганическое соединение	(RRu)-HB1229	
Металлорганическое соединение	(RRu)-NP549	
Металлорганическое соединение	Соединение (R)-DW12	1047684-07-0
Металлорганическое соединение	Соединение 3	1498285-39-4, 1498285-48-5
Металлорганическое соединение	Соединение лямбда-OS1	1291104-51-2, 1292843-11-8
Металлорганическое соединение	DW12	861251-33-4
Металлорганическое соединение	HB12	800384-87-6
Металлорганическое соединение	NP309	937810-13-4
Оксадиазол	Соединение 14d	1374671-64-3
Оксадиазол	Соединение 15b	1374671-66-5
Оксадиазол	Соединение 20x	1005201-80-8
Оксадиазол	Ингибитор GSK-3 II	478482-75-6
Оксадиазол	Ингибитор GSK3, 2	1377154-01-2
Оксадиазол	TC-G 24	1257256-44-2
Оксиндол	AZD1080	612487-72-6
Оксиндол	SU9516	77090-84-1
Патент	CN 101341138 B	
Патент	CN 1319968 C	
Патент	CP-70949	
Патент	CT118637	

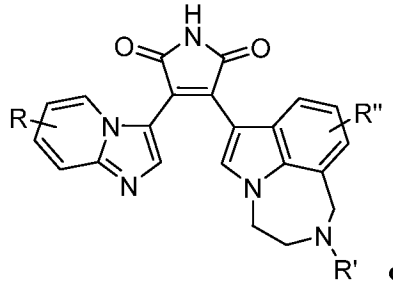
Патент	EP 1739087 A1	
Патент	EP 1961748 A2	
Патент	EP 2765188 A1	
Патент	GI179186X	
Патент	GW784752X	
Патент	GW784775X	
Патент	US 20070088080 A1	
Патент	US 20100292205 A1	
Патент	US 7514445 B2	
Патент	US 8071591 B2	
Патент	US 8207216 B2	
Патент	US 8686042 B2	
Патент	US 8771754 B2	
Патент	WO 2001085685 A1	
Патент	WO 2003037891 A1	
Патент	WO 2006018633 A1	
Патент	WO 2007102770 A1	
Патент	WO 2008077138 A1	
Патент	WO 2007106537 A2	
Патент	WO 2009017453 A1	
Патент	WO 2010075551 A1	
Патент	WO 2010104205 A1	
Патент	WO 2011089416 A1	
Патент	WO 2013124413 A1	
Патент	WO 2014003098 A1	
Патент	WO 2014013255 A1	

Патент	WO 2014050779 A1	
Патент	WO 2014059383 A1	
Патент	WO 2014083132 A1	
Патент	WO2006100490A1/EP 1863904 A1	
Патент	WO2009017455 A1	
Пауллон	Соед 17b	408532-42-3
Пауллон	Кенпауллон	142273-20-9
Пауллоны	Альстерпауллон	237430-03-4
Пауллоны	Альстерпауллон CN этил	852529-97-0
Пауллоны	Азакенпауллон	676596-65-9
Пауллоны	Казпауллон	914088-64-5
Пептид	FRATtide	
Пептид	L803	
Пептиды	L803-mts	
Публикация	705701	
Публикация	708244	
Публикация	709125	
Публикация	AR79	
Публикация	AZ13282107	Структура отсутствует
Публикация	AZ13282107	
Публикация	CEP-16805	Структура отсутствует
Публикация	CG-301338	Структура отсутствует
Публикация	CT73911	
Публикация	LY2064827	

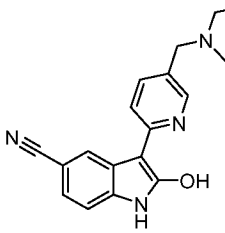
Публикация	NP-103	Структура отсутствует
Публикация	SAR 502250	Структура отсутствует
Публикация	SAR 502250 (Санофи)	1073653-58-3
Публикация	XD-4241	Структура отсутствует
Пиразол	AT 7519	844442-38-2
Пиразол	Соединение 4a	1627557-91-8
Пиразол	Соединение 4t	1627558-10-4
Пиразол	Соединение 4z	1627558-16-0
Пиразол	Ингибитор GSK-3 XXII	1195901-31-5
Пиразолон	Ингибитор GSK-3бета XXVI	871843-09-3
Пиразолопиридазины	Соединение 18	405223-20-3
Пиразолопиридазины	Соединение 19	405223-71-4
Пиразолопиридин	Пиразолопиридин 18	405221-39-8
Пиразолопиридин	Пиразолопиридин 34	583039-27-4
Пиразолопиридин	Пиразолопиридин 9	923029-74-7
Пиразолопиридины	Соединение 14	583038-63-5
Пиразолопиридины	Соединение 14	583038-63-5
Пиразолопиридины	Соединение 23	583038-76-0
Пиразолохиноксалин	NSC 693868 (Соединение 1)	40254-90-8
Пиразолохиноксалин	NSC 693868 (Соединение 1)	40254-90-8
Пиридинон	Соединение 150	1282042-18-5
Пирролопиридинил	Соединение 12	2025388-10-5
Пирролопиридинил	Соединение 27	2025388-25-2
Пирролоазепин	Гимениальдизин	82005-12-7

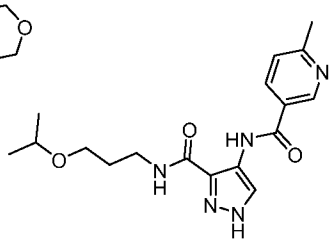
Хиназолин	Ингибитор GSK-3 XIII	404828-08-6
Хинолинкарб	VP0.7	331963-23-6
Хинолин		1132813-46-7
Хинолин		1132812-98-6
Хинолин		950727-66-9
Хинолин		950727-04-5
Хинолин		1132812-98-6
Тиадиазолидиндионы	Ингибитор GSK-3β I	327036-89-5
Тиадиазолидиндионы	NP031112 (тидеглусиб)	865854-05-3
Тиадиазолидиндионы	NP031115	1400575-57-6
Триазолпиримидин	Соединение 90	91322-11-1
Триазолпиримидин	Соединение 92	1043429-30-6
Мочевина	Ингибитор GSK-3β VIII AR-A014418	487021-52-3
Мочевина	A-1070722	1384424-80-9

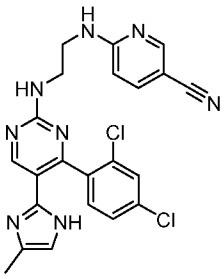
[0249] В некоторых вариантах осуществления агент, имеющий активность агониста Wnt, представляет собой ингибитор GSK3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор GSK3 представляет собой AZD1080, ингибитор GSK3 XXII, CHIR99021 или LY2090314. В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt представляет собой CHIR99021. В других вариантах осуществления агонист Wnt и/или ингибитор GSK3 представляют собой замещенный 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион. (Формула A.)

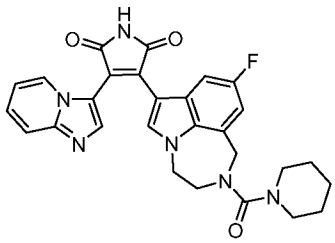


Формула A


AZD 1080


GSK3 XXII


CHIR 99021


LY 2090314

[0250] Агонист Wnt может быть любым соединением, выбранным из WO 2018/125746, которая включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt может представлять собой соединение, определенное в п. 1 в WO 2018/125746. В некоторых вариантах осуществления агонист Wnt может представлять собой соединение, определенное в п. 12 в WO 2018/125746.

[0251] Например, замещенный 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион включает в себя: 3-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-4-(2-(пиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1H-пиррол-2,5-дион; 7-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил; 3-(9-этинил-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион; 3-(9-амино-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион; 1-(9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2-карбонил)пиперидин-4-карбальдегид; 3-(9-фтор-2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион; 3-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-4-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1H-пиррол-2,5-дион; N-(7-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-ил)ацетамид; 3-(9-(дифторметил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(3,3-дифторпиперидин-1-

карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил; 2-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил; 2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил; 3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-(аминометил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил; 3-(9-фтор-2-(3,3,4,4,5,5-гексафторпиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(3,3,5,5-тетрафторпиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(2,2,6,6-тетрафторморфолин-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-(дифтор(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(6,6-дифтор-1,4-оксазепан-4-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-4-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-

(пиперидин-1-карбонил-d10)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил-3,3,4,4-d4)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-аминопиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид; 9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-илметил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид; 9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид; 3-(9-фтор-2-((1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(2-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(8-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(2-(2,2,6,6-тетрафторморфолин-4-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(6,6-дифтор-1,4-оксазепан-4-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил; 9-циано-7-(4-

(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид; 7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-(8-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил; 3-(8,9-дифтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или 3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион (LY20900314).

[0252] В некоторых вариантах осуществления замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой: 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(2-(пиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил; 3-(9-этинил-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-(дифторметил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил; 3-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(3,3,4,4,5,5-гексафторпиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(3,3,5,5-тетрафторпиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-

[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(2,2,6,6-тетрафторморфолин-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-(дифтор(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(6,6-дифтор-1,4-оксазепан-4-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил-d10)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил-3,3,4,4-d4)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(9-фтор-2-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид; 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(2-(2,2,6,6-тетрафторморфолин-4-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(2-(6,6-дифтор-1,4-оксазепан-4-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; 3-(8,9-дифтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион; или 3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион. (LY2090314).

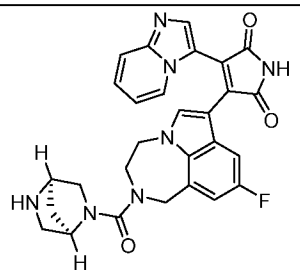
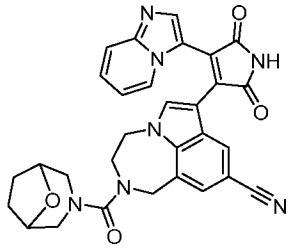
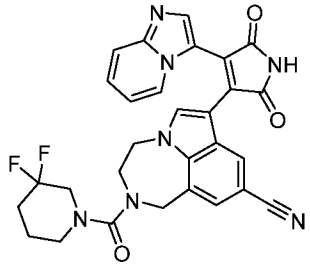
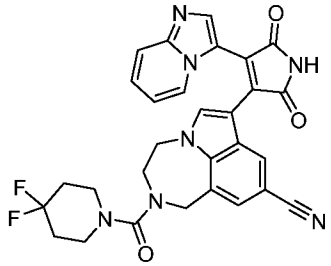
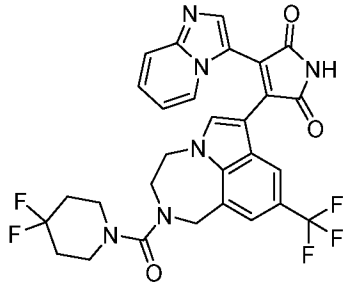
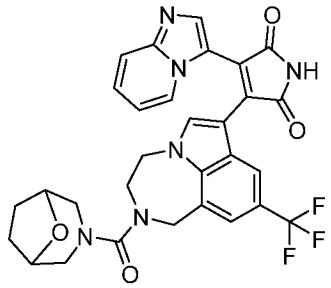
[0253] В определенных вариантах осуществления замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион. (LY2090314).

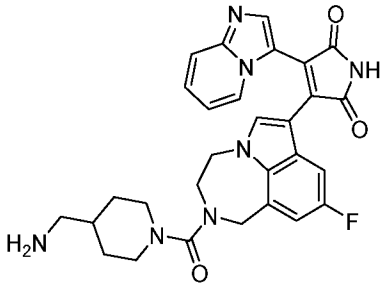
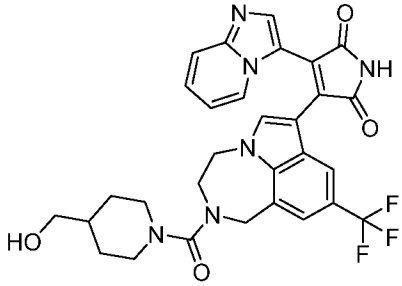
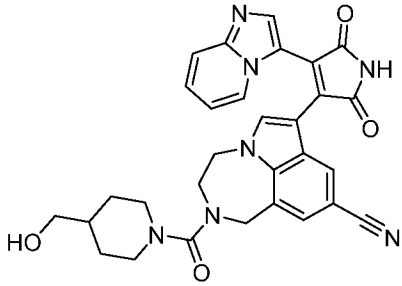
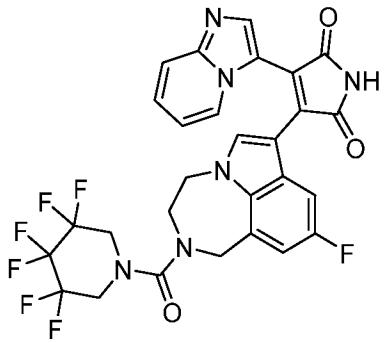
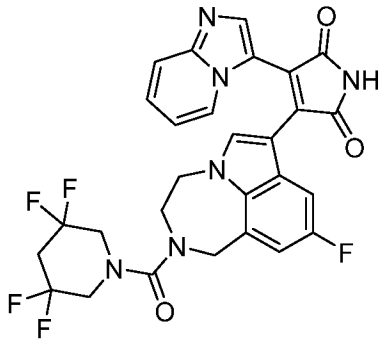
[0254] Структуры замещенного 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-диона приведены ниже в таблице 3.

Таблица 3

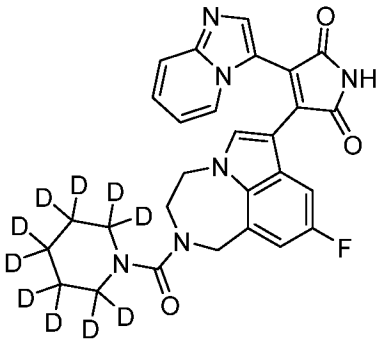
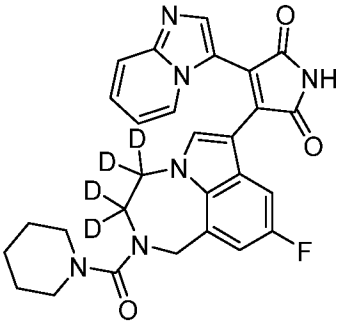
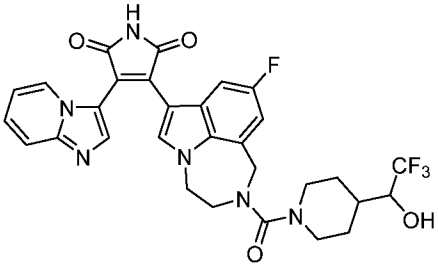
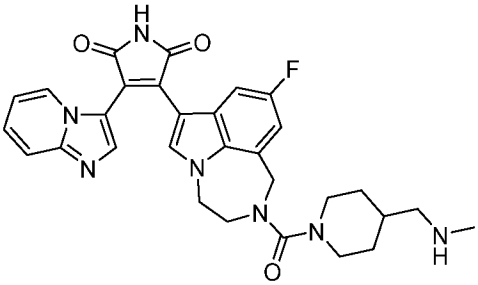
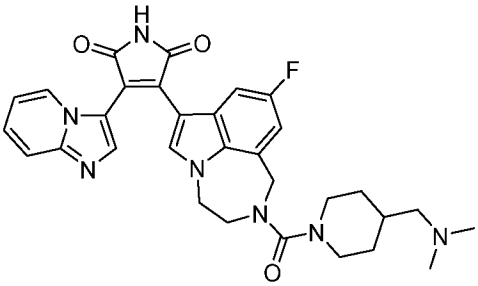
Соединение I-1		3-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-4-(2-(пиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1H-пиррол-2,5-дион
Соединение I-2		7-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил
Соединение I-3		3-(9-этинил-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион
Соединение I-4		3-(9-амино-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион
Соединение I-5		1-(9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2-карбонил)пиперидин-4-карбальдегид
Соединение I-6		3-(9-фтор-2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-

		4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион
Соединение I-7		3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион
Соединение I-8		3-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион
Соединение I-9		3-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-4-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1H-пиррол-2,5-дион
Соединение I-10		N-(7-(4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-ил)ацетамид
Соединение I-11		3-(9-(дифторметил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион
Соединение I-12		3-(2-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион

Соединение I-13		3-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-14		2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил
Соединение I-15		2-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил
Соединение I-16		2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил
Соединение I-17		3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-18		3-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион

Соединение I-19		3-(2-(4-(аминометил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-20		3-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-21		2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил
Соединение I-22		3-(9-фтор-2-(3,3,4,4,5,5-гексафторпиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-23		3-(9-фтор-2-(3,3,5,5-тетрафторпиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион

1Соединение (I-24)		3-(9-фтор-2-(2,2,6,6-тетрафторморфолин-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-25		3-(2-(4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-26		3-(2-(4-(дифтор(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-27		3-(2-(6,6-дифтор-1,4-оксазепан-4-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-28		3-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-4-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион

Соединение I-29		3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил-d10)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-30		3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил-3,3,4,4-d4)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-31		3-(9-фтор-2-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-32		3-(9-фтор-2-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-33		3-(2-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион

Соединение I-34		3-(2-(4-аминопиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-35		3-(9-фтор-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-36		3-(2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-37		9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид
Соединение I-38		9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-илметил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид
Соединение I-39		9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид

Соединение I-40		3-(9-фтор-2-((1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-41		3-(9-фтор-2-(2-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-42		3-(9-фтор-2-(8-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-43		3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(2-(2,2,6,6-тетрафторморфолин-4-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-44		3-(2-(6,6-дифтор-1,4-оксазепан-4-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион
Соединение I-45		2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил

Соединение I-46		9-циано-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-N-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1H)-карбоксамид
Соединение I-47		7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-(8-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил
Соединение I-48		3-(8,9-дифтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион

[0255] В других вариантах осуществления агонист Wnt и/или ингибитор GSK3 соответствуют описанным в WO 2018/125746, US 20180214458 и USSN 62/608663, содержание каждой из которых в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ

[0256] Эпигенетические модуляторы включают в себя эпигенетические модификаторы, медиаторы и модуляторы. Эпигенетические модификаторы представляют собой гены, чьи продукты модифицируют эпигеном непосредственно через метилирование ДНК, посттрансляционную модификацию хроматина или изменение структуры хроматина. Эпигенетические медиаторы часто являются мишенью эпигенетической модификации, хотя они редко мутируют сами. Эпигенетические медиаторы в значительной степени перекрываются с генами, вовлеченными в перепрограммирование стволовых клеток, а их роль при раке непосредственно вытекает из открытия их роли в перепрограммировании. Эпигенетические медиаторы представляют собой гены, чьи продукты являются мишенями

эпигенетических модификаторов. Эпигенетические модуляторы представляют собой гены, лежащие выше модификаторов и медиаторов в сигнальных и метаболических путях.

[0257] В некоторых вариантах осуществления агент, имеющий активность эпигенетического модулятора, выбран из группы, состоящей из ингибитора HDAC, ингибитора LSD-1, ингибитора EZH2, ингибитора DOT1L и ингибитора KDM.

[0258] Как используется в настоящем документе, термин эпигенетический модулятор обозначает агента, который способен иметь активность эпигенетических модификаторов, медиаторов или модуляторов в случае проверки, например, в анализе *in vitro*.

Ингибиторы HDAC

[0259] Гистондеацетилазы (HDAC) представляют собой класс ферментов, которые удаляют ацетильные группы (O=C-CH3) из аминокислоты ε-N-ацетиллизина в гистоне, что позволяет гистонам более плотно наматывать ДНК. Это важно, поскольку ДНК намотана вокруг гистонов, а экспрессия ДНК регулируется ацетилированием и деацетилированием.

[0260] HDAC можно разделить на четыре класса в зависимости от гомологии последовательности с оригинальными дрожжевыми ферментами и доменной организации. Классы HDAC включают в себя HDACI, HDAC IIA, HDAC IIB, HDAC III и HDAC IV.

[0261] Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) (HDACi, HDI) представляют собой химические соединения, которые ингибируют гистондеацетилазы.

[0262] Таким образом, «ингибитор HDAC» относится к агенту, способному снижать экспрессию или ферментативную активность HDAC. Например, введение ингибитора HDAC приводит к снижению деацетилирования гистонов целевого гена в клетке.

[0263] В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC снижает экспрессию или ферментативную активность HDAC по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0264] В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC снижает деацетилирование гистонов целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0265] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC повышает экспрессию или активность целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0266] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC снижает экспрессию или ферментативную активность HDAC по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз

или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0267] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC снижает деацетилирование гистонов целевого гена по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0268] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC повышает экспрессию или активность целевого гена по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

Таблица 4

Агент	**CAS**	**Хемотип**	**Механизм ингиб. HDAC**	**Классовая избирательность**	**Потенц. HDAC**	**Анализ Lgr5+**	**Перилимфатическая конц.**	**Конц. состава**
Вальпроат натрия	1069-66-5	Кислота	1,2, 3,8	Класс I	39–161 мкМ	100 мкМ –- 4 мМ	100 мкМ – 4 мМ	100 мкМ – 4000 мМ
2-гексил-4-пентиноевая кислота	96017-59-3	Кислота	1,2, 3,8	Класс I	13 мкМ	100 мкМ – 4 мМ	100 мкМ – 4 мМ	100 мкМ – 4000 мМ
Фенилбутират Na	1716-12-7	Кислота	1,2, 3,8	Класс I > Класс IIb	9–16 мкМ	100 мкМ – 4 мМ	100 мкМ – 4 мМ	100 мкМ – 4000 мМ

[0001] В различных вариантах осуществления описанные в настоящем документе варианты лечения включают в себя применение ингибитора HDAC. Типовые ингибиторы HDAC приведены в таблице 5

Таблица 5

Класс	**Агент**	**CAS**
Алифатическая кислота	Бутират	107-92-6
Алифатическая кислота	Фенилбутират	1821-12-1
Алифатическая кислота	Вальпроевая кислота	99-66-1
Сложный эфир алифатической кислоты	AN-9	122110-53-6
Амин	932718-22-4	932718-22-4
Бензамид	4SC-202	1186222-89-8
Бензамид	BML-210	537034-17-6
Бензамид	Хидамид	743438-44-0
Бензамид	Энтиностат (MS-275)	209783-80-2
Бензамид	Ингибитор HDAC IV	537034-15-4
Бензамид	Моцетиностат (MGCD0103)	726169-73-9
Бензамид	NKL 22	537034-15-4
Бензамид	RGFP109	1215493-56-3
Бензамид	RGFP136	1215493-97-2
Бензамид	RGFP966	1357389-11-7
Бензамид	Тацединалин	112522-64-2

Бензамид	TC-H 106, ингибитор HDAC VII	937039-45-7
Циклический пептид	Апицидин	183506-66-3
Циклический пептид	Дигидрохламидоцин	52574-64-8
Циклический пептид	Токсин HC	83209-65-8
Циклический пептид	Ромидепсин	128517-07-7
Циклический пептид	Таиландепсин A	1269219-30-8
Циклический пептид	Трапоксин A	133155-89-2
Эпоксид	(−)-депудецин	139508-73-9
Эпоксид	Партенолид	20554-84-1
Гидроксамат	(S)-HDAC-42	935881-37-1
Гидроксамат	4-(диметиламино)-N-[6-(гидроксиамино)-6-оксогексил]-бензамид	193551-00-7
Гидроксамат	4-йодо-SAHA	1219807-87-0
Гидроксамат	4SC-201 (ресминостат)	864814-88-0
Гидроксамат	ACY1215	1316214-52-4
Гидроксамат	APHA, Соединение 8	676599-90-9
Гидроксамат	BRD9757	1423058-85-8
Гидроксамат	Буфексамак	2438-72-4
Гидроксамат	Бутирилгидроксамовая кислота	4312-91-8
Гидроксамат	CAY10603	1045792-66-2
Гидроксамат	CBHA	174664-65-4
Гидроксамат	CG200745	936221-33-9
Гидроксамат	CHR-3996	1256448-47-1
Гидроксамат	CUDC-101	1012054-59-9

Гидроксамат	Дроксиностат	99873-43-5
Гидроксамат	Ингибитор HDAC II	174664-65-4
Гидроксамат	Ингибитор HDAC VI	926908-04-5
Гидроксамат	Ингибитор HDAC XXIV	854779-95-6
Гидроксамат	Ингибитор HDAC6 III	1450618-49-1
Гидроксамат	HDAC-IN-1	1239610-44-6
Гидроксамат	HNHA	926908-04-5
Гидроксамат	HPOB	1429651-50-2
Гидроксамат	ITF2357	497833-27-9
Гидроксамат	ITF2357 (гивиностат)	497833-27-9
Гидроксамат	LAQ-824	591207-53-3
Гидроксамат	LBH-589 (панобиностат)	404950-80-7
Гидроксамат	LMK235	1418033-25-6
Гидроксамат	M 344	251456-60-7
Гидроксамат	MC 1568	852475-26-4
Гидроксамат	Некстурастат А	1403783-31-2
Гидроксамат	NSC 57457	6953-61-3
Гидроксамат	Оксамфлатин	151720-43-3
Гидроксамат	PCI-24781 (абексиностат)	783355-60-2
Гидроксамат	PCI-34051	950762-95-5
Гидроксамат	PDX-101 (белиностат)	866323-14-0
Гидроксамат	Пироксамид	382180-17-8
Гидроксамат	SAHA (золинза, вориностат)	149647-78-9
Гидроксамат	SB939 (працинoстат)	929016-96-6
Гидроксамат	SBHA	38937-66-5
Гидроксамат	Скриптаид	287383-59-9

Гидроксамат	Тефиностат (CHR-2845)	914382-60-8
Гидроксамат	Трихостатин А (TSA)	58880-19-6
Гидроксамат	Тубацин	537049-40-4
Гидроксамат	Тубастатин А	1252003-15-8
Гидроксамат	VAHA	106132-78-9
Кетон	Соединение 43	891259-76-0
Кетон - а-кетоамиды	436150-82-2	436150-82-2
Кетон - CF3	Соединение 27	946499-86-1
Кетон - CF3	Соединение 6е	946500-31-8
Кетон - CF3	Соединение 6Н	946500-39-6
Не классический	Тасхинимод	254964-60-8
Не классический	TMP269	1314890-29-3
Поликетид	Ратджадон А	163564-92-9
Силиловый спирт	1587636-32-5	1587636-32-5
Сульфонамид	1587636-33-6	1587636-33-6
Сульфонамид	329967-25-1	329967-25-1
Сульфонилмочевина	960130-17-0	960130-17-0
Сложный тиоэфир	Ингибитор HDAC XXII	848354-66-5
Сложный тиоэфир	KD 5170	940943-37-3
Сложный тиоэфир	PTACH	848354-66-5
Сложный тиоэфир	TCS HDAC6 20b	956154-63-5
Тиокетон	Ингибитор SIRT1/2 VII	143034-06-4
Тиол	1368806-68-1	1368806-68-1
Тиол	1428536-05-3	1428536-05-3
Тиол	827036-76-0	827036-76-0
Тиол	828920-13-4	828920-13-4

Тиол	908860-21-9	908860-21-9
Тропоны	1411673-95-4	1411673-95-4
Тропоны	46189-88-2	46189-88-2

[0269] В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC класса I. В этих вариантах осуществления ингибитор HDAC класса I может представлять собой короткоцепочечную карбоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой вальпроевую кислоту (VPA), 2-гексил-4-пентиноевую кислоту или фенилбутират Na. В определенных вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой вальпроевую кислоту (VPA). В определенных таких вариантах осуществления ингибитор HDAC представляет собой вальпроат натрия.

[0270] В контексте настоящего документа термины «вальпроевая кислота» и «VPA» используются взаимозаменяемо для обозначения одного и того же соединения. Кроме того, в контексте настоящего документа термины «вальпроевая кислота» и «VPA» также относятся к любым их фармацевтически приемлемым солям.

Ингибиторы LSD1

[0271] Опосредованное LSD1 деметилирование H3K4 может приводить к репрессивному хроматиновому окружению, которое обеспечивает сайленсинг генной экспрессии. Было показано, что роль LSD1 в развитии зависит от контекста. LSD1 может взаимодействовать с факторами плюрипотентности в человеческих эмбриональных стволовых клетках и является важным для выведения из строя энхансеров во время дифференцировки стволовых клеток. Помимо эмбрионального окружения, LSD1 также важен для гемопоэтической дифференцировки. LSD1 сверхэкспрессируется при многих типах рака, а недавние исследования позволили предположить, что ингибирование LSD1 повторно активирует путь рецептора полностью транс-ретиноевой кислоты при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). В этих исследованиях LSD1 рассматривается как ключевой регулятор эпигенома, который модулирует генную экспрессию посредством посттрансляционной модификации гистонов и посредством своего присутствия в транскрипционных комплексах.

[0272] Таким образом, «ингибитор LSD1» относится к агенту, способному снижать экспрессию или ферментативную активность LSD1. Например, ингибитор LSD1 приводит к снижению деметилирования H3K4 целевого гена в клетке, например, в улитковой клетке или вестибулярной клетке.

[0273] В определенных вариантах осуществления ингибитор LSD1 снижает экспрессию или ферментативную активность LSD1 по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0274] В определенных вариантах осуществления ингибитор LSD1 снижает деметилирование H3K4 по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0275] В некоторых случаях ингибитор LSD1 снижает деметилирование H3K4 по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0276] В некоторых случаях ингибитор LSD1 модулирует (т. е. повышает или снижает) экспрессию или активность целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0277] В некоторых случаях ингибитор LSD1 модулирует (т. е. повышает или снижает) экспрессию или ферментативную активность LSD1 по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0278] В некоторых случаях ингибитор LSD1 является обратимым. В других случаях ингибитор LSD1 является необратимым.

[0279] Типовые агенты, имеющие активность ингибитора LSD1, приведены в таблице 6 ниже, включая их фармацевтически приемлемые соли.

Таблица 6.

Агент	**CAS**	**pKi или IC50**	**Обратимый или необратимый**	**Хемотип**	**Выбран. KDM1b**	**Выбран. MAO A и B**	**Литерат. Клетка**	**Анализ Lgr5+**	**Перилимфатическая конц.**	**Состав Конц. интратим.**	**Конц. в человек. плазме**	**Чел ов. доз ирок вка**
GSK-2879552	1401966-69-5	1,7 мкМ, (0,11 мкМ)	Необратимый	Циипроиламин		20 мкМ	EC50 = 2–240 нМ	40 нМ – 30 мкМ	40 нМ – 30 мкМ	от 40 мкМ до 30 мМ	1–100 нМ	1 или 2 мг раз/сутки п/о
GSK-LSD1	1431368-48-7	16 нМ	Необратимый	Ципроиламин	>1000X	>1000X		4 нМ – 50 мкМ	4 нМ – 50 мкМ	от 4 мкМ до 50 мМ	1–100 нМ	10–100 мг п/о
Фенелзина сульфат	51-71-8	5,6 мкМ	Необратимый	Гидразин		Ингибитор МАО, 900 нМ в	900 нМ в клетке		0,1–10 мкМ	0,1–10 мМ	Cmax от 10 до 60 нг/	15–90 мг/сутки п/о

						клетке					мл (73–440 нМ)	
TCP (транилципромин)	155-09-9	11–477 мкМ	Необратимый	Ципроиламин	186 мкМ	1 мкМ,		0,1–20 мкМ	0,1–20 мкМ	0,1–20 мМ	Cmax 30–200 нг/мл (225–1500 нМ)	15–150 мг/сутки п/о
ORY-1001 (RG6016, RO7051790, иададемстат)	1431326-61-2	< 20 нМ	Необратимый	Ципроиламин	> 100 мкМ	> 100 мкМ > 100 мкМ	0,5–3 нМ	41 нМ	4 нМ – 50 мкМ	от 4 мкМ до 50 мМ	1–100 нМ	1–100 мг п/о
RN-1	1781835-13-9	70 нМ	Необратимый	Ципроиламин		0,51 мкМ 2,78		41 нМ	4 нМ – 50 мкМ	от 4 мкМ до 50 мМ	1–100 нМ	10–100 мг п/о

						мкМ						
CC-90011	2179319-65-2		Обратимый	Вероятно пиримидинил								
GCG-11047 (PG-11047)	308145-19-9		Обратимый	Полиамин								
IMG-7289	2229826-41-7		Необратимый	Вероятно ципроиламин							Cmax 63 нг/мл	80 мг раз/сутки п/о
INCB059872	1802909-49-4		Необратимый	Вероятно ципроиламин								
ORY-1001 (RG6016, RO7051790, иададемстат)	1431326-61-2	< 20 нМ	Необратимый	Ципроиламин	> 100 мкМ	> 100 мкМ > 100 мкМ	0,5–3 нМ	Активность				До 2 мг
ORY-2001	1357362-		Необратимый	Ципроиламин								

(вафидемстат)	02-7											
Осимертиниб (AZD9291)	1421373-65-0	3,98 мкМ	Обратимый	Пиримидинил			43 нМ					10–80 мг
SP-2577 (секлидемстат)	1423715-37-0		Необратимый	Гидразон								
	1821307-10-1											
TCP, транс-хиральный	3721-28-6	284 мкМ	Необратимый	Ципроиламин	137 мкМ	B: 4,4 мкМ						
TCP, транс-хиральный	3721-26-4	168 мкМ	Необратимый	Ципроиламин	127 мкМ	B: 89 мкМ						
TCP, цис	13531-35-6		Необратимый	Ципроиламин		11 мкМ 19 мкМ						
TCP, цис-хиральный	69684-88-4		Необратимый	Ципроиламин								

TCP, цис-хиральный	69684-89-5		Необратимый	Ципроиламин								
RN-1	1781835-13-9	70 нМ	Необратимый	Ципроиламин		0,51 мкМ 2,78 мкМ		FHZ-455				
Соединение 1	1221595-26-1	10 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
Соединение 45	1667721-01-8	9 нМ	Необратимый	Ципроиламин		15 мкМ > 40 мкМ						
RN-7	1352345-82-4	31 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
Соединение 5A	1613476-09-7	12 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
Соединение 2	1235863-	67 нМ	Необратимый	Ципроиламин		> 37 мкМ						

	51-0											
Соединение 43	1784703-61-2	610 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
Соединение 12f	1802319-25-0	86 нМ	Необратимый	Ципроиламин		460 нм, > 70 мкМ						
T-3775440	1422620-34-5	2,1 нМ	Необратимый	Ципроиламин		110 мкМ, 17 мкМ						
OG-L002	1357299-45-6	20 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
S2101	1239262-36-2	990 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
NCL-1	1196119-03-5	1,6 мкМ	Необратимый	Ципроиламин								

Соединение 9A	2095849-74-2	1,2 мкМ	Необратимый	Ципроиламин								
Соединение 19l	2173543-81-0	0,97 мкМ	Необратимый	Ципроиламин								
NCD-25	1456972-46-5	480 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
NCD-38	2078047-42-2	590 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
Соединение 14A	2247939-53-1	2,2 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
Соединение 15A	2247939-55-3	70 нМ	Необратимый	Ципроиламин								
Соединение 15B	2247939-	11 нМ	Необратимый	Ципроиламин								

	56-4											
Соединение 4	2226461-60-3	43 нМ	Необратимый	Ципроиламин			3,8 мкМ					
Паргилин	555-57-7	1000 мкМ	Необратимый	Аминопропин								
Пептид	945548-35-6		Необратимый	Аминопропин								
Бизин	1591932-50-1	59 нМ	Необратимый	Гидразин				FHZ-457				
Соединение 5a	1990536-90-7	1,4 нМ	Обратимый	Гидразон								
Соединение 5n	1990537-03-5	1,7 нМ	Обратимый	Гидразон								
SP-2509 (HCI-2509)	1423715-	13 нМ	Обратимый	Гидразон		> 300 мкМ	350 – 650 нМ	Активность				

	09-6											
LSD1-IN-32	2137044-49-4	83 нМ	Обратимый	Амид			670 нМ					
LSD1-IN-11p	2101951-67-9	20–80 нМ	Обратимый	Пиразол			0,52 мкМ					
Резвератрол	501-36-0	15 мкМ	Обратимый	Резвератрол								
Гидроксиламин	2035912-55-9	121 нМ	Обратимый	Резвератрол								
Соединение 8c	2170023-28-4	283 нМ	Обратимый	Резвератрол			от 5 до 9 мкМ					
CBB-1007	1379573-92-8	2,1 мкМ	Обратимый	Полиамин			IC50 ≤ 5 мкМ	Активность				
Намолин	342795-11-3	51 мкМ	Обратимый	Бензопиран-4-он								

GSK-354	1841508-96-0	29–80 нМ	Обратимый	Дифпиридин		A > 50 мкМ	1,3 мкМ					
						B = 19 мкМ						
GSK-690	2101305-84-2	37 нМ	Обратимый	Дифпиридин								
E11	1239589-91-3	243 нМ	Обратимый	2,4-хиназолиндиамин								
MC2694	1435055-66-5	1 мкМ	Обратимый	2,4-хиназолиндиамин								
Альфа-мангостин	11/1/6147	2,8 мкМ	Обратимый	мангостин								
Соединение 12 A	1923750-07-5	0,41 мкМ	Обратимый	Барбитуат								

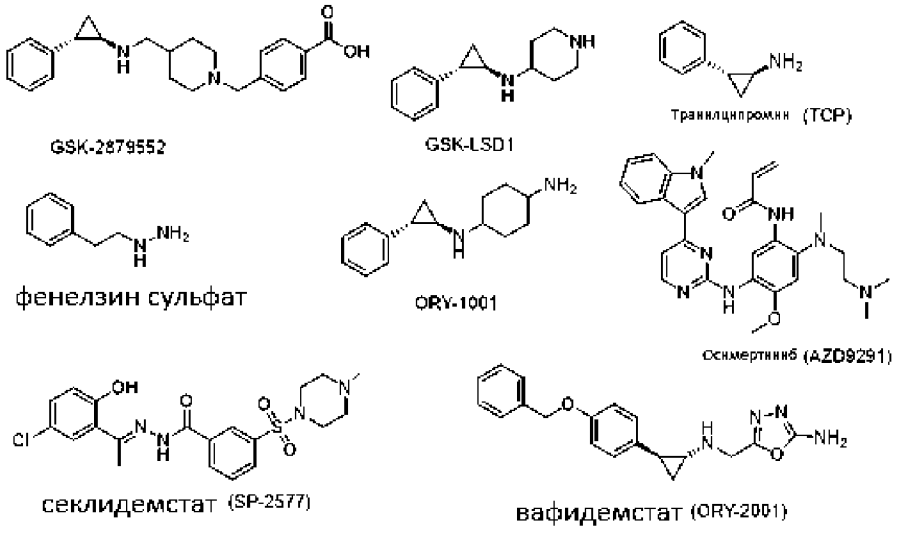
Соединение 4	126118-57-8	6,4 мкМ	Обратимый	Пурин-2,6-дион								
Соединение 10d	2226997-31-3	4 мкМ	Обратимый	Карбоксамид								
Соединение 90	1884266-15-2	162 нМ	Обратимый	Карбоксамид								
Соединение 46	1884266-36-7	8 нМ	Обратимый	Карбоксамид			1–4 мкМ					
Соединение 49	1884266-49-2	7 нМ	Обратимый	Карбоксамид			1–4 мкМ					
Соединение 50	1884266-48-1	8 нМ	Обратимый	Карбоксамид			1–4 мкМ					
Полимиксин B	1404-26-8	157 нМ	Обратимый	Полимиксин B								

Полимиксин E	1066-17-7	193 нМ	Обратимый	Полимиксин E								
Байкалин	21967-41-9	3,0 мкМ	Обратимый	Байкалин								
Соединение 16Q	1612870-90-2	9,5 мкМ	Обратимый	Бензолсульфонамид		> 500 мкМ						
Ингибитор LSD1 24	1853269-07-4	1 нМ	Обратимый	Имидазол								
геранилгераноевая кислота	35750-48-2	120 мкМ	Обратимый	Геранил								
Геранилгераниол	24034-73-9	80 мкМ	Обратимый	Геранил								
Тиокарбамат	1430852-56-4	390 нМ	Обратимый	Тиокарбамат		> 1250 мкМ						

Тиомочевина	1637373-61-5	650 нМ	Обратимый	Тиомочевина		> 1250 мкМ						
Тиомочевина	2035417-23-1	154 нМ	Обратимый	Тиомочевина								
Тиенопиррол	1206028-57-0	2,9 мкМ	Обратимый	Тиенопиррол	> 100 мкМ	> 100 мкМ, 57 мкМ						
Тиенопиррол	1884266-15-2	162 нМ	Обратимый	Тиенопиррол								
Тиенопиррол	1884266-48-1	7,8 нМ	Обратимый	Тиенопиррол	13 мкМ	41 мкМ, 100 мкМ						
4SC-202	910462-43-0	1–10 мкМ	Обратимый	о-аминоф								25–400 мг/сутки
ORY-3001	2179325-											

	30-3											
JL1037												
FLI-06	313967-18-9	92 нМ	Ингибирует экспрессию LSD1	Дигидропиридин								
Комплекс родия 1		40 нМ		Родий								

[0280] В некоторых вариантах осуществления агент, имеющий активность ингибитора LSD1, представляет собой GSK-2879552, GSK-LSD1, осимертиниб (AZD9291), фенелзина сульфат, транилципромин (TCP), ORY-1001, секлидемстат (SP-2577), вафидемстат (ORY-2001), CC-90011, IMG-7289 или INCB059872. В определенных вариантах осуществления ингибитор LSD1 представляет собой GSK-2879552, GSK-LSD1, фенелзина сульфат или транилципромин (TCP).



[0281] В некоторых случаях ингибитор LSD1 представляет собой GSK-2879552, GSK-LSD-1 или транилципромин (TCP).

Ингибиторы EZH2

[0282] Энхансер гомолога zeste 2 (EZH2) представляет собой фермент гистон-лизин N-метилтрансферазу, кодируемый геном EZH2, который участвует в метилировании гистонов и, в конечном итоге, репрессии транскрипции. EZH2 катализирует добавление метильных групп к гистону H3 в лизине 27, используя кофактор S-аденозил-L-метионин. Активность метилирования EZH2 облегчает образование гетерохроматина и, таким образом, приводит к сайленсингу функции гена. Ремоделирование хромосомального гетерохроматина EZH2 также необходимо клеткам во время митоза.

[0283] EZH2 является функциональным ферментативным компонентом репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2), который отвечает за здоровое эмбриональное развитие посредством эпигенетического поддержания генов, отвечающих за регуляцию развития и дифференцировки. EZH2 отвечает за активность метилирования PRC2, и также комплекс содержит белки, необходимые для оптимальной функции (EED, SUZ12, JARID2, AEBP2, RbAp46/48 и PCL).

[0284] Ингибиторы EZH2 представляют собой химические соединения, которые ингибируют фермент гистон-лизин N-метилтрансферазу, кодируемый геном EZH2.

[0285] Таким образом, «ингибитор EZH2» относится к агенту, способному снижать экспрессию или ферментативную активность EZH2. Например, ингибитор EZH2 приводит к снижению метилирования гистонов целевого гена в клетке.

[0286] В определенных вариантах осуществления ингибитор EZH2 снижает экспрессию или ферментативную активность EZH2 по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0287] В определенных вариантах осуществления ингибитор EZH2 снижает метилирование гистонов целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0288] В некоторых вариантах осуществления ингибитор EZH2 повышает экспрессию или активность целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0289] В некоторых вариантах осуществления ингибитор EZH2 снижает экспрессию или ферментативную активность EZH2 по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0290] В некоторых вариантах осуществления ингибитор EZH2 снижает метилирование гистонов целевого гена по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0291] В некоторых вариантах осуществления ингибитор EZH2 повышает экспрессию или активность целевого гена по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0292] Типовые ингибиторы EZH2 приведены в таблице 7

Таблица 7

Агент	CAS	pKi или IC50	Ферментативный/неферментативный	Хемотип	Выбран. vs EZH-1	Лит. клет. потен.	Анализ Lgr5+	Перилимфатическая конц.	Состав Конц. интрат имп.	Челов. *in vivo* конц.	Челов. дозировка
PF-06821497	1844849-10-0	<1 нМ	ферментативный	2-пиридон	70 нМ	4–6 нМ		1–100 нМ	1–100 мкМ	5–50 нМ	от 75 мг до 625 мг дважды/сутки п/о
PF-06726304	1616287-82-1	1,1 нМ	ферментативный	2-пиридон		10–25 нМ	100 нМ – 3 мкМ	100 нМ – 3 мкМ	100 мкМ – 3 мМ	100 нМ – 30 мкМ	от 100 до 1000/сутки мг п/о
CPI-1205	1621862-70-1	2,2 нМ	ферментативный	2-пиридон	24x	32 нМ		10–1000 нМ	10–1000 мкМ	25–250 нМ	800 мг дважды/сутки, после этого

											трижды/сутки п/о
Валеметостат (DS-3201b, (R)-OR-S2)	1809336-39-7	2,5 нМ	ферментативный	2-пиридон	8,4 нМ	25–250 нМ		10–1000 нМ	10–1000 мкМ	25–250 нМ	Начальная п/о доза 100 мг раз/сутки с завис. повыш. дозы от токс.
Таземетостат (EPZ-6438)	1403254-99-8	2,5 нМ	ферментативный	2-пиридон	35х		0,37–1,1 мкМ	0,37–1,1 мкМ	0,1–10 мМ	100–800 нг/мл (200–1600 нМ)	п/о от 100 дважды/сутки до 800 мг дважды/сутки

El1	1418308-27-6	13 нМ	ферментативный	2-пиридон	90x		5 мкМ	1–10 мкМ	1–10 мМ	1–10 мкМ	(от 100 до 1000/ сутки мг п/о)
CPI-169		0,24 нМ	ферментативный	2-пиридон	6 нМ			1–10 мкМ	1–10 мМ	1–10 мкМ	от 100 до 1000/ сутки мг п/о
CPI-360	1802175-06-9	0,5 нМ	ферментативный	2-пиридон	~ 50 нМ		0,1–10 мкМ	0,1–10 мкМ	0,1–10 мМ	1–10 мкМ	от 100 до 1000/ сутки мг п/о
EPZ-011989	1598383-40-4	< 3 нМ	ферментативный	2-пиридон		94 нМ	100 нМ – 30 мкМ	0,10–30 мкМ	100–30 000 мкМ	0,10 – 30 мкМ	от 100 до 1000/ сутки мг п/о
UNC 2399	1433200-53-3		ферментативный	2-пиридон			0,1–10 мкМ	0,1–10 мкМ	0,1–10 мМ	0,1–100 мкМ	от 100 до 1000/ сутки мг п/о

(R)-OR-S1	1809336-19-3	10 нМ	ферментативный	2-пиридон	7,4 нМ						в/в 50 мг – плохая перор. биодоступн.
A-395	2089148-72-9	0,3 нМ	Ингибирование EED	Аминопирролидины		90 нМ					50 мг и 200 мг п/о
Астемизол	68844-77-9	94 мкМ	Ингибирование EED	Бензимидазол							
Соединение 19	2079895-22-8	1,3 мкМ	Ингибирование EED	Имидазол		1,9 мкМ					
Соединение 22	1802175-07-0	2 нМ	ферментативный	2-пиридон							
Соединение 24	1659298-29-9	40 нМ	ферментативный	2-пиридон							
Соединение 34	2055347-72-1	29	ферментативный	2-пиридон	>100 x						

		нМ									
Соединение 41	2055347-94-7	11 нМ	ферментативный	2-пиридон	> 100 x						
CPI-0169	1450655-76-1	0,24 нМ	ферментативный	2-пиридон	6 нМ						
CPI-0169	1802175-07-0	0,24 нМ	ферментативный	2-пиридон	6 нМ		1,1 мкМ				
CPI-0209											
CPI-360	1802175-06-9	0,5 нМ	ферментативный	2-пиридон	~ 50 нМ						
EBI-2511	2098546-05-3	4 нМ	ферментативный	2-пиридон							
EED162	1010897-73-0	30 нМ	Ингибирование EED	Триазо		80 нМ					
EED226	2083627-02-3		Ингибирование EED	Триазо			Активность				

EPZ-005687	1396772-26-1	24 нМ	ферментативный	2-пиридон	50 X						
EPZ-011989	1598383-40-4	<3 нМ	ферментативный	2-пиридон		94 нМ					
GSK126	1346574-57-9	<3 нМ	ферментативный	2-пиридон	150 x						
GSK343	1346704-33-3	1,2 нМ	ферментативный	2-пиридон	60x	174 нМ					
GSK503	1346572-63-1	<10 нМ	ферментативный	2-пиридон							
GSK926	1346704-13-9	7,9 нМ	ферментативный	2-пиридон		324 нМ					
MAK683 (EED162)	1951408-58-4 (вероятно запатентован)		Ингибитор EED	Триазо							

SHR2554	2098545-98-1		ферментативный	2-пиридон							
SKLB1049	1826865-42-2	7,2 нМ	ферментативный	2-пиридон		12 мкМ					
ZLD1039	1826865-46-6	<15 нМ	ферментативный	2-пиридон							
ZLD1122	1826865-51-3	<15 нМ	ферментативный	2-пиридон							
	1404094-15-0	74 нМ	ферментативный	2-пиридон		2510 нМ					
	1404094-16-1	14 нМ	ферментативный	2-пиридон		1995 нМ					
DZNep	102052-95-9		Ингибитор SAH-гидролазы	Получен из SAH		1 мкМ	Активность				
Соединение 44	1378002-93-7	32 нМ	Соед. SAM	Бензамид		9 мкМ					

Соединение 27	1676100-59-6	270 нМ	Ингибитор SAH-гидролазы	Получен из SAH							
Синефунгин	58944-73-3	20 нМ	Ингибитор SAH-гидролазы	Получен из SAH		33 нМ					
Таншиндиол B	97465-70-8	520 нМ	ферментативный	Таншиндиолы							
Таншиндиол C	97465-71-9	550 нМ	ферментативный	Таншиндиолы							
UNC1999	1431612-23-5	10 нМ	ферментативный	2-пиридон	10x	124 нМ	Активность				
(-)-эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG)	989-51-5		ферментативный	a,b-ненасыщ.							
Куркумин	458-37-7		ферментативный	a,b-ненасыщ.							

MC1945	169903-68-8		ферментативный	a,b-ненасыщ.							
MC1947	949090-12-4		Неферментативный								
MC1948	949090-20-4		Неферментативный								
SAH-EZH2			Неферментативный	реактивный							
Сульфорафан	4478-93-7		Ингибирование EED	Сшитый пептид							

[0293] В некоторых вариантах осуществления ингибитор EZH2 представляет собой PF-06821497, CPI-120, валеметостат, таземетостат или El1.

Ингибиторы DOT1L

[0294] DOT1-подобная (подобная дисраптору теломерного сайленсинга 1) гистон H3K79 метилтрансфераза (S. cerevisiae), также известная как DOT1L, представляет собой белок, встречающийся у людей, а также других эукариот. Метилирование гистона H3 в лизине 79 (H3K79) DOT1L, что является консервативным эпигенетическим признаком у многих эукариот, постепенно повышается в процессе старения.

[0295] Ингибиторы DOT1L представляют собой химические соединения, которые ингибируют гистон H3K79 метилтрансферазу.

[0296] Таким образом, «ингибитор DOT1L» относится к агенту, способному снижать экспрессию или ферментативную активность DOT1L. Например, ингибитор EZH2 приводит к снижению метилирования гистонов целевого гена в клетке.

[0297] В определенных вариантах осуществления ингибитор DOT1L снижает экспрессию или ферментативную активность DOT1L по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0298] В определенных вариантах осуществления ингибитор DOT1L снижает метилирование гистонов целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0299] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DOT1L повышает экспрессию или активность целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0300] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DOT1L снижает экспрессию или ферментативную активность DOT1L по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0301] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DOT1L снижает метилирование гистонов целевого гена по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз

или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0302] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DOT1L повышает экспрессию или активность целевого гена по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0303] Типовые ингибиторы DOT1L приведены в таблице 8.

Таблица 8

Агент	**CAS**	**pKi или IC50**	**Хемотип**	**Лит. клет.**	**Анализ Lgr5+**	**Перилимфатическая конц.**	**Конц. состава интратимп.**	**Челов. *in vivo* конц.**	**Челов. дозировка**
EPZ004777	1338466-77-5	0,3 нМ	Аденозин	11 нМ	0,6–45 мкМ	0,6–45 мкМ	0,1–45 мМ	0,1–45 мкМ	10–100 мг/м2 в сутки, в/в
Пинометостат (EPZ-5676)	1380288-87-8	0,08 нМ	Аденозин	2,7 нМ		0,1–10 мкМ	0,1–10 мМ	Общая плазменная Css 800–1600 нг/мл (1,42–2,94 мкМ) (1–10 мкМ)	54–90 мг/м2 в сутки путем непрерывной в/в, потенциал для п/к дозирования
SGC0946	1561178-17-3	0,3 нМ	Аденозин	10 нМ	0,6–5 мкМ	0,6–5 мкМ	0,6–5 мМ	0,1–5 мкМ	10–100 мг/м2 в

									сутки, в/в
Бром-деаза-SAH	1428254-21-0	77 нМ	Аденозин						
CN SAH	1985669-27-9	13 нМ	Аденозин						
Соединение 10	1645266-99-4	29 нМ	Аденозин						
Соединение 13	1940206-71-2	0,4 нМ	Аминопиримидин						
Соединение 7	2088518-50-5	< 1 нМ	пирролопиримидин						
Соединение 8	1940224-84-9	14 нМ	Ацетилен						
EPZ002696	1381760-94-6	13 нМ	Аденозин						
EPZ004450	1380315-97-8	4 нМ	Аденозин						
SAH	979-92-0	600 нМ	Аденозин						

SYC-522	1381761-52-9	0,76 нМ	Аденозин	6 мкМ					
SYC-687	1440509-94-3	1,1 нМ	Не рибоза	200 нМ					
	1440510-03-1, 1440509-94-3	1,1 нМ	Аденозин	200 нМ					
Соединение 21			Пептиды						
Соединение 28			Пептиды						
Соединение 6	167558-34-1	8,3 мкМ	триазолотиадиазол						
Соединение 8H			пиримидиламинохинолин						
	1163729-79-0	1,5 мкМ	пиримидин						

[0304] В некоторых вариантах осуществления ингибитор DOT1L представляет собой EPZ004777, пинометостат или SGC0946.

Ингибиторы KDM

[0305] В человеческом геноме около 30 содержащих домены JmjC белков были идентифицированы как лизиндеметилазы. На основании лизиновых сайтов гистонов и

состояния деметилирования семейство содержащих домены JmjC белков разделено на шесть подсемейств: KDM2, KDM3, KDM4, KDM5, KDM6 и PHF. Содержащие домены JmjC белки принадлежат к Fe(II) и 2-оксоглутарат (2-OG)-зависимым диоксигеназам, которые деметилируют ряд мишеней, включая гистоны (H3K4, H3K9, H3K27, H3K36, а также H1K26) и не относящиеся к гистонам белки. В отличие от семейства LSD, содержащие домены JmjC гистон-деметилазы (JHDM) способны устранять все три типа состояний метилирования лизина в гистоне, поскольку JHDM не нужен протонированный атом азота для деметилирования.

[0306] Подсемейство KDM2 (также называемое FBXL) включает в себя двух членов: KDM2A и KDM2B. Семейство генов KDM4, впервые идентифицированное in silico, состоит из шести членов, включая KDM4A, KDM4B, KDM4C, KDM4D, KDM4E и KDM4F. Подсемейство KDM5 включает в себя четыре фермента: KDM5A, KDM5B, KDM5C и KDM5D, которые специфически удаляют маркеры метилирования из H3K4me2/3. В человеческом геноме подсемейство KDM6 состоит из KDM6A, KDM6B и UTY, которые имеют общий по существу консервативный гистоновый каталитический домен JmjC.

[0307] Ингибиторы KDM представляют собой химические соединения, которые ингибируют лизиндеметилазы.

[0308] Таким образом, «ингибитор KDM» относится к агенту, способному снижать экспрессию или ферментативную активность KDM. Например, ингибитор KDM приводит к снижению деметилирования гистонов целевого гена в клетке.

[0309] В определенных вариантах осуществления ингибитор KDM снижает экспрессию или ферментативную активность KDM по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0310] В определенных вариантах осуществления ингибитор KDM снижает деметилирование гистонов целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0311] В некоторых вариантах осуществления ингибитор KDM повышает экспрессию или активность целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0312] В некоторых вариантах осуществления ингибитор KDM снижает экспрессию или ферментативную активность KDM по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0313] В некоторых вариантах осуществления ингибитор KDM снижает деметилирование гистонов целевого гена по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0314] В некоторых вариантах осуществления ингибитор KDM повышает экспрессию или активность целевого гена по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0315] Типовые ингибиторы KDM приведены в таблице 9.

Таблица 9

Агент	CAS	Хемотип	Ковалентный или нет	Выбран. KDM1	Выбран. KDM2	Выбран. KDM3	Выбран. KDM4	Выбран. KDM5	Выбран. KDM6	Выбран. KDM7	Выбран. KDM8	Лит. клет.	Анализ Lgr5+	Перилимфатическая конц.	Конц. состава	Челов. *in vivo* конц.	Челов. дозировка
AS 8351	796-42-9	Гидразон											1–3 мкМ	1–3 мкМ	1–3 мкМ	1–3 мкМ	100–2000 мг/сутки
TC-E 5002	1453071-47-0	Гидроамат	Нет		6,8 мкМ		83 мкМ	55 мкМ	> 100 мкМ	200,1200 нМ		16–40 мкМ	0,12–10 мкМ	0,12–10 мкМ	0,12–10 мкМ	0,12–10 мкМ	100–1000 мг/сутки
EPT-103182							20-50	< 1 нМ	3K			1,8 нМ	1–100 нМ	1–100 нМ	1–100 мкМ	5–50 нМ	от 10 мг до 1000 мг/сутки
Соединение 54k	1844064-06-7	пиримидин-4-он	Нет				102/31 нМ	23 нМ									
Соединение 1	1516899-38-9	Ципроамизонокотиновая кислота	Да		220 нМ			190 нМ		220 нМ							

Соединение 105	1613514-89-8	Изоникотиновая кислота	Нет					<100 нМ				0,1–1 мкМ					
Соединение 34	1461602-86-7	Изоникотиновая кислота	Нет				<100 нМ	<100 нМ									
Соединение 41	1628332-52-4	пиридопиримидинон	Нет					<100 нМ									
Соединение 48	1628210-26-3	цианопиразол	Нет					15 нМ				340 нМ					
Соединение 18	1993438-65-5	нафтиридоны	Нет					206 нМ				>10 мкМ					
Соединение 33	1613410-75-5	пиразолпиридины	Нет					10 нМ				~1 мкМ					
Соединение 48	1905482-57-6	Амид	Нет									1–10 мкМ					

Соединение 48	1905482-57-6	Пиразол	Нет														
Соединение 49	1905481-35-7	Пиразол	Нет														
Соединение 50	1905481-36-8	Пиразол	Нет														
Соединение 6	2169272-46-0	1-Н-индол	Нет					50 нМ									
Соединение R-35	1807514-47-1	Триазол	Нет					65 нМ				1,5 мкМ					
CPI-455	1628208-23-0	цианопиразол	Нет				41 нМ	13,2 нМ				90 нМ					
CPI-4203	1628214-07-2	цианопиразол	Нет					1,1 мкМ									
E67-2	1364914-62-4	Хиназолин	Нет														
GSK-467	1628332-52-4	Пиразол	Нет					14 нМ									
GSK-J1	1373422-53-7	Кислота	Нет									50 мкМ					

GSK-J4	1373423-53-0	Этиловый эфир	Нет					170 нМ	28 нМ								
KDM5-C49	1596 вариант осуществления -16-1	пиридин	Нет														
KDM5-C50	1596348-32-1	пиридин	Нет														
KDOAM25	2230731-99-2	Амид	Нет														
N11	1613515-45-9	изоникотиновый	Нет					65 нМ				1600					
	1807514-47-1	Амид	Нет					90 нМ									
	1844064-07-8	Пиридопиримидинон	Нет					45 нМ				960					
	-																
Соединение 1		Rh-комплекс															
Соединение 15e	1498996-89-6	Гидразин						X									
Даминозид	1596-84-5	Гидразин			X					X							

JIB-04	99596-05-9	Гидразин						220 нМ									
Метилстат	1310877-95-2	Ненасыщ. амид															
Соединение 10г	2098902-68-0	цианопиразол	Нет														
N71			Да				X										
NSC 6369819							410 нМ										

[0316] В некоторых вариантах осуществления ингибитор KDM представляет собой AS 8351 или TC-E 5002.

АКТИВАТОРЫ TAZ

[0317] Мотив TAZ (также называемый WWTR1), коактиватор транскрипции с PDZ-связыванием, был идентифицирован как 14-3-3-связывающий белок. Он похож на Yes-ассоциированный белок 1 (YAP1) по своей молекулярной структуре, которая состоит из N-концевого TEAD-связывающего домена, одного или двух доменов WW и домена активации транскрипции.

[0318] TAZ фосфорилируется в четырех сайтах большой онкосупрессорной киназой 1 (LATS1) и LATS2, которые являются основными киназами пути Hippo. Фосфорилированный TAZ захватывается 14-3-3, рекрутируется из ядра в цитоплазму и подвергается белковой деградации. В этом случае путь Hippo осуществляет отрицательную регуляцию TAZ.

[0319] Помимо пути Hippo, TAZ регулируется клеточными соединительными белками, такими как ZO-1, ZO-2 и ангиомотин. Недавние исследования показали, что TAZ находится под управлением актинового цитоскелета и механического растяжения. Кроме того, сигнализация Wnt стабилизирует. И наоборот, цитоплазматический TAZ связывает -катенин и Dishevelled (DVL) и ингибирует ядерную локализацию -катенина и фосфорилирование DVL с отрицательной регуляцией пути Wnt.

[0320] Активатор TAZ представляет собой химическое соединение, которое стабилизирует и повышает уровни нефосфорилированного TAZ.

[0321] Таким образом, «активатор TAZ» относится к агенту, способному повышать стабильность или активность TAZ. Например, активатор TAZ приводит к снижению фосфорилирования TAZ и/или деградации белка TAX.

[0322] В определенных вариантах осуществления активатор TAZ повышает стабильность или активность TAZ по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0323] В определенных вариантах осуществления активатор TAZ повышает экспрессию целевого гена по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100% по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0324] В некоторых вариантах осуществления активатор TAZ повышает стабильность или активность TAZ по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0325] В некоторых вариантах осуществления активатор TAZ повышает экспрессию целевого гена по меньшей мере в около 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 1000 раз или более по сравнению с контролем, например, по сравнению с исходным уровнем активности.

[0326] Типовые активаторы TAZ приведены в таблице 10.

Таблица 10

Агент	**CAS**	**Хемотип**	**Механизм**	**Лит. клет.**	**Анализ Lgr5+**	**Перилимфатическая конц.**	**Конц. состава**	**Челов. дозировка**
IBS008738	371128-48-2	Гидразон	Актив. TAZ		1,1–30 мкМ	1,1–30 мкМ	1,1–30 мМ	25–500 мг
TM-25659	260553-97-7	AT II	Актив. TAZ	10–100 мкМ	10–100 мкМ	10–100 мкМ	10–100 мМ	25–500 мг
TT10	2230640-94-3	Тиазол	Актив. TAZ	1 мкМ	1–10 мкМ	1–10 мкМ	1–10 мМ	25–500 мг
IBS003031	381177-81-7	Акридин	Актив. YAP					
TAZ12	371128-48-2	Тиазол	Актив. TAZ					
TM-53	1257247-76-9	AT II	Актив. TAZ	10–100 мкМ				

TM-54	1257247-77-0	AT II	Актив. TAZ	10–100 мкМ				
(-)-эпикатехин галлат	1257-08-5	Нат. прод.						
Этакридин	1837-57-6	Акридин			Активность			
Этакридин	1837-57-6	Акридин			Активность			
кемпферол	520-18-3	Нат. прод.						
KR 62980	867187-61-9	N-оксид						
форбакеталь A	1196507-03-5	Нат. прод.						

[0327] В некоторых вариантах осуществления активатор TAZ представляет собой IBS008738, TM-25659 или TT10.

[0328] В некоторых вариантах осуществления агенты представляют собой ингибитор гамма-секретазы, активатор Taz, ингибитор Notch или ингибитор ErbB3/HER3.

ИНГИБИТОРЫ ГАММА-СЕКРЕТАЗЫ

[0329] Гамма-секретаза представляет собой внутреннюю протеазу, которая расщепляет в пределах трансмембранного домена своих субстратных белков, включая белок-предшественник амилоида (APP) и Notch.

[0330] Последовательное расщепление APP β- и γ-секретазами генерирует Aβ. Сначала APP протеолитически обрабатывается β-секретазой (BACE1) с генерацией 12 кДа C-концевого остатка APP (C99); потом C99 расщепляется γ-секретазой с получением двух основных видов Aβ, заканчивающихся в остатке 40 (Aβ40) или 42 (Aβ42).

[0331] Ингибиторы гамма-секретазы могут быть нацелены на γ-секретазу и снижать выработку Aβ.

[0332] Типовые ингибиторы гамма-секретазы приведены в таблице 11.

Таблица 11

Агент	**CAS**	**Хемотип**	**Лит. клет. конц.**	**Челов. дозировка**
Семагацестат LY 450139	425386-60-3	Амид	Aβ38, Aβ40 и Aβ42 с IC50 = 12,0, 12,1, 10,9 нМ,	60 мг – 140 мг
Бегацестат / GSI-953	769169-27-9	Сульфонамид	Снижает Aβ42, Aβ40 (EC50 = 12,4, 14,8 нМ в клетках	10 и 50 мг
Авагацестат / BMS-708163	1146699-66-2	Сульфонамид	IC50 = 0,27 и 0,30 нМ для Aβ42 и Aβ40,	от 25 до 125 мг
EVP-0962				10, 50, 100 или 200 мг
Кренигацестат LY 3039478 (JSMD194)	1421438-81-4	Амид	IC50 ~ 1 нМ в большинстве опухолевых линий клеток	2,5 мг – 100 мг
MK-0572	471905-41-6	Кислота	Клетки SH-SY5Y со значением IC50 5 нМ	
NIC5-15				800–2000 мг
NGP 555	1304630-27-0	Гетероцикл	10 нМ	100 мг, 200 мг или 400 мг
Нирогацестат PF 03084014	1290543-63-3	Амид	(Значения IC50 составляют 1,2 и 6,2 нМ в анализе цельных клеток и бесклеточном анализе	150 мг
PF-06648671	1587727-31-8	Амид		300 мг
RO4929097	847925-91-1	Амид		20 мг, 30 мг, 45 мг, 90 мг или 140 мг

BMS-905024	1401066-79-2	Амид		
BMS-932481	1263871-36-8	Гетероцикл	IC50 6,6 для снижения Aβ42	
BMS-986133			IC50 3,5 для снижения Aβ42	
BMS 299897	290315-45-6	Сульфонамид	Ингибирует Aβ40 и Aβ42 *in vitro* (IC50 7,4 и 7,9 нМ	
BPN-15606	1914989-49-3	Гетероцикл	IC50 7 нМ и 17 нМ для снижения клеток Aβ42 и Aβ40	
Капрофен	53716-49-7	Кислота	76 мкМ	
CHF5022	749269-77-0	Кислота		
CHF5074	749269-83-8	Кислота	снижает секрецию Aβ42 и Aβ40, IC50 3,6 и 18,4 мкМ	
Соединение E	209986-17-4	Амид		
Соединение W	173550-33-9	Кислота	Культура нейронов (IC50 115, 200 нМ для общего Aβ, Aβ42	
DAPT	208255-80-5	Амид	Культура нейронов (IC50 115, 200 нМ для общего Aβ, Aβ42	
DBZ	209984-56-5	Амид		
E-2012	870843-42-8	Ненасыщ. амид		
EVP-A			Снижение IC50 Aβ40 и Aβ42 0,24 мкМ и 0,14 мкМ	
EVP-B			Снижение IC50 Aβ40 и Aβ42 0,24 мкМ и 0,14 мкМ	
EVP-	1447811-26-8	Кислота		

0015962				
Флуризан	51543-40-9	Кислота		
GSI-136	443989-01-3	Сульфонамид		
Индометацин	53-86-1	Кислота	25–50 мкМ	
JLK 6	62252-26-0	Анилин	30 мкМ	
JNJ-40418677	1146594-87-7	Кислота	0,18 – 0,2 мкМ,	
L-685,458	292632-98-5	Пептид	48–67 нМ	
LY 411575	209984-57-6	Амид		
Дезгидрокси LY-411575	209984-56-5	Амид		
MDL 28170	88191-84-8	Амид		
MRK 560	677772-84-8	Сульфонамид	0,65 нМ	
MW167				
NMK-T-057				
Сульдинак сульфид	32004-67-4	Кислота	34 мкМ	

ИНГИБИТОРЫ NOTCH

[0333] Типовые ингибиторы Notch приведены в таблице 12.

Таблица 12

Агент	**CAS**
3H4MB	1958071-88-9
BMS-871	15894631-89-9
EDD3	25279-15-6
ELN-46719	1576239-16-1
FLI-06	313967-28-9
IMR-1	310456-65-6
JLK6	62252-26-0
TAPI-1	171235-71-5
Натуральные продукты	
Хонокиол	
эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG)	
3,5-бис(2,4-дифторбензилиден)-4-пиперидон (DiFiD)	
куркумин	
3,3'-дииндолилметан (DIM)	
резвератрол	
Антитела	
MEDI0639	

ИНГИБИТОРЫ ErbB3/HER3

[0334] Типовые ингибиторы ErbB3/HER3 приведены в таблице 13.

[0335] Таблица 13

Агент	CAS	pKi или IC50 HER3	HER1	HER 2	HER4
Бозутиниб/ SKI-606	380843-75-4	0,77 нМ		2500 нМ	26 нМ
Дазатиниб/KIN001-5	302962-49-8	18 нМ		1400 нМ	55 нМ
Сапитиниб/AZD8931/	848942-61-0	4 нМ	4 нМ	3 нМ	
Вандетаниб		180 нМ		2600 нМ	480 нМ
WS3	1421227-52-2	74 нМ			
WS6	1421227-53-3	280 нМ			
Афатиниб	850140-72-6			14 нМ	
Эрлотиниб	183321-74-6	1100 нМ		2900 нМ	230 нМ
Гефитиниб	184475-35-2	790 нМ		3500 нМ	410 нМ
KIN001-51					
KIN001-111					
Лапатиниб	231277-92-2	5500 нМ		7 нМ	54 нМ
Нератиниб	698387-09-6			59 нМ	
позиотиниб	1092364-38-9		3 нМ	5 нМ	23 нМ
TX2-121-1	1603845-42-6				
WS1	936099-44-4	3,8 мкМ			
Антитела					
AV-203					

Дулиготузумаб					
Эльгемтумаб LJM716/					
GSK2849330					
KTN3379/ CDX-3379					
Лумретузумаб RG7116					
Патритумаб/ U3–128 7					
Серибантумаб/MM-121					
U3–1402					
MEHD7945A/дулиготумаб					
MCLA-128					
MM-111					
MM-141/истиратумаб					

[0336] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы ErbB3/HER3 представляют собой WS3 или WS6.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ/СОСТАВЫ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

[0337] Определенные варианты осуществления относятся к фармацевтическим, профилактическим и/или терапевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель, эпигенетический модулятор и агонист Wnt (и необязательно второй эпигенетический модулятор), их фармацевтически приемлемую соль или их комбинации, как описано в настоящем документе (совместно именуемые в настоящем документе «соединение(-я)»).

[0338] Определенные варианты осуществления относятся к фармацевтическим, профилактическим и/или терапевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель, эпигенетический модулятор и агонист Wnt (и необязательно второй эпигенетический модулятор), их фармацевтически приемлемую соль или их комбинации, как описано в настоящем документе (совместно именуемые в настоящем документе «соединение(-я)»).

[0339] В некоторых вариантах осуществления концентрация соединения(-й) в фармацевтических композициях представляет собой «эффективную концентрацию состава», как описано выше.

[0340] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит эпигенетический модулятор, который представляет собой ингибитор HDAC, в концентрации от около 10 мкМ до около 1000000 мМ, от около 1000 мкМ до 100000 мМ, от около 10000 мкМ до 10000 мМ, от около 1000 мкМ до 10000 мкМ, от около 10000 мкМ до 100000 мкМ, от около 100000 мкМ до 1000000 мкМ, от около 1000 мМ до 10000 мМ или от около 10000 мМ до 100000 мМ.

[0341] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор HDAC, который представляет собой VPA, в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0342] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит VPA в разовой дозе около 50 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 250 мг, около 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 3000 мг, 4000 мг или около 5000 мг

[0343] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит пероральную лекарственную форму VPA в разовой дозе около 50 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 250 мг, около 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 3000 мг, 4000 мг или около 5000 мг

[0344] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор HDAC, который представляет собой 2-гексил-4-пентиноевую кислоту, в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0345] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 2-гексил-4-пентиноевую кислоту в разовой дозе 50 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 250 мг, около 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 3000 мг, 4000 мг или около 5000 мг

[0346] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит пероральную лекарственную форму 2-гексил-4-пентиноевой кислоты в разовой дозе около 50 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 250 мг, около 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 3000 мг, 4000 мг или около 5000 мг

[0347] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фенилбутират Na, который присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0348] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фенилбутират Na в разовой дозе около 50 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 250 мг, около 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 3000 мг, 4000 мг или около 5000 мг

[0349] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит пероральную лекарственную форму фенилбутирата Na в разовой дозе около 50 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 250 мг, около 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 3000 мг, 4000 мг или около 5000 мг

[0350] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD-1 в концентрации от около 0,01 нМ до 1000 мкМ, от около 1 нМ до 100 мкМ, от около 10 нМ до 10 мкМ, от около 1 нМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 1 мМ до 100 мМ или от около 10 мМ до 100 мМ.

[0351] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0352] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ,

6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ, 20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ.

[0353] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит GSK-2879552 в разовой дозе от около 0,01 мг до 500 мг, от около 0,1 мг до 100 мг, от около 1 мг до 50 мг, от около 1 мг до 25 мг, от около 1 мг до 10 мг, от около 1 мг до 5 мг, от около 0,01 мг до 0,1 мг, от около 0,1 мг до 1 мг, от около 1 мг до 10 мг, от около 10 мг до 100 мг, от около 100 мг до 500 мг, от около 0,5 мг до 1 мг, от около 1 мг до 2 мг, от около 2 мг до 3 мг, от около 3 мг до 4 мг, от около 4 мг до 5 мг или около 5–10 мг.

[0354] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ.

[0355] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ.

[0356] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит GSK-LSD1 в разовой дозе от около 0,01 мг до 500 мг, от около 0,1 мг до 100 мг, от около 1 мг до 50 мг, от около 1 мг до 25 мг, от около 1 мг до 10 мг, от около 1 мг до 5 мг, от около 0,01 мг до 0,1 мг, от около 0,1 мг до 1 мг, от около 1 мг до 10 мг, от около 10 мг до 100 мг, от около 100 мг до 500 мг, от около 0,5 мг до 1 мг, от около 1 мг до 2 мг, от около 2 мг до 3 мг, от около 3 мг до 4 мг, от около 4 мг до 5 мг, около 5–10 мг, около 10–25 мг, около 25–50 мг или около 50–100 мг.

[0357] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0358] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, в концентрации около 0,1

мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ.

[0359] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит транилципромин в разовой дозе от около 1,5 мг до 750 мг, от около 5 мг до 500 мг, от около 10 мг до 250 мг, от около 15 мг до 150 мг, от около 1,5 мг до 10 мг, от около 10 мг до 20 мг, от около 20 мг до 30 мг, от около 30 мг до 40 мг, от около 40 мг до 50 мг, от около 50 мг до 60 мг, от около 60 мг до 70 мг, от около 70 мг до 80 мг, от около 90 мг до 100 мг, от около 100 мг до 120 мг или от около 120 мг до 150 мг.

[0360] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой фенелзина сульфат, в концентрации от около 0,1 мМ до 100000 мМ, 0,01 мМ до 10000 мМ, от около 0,1 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0361] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой фенелзина сульфат, в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0362] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фенелзина сульфат в разовой дозе от около 1,5 мг до 750 мг, от около 5 мг до 500 мг, от около 10 мг до 250 мг, от около 15 мг до 150 мг, от около 1,5 мг до 10 мг, от около 10 мг до 20 мг, от около 20 мг до 30 мг, от около 30 мг до 40 мг, от около 40 мг до 50 мг, от около 50 мг до 60 мг, от около 60 мг до 70 мг, от около 70 мг до 80 мг или от около 90 мг до 100 мг.

[0363] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021, в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.В определенных таких вариантах осуществления CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0364] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080, в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до

10000 мМ. В определенных таких вариантах осуществления AZD1080 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0365] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314, в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ. В определенных таких вариантах осуществления LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ.

[0366] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион, в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ. В определенных таких вариантах осуществления замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион, присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ.

[0367] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII, в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ. В определенных таких вариантах осуществления ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ.

[0368] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит эпигенетический модулятор, который представляет собой ингибитор EZH2.

[0369] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой PF-06821497, в концентрации от 0,001 мкМ до 100 мМ, от около 0,01 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мМ, от около 1 мкМ до 100 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1 мМ.

[0370] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой PF-06821497, в концентрации около 0,1

мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ или около 1 мМ.

[0371] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит PF-06821497 в суточной дозе от около 50 мг до 5000 мг, от около 50 мг до 4000 мг, от около 50 мг до 3000 мг, от около 50 мг до 2000 мг, от около 50 мг до 1000 мг, от около 50 мг до 500 мг, от около 100 мг до 2500 мг, от около 100 мг до 2000 мг, от около 100 мг до 1500 мг, от около 100 мг до 1000 мг, от около 100 мг до 500 мг, от около 150 мг до 2500 мг, от около 150 мг до 2000 мг, от около 150 мг до 1500 мг, от около 150 мг до 1250 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1200 мг, около 1400 мг, около 1600 мг, около 1800 мг или около 2000 мг.

[0372] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой CPI-1205, в концентрации от 0,001 мкМ до 100 мМ, от около 0,01 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мМ, от около 1 мкМ до 100 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ.

[0373] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит CPI-1205, который присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ или около 1 мМ.

[0374] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой CPI-1205, в разовой дозе от около 100 до 5000 мг, от около 100 мг до 4000 мг, от около 100 мг до 3000 мг, от около 100 мг до 2000 мг, от около 500 до 5000 мг, от около 500 мг до 4000 мг, от около 500 мг до 3000 мг, от около 750 до 5000 мг, от около 750 мг до 4000 мг, от около 750 мг до 3000 мг, от около 800 мг до 2400 мг, около 400 мг, около 600 мг, около 800 мг, около 1000 мг, около 1200 мг, около 1400 мг, около 1600 мг, около 1800 мг, около 2000 мг, около 2200 мг, около 2400 мг, около 2600 мг, около 2800 мг, около 3000 мг, около 3250 мг, около 3500 мг, около 4000 мг, около 4500 мг или около 5000 мг.

[0375] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой валеметостат, в концентрации от около 0,001

мкМ до 100 мМ, от около 0,01 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мМ, от около 1 мкМ до 100 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ.

[0376] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит валеметостат, который присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ или 1 мМ.

[0377] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой валеметостат, в разовой дозе от около 50 мг до 5000 мг, от около 50 мг до 4000 мг, от около 50 мг до 3000 мг, от около 50 мг до 2000 мг, от около 50 мг до 1000 мг, от около 50 мг до 500 мг, от около 100 мг до 2000 мг, от около 100 мг до 1500 мг, от около 100 мг до 1000 мг, от около 100 мг до 500 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1200 мг, около 1400 мг, около 1600 мг, около 1800 мг или около 2000 мг.

[0378] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой таземетостат, в концентрации от около 0,001 мкМ до 100 мМ, от около 0,01 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мМ, от около 1 мкМ до 100 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0379] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит таземетостат в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0380] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой таземетостат, в разовой дозе от около 50 мг до 5000 мг, от около 50 мг до 4000 мг, от около 50 мг до 3000 мг, от около 50 мг до 2000 мг, от около 50 мг до 1000 мг, от около 50 мг до 500 мг, от около 100 мг до 2500 мг, от около 100 мг до 2000 мг, от около 100 мг до 1500 мг, от около 100 мг до 1000 мг, от около 100 мг до 500 мг, от около 200 мг до 2500 мг, от около 200 мг до 2000 мг, от около 200 мг до 1600 мг, от около 200 мг до 1000 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг,

около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1200 мг, около 1400 мг, около 1600 мг, около 1800 мг или около 2000 мг.

[0381] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой El1, в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 100 мкМ до 10 мМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ, от 1 мМ до 10 мМ или от около 10 мМ до 100 мМ.

[0382] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит El1 в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или около 50 мМ.

[0383] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой El1, в разовой дозе от около 50 мг до 5000 мг, от около 50 мг до 4000 мг, от около 50 мг до 3000 мг, от около 50 мг до 2000 мг, от около 50 мг до 1000 мг, от около 50 мг до 500 мг, от около 100 мг до 2500 мг, от около 100 мг до 2000 мг, от около 100 мг до 1500 мг, от около 100 мг до 1000 мг, от около 100 мг до 500 мг, от около 200 мг до 2500 мг, от около 200 мг до 2000 мг, от около 200 мг до 1500 мг, от около 200 мг до 1000 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1200 мг, около 1400 мг, около 1600 мг, около 1800 мг или около 2000 мг.

[0384] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой CPI-169, в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 100 мкМ до 10 мМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ, от 1 мМ до 10 мМ или от около 10 мМ до 100 мМ.

[0385] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит CPI-169 в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или около 50 мМ.

[0386] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор EZH2, который представляет собой CPI-169, в разовой дозе от около 50 мг до

5000 мг/сутки, от около 50 мг до 4000 мг/сутки, от около 50 мг до 3000 мг/сутки, от около 50 мг до 2000 мг/сутки, от около 50 мг до 1000 мг/сутки, от около 50 мг до 500 мг/сутки, от около 100 мг до 2500 мг/сутки, от около 100 мг до 2000 мг/сутки, от около 100 мг до 1500 мг/сутки, от около 100 мг до 1000 мг/сутки, от около 100 мг до 500 мг/сутки, от около 200 мг до 2500 мг/сутки, от около 200 мг до 2000 мг/сутки, от около 200 мг до 1500 мг/сутки, от около 200 мг до 1000 мг/сутки, около 100 мг/сутки, около 200 мг/сутки, около 300 мг/сутки, около 400 мг/сутки, около 500 мг/сутки, около 600 мг/сутки, около 700 мг/сутки, около 800 мг/сутки, около 900 мг/сутки, около 1000 мг/сутки, около 1200 мг/сутки, около 1400 мг/сутки, около 1600 мг/сутки, около 1800 мг/сутки или около 2000 мг/сутки.

[0387] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор DOT1L, который представляет собой EPZ004777, в разовой дозе около 1–1000 мг, около 10–100 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, от около 10 мг до 5000 мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0388] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит EPZ004777 в концентрации от около 0,01 мкМ до 1000 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мМ, от около 1 мкМ до 10 мМ, от около 10 мкМ до 1 мМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мМ до 10 мМ или от около 10 мМ до 100 мМ.

[0389] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит EPZ004777 в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 11 мМ, 12 мМ, 13 мМ, 14 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или около 50 мМ.

[0390] В некоторых вариантах осуществления дополнительный эпигенетический модулятор представляет собой ингибитор DOT1L.

[0391] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор DOT1L, который представляет собой EPZ004777, в разовой дозе около 1–1000 мг, около 10–100 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около

70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, от около 10 мг до 5000 мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0392] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор DOT1L, который представляет собой EPZ004777, составленный для в/в введения, в разовой дозе 1–1000 мг, около 10–100 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, от около 10 мг до 5000 мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0393] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор DOT1L, который представляет собой SGC0946, в концентрации от около 0,01 мкМ до 1000 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мМ, от около 1 мкМ до 10 мМ, от около 10 мкМ до 1 мМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мМ до 10 мМ или от около 10 мМ до 100 мМ.

[0394] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит SGC0946, который присутствует в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 11 мМ, 12 мМ, 13 мМ, 14 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или около 50 мМ.

[0395] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор DOT1L, который представляет собой SGC0946, в разовой дозе 1–1000 мг, около 10–100 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, от около 10 мг до 5000 мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг,

около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0396] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор DOT1L, который представляет собой SGC0946, составленный для в/в введения, в разовой дозе 1–1000 мг, около 10–100 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, от около 10 мг до 5000 мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0397] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор DOT1L, который представляет собой пинометостат, в концентрации от около 0,01 мкМ до 1000 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мМ, от около 1 мкМ до 10 мМ, от около 10 мкМ до 1 мМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мМ до 10 мМ или от около 10 мМ до 100 мМ.

[0398] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит пинометостат в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 11 мМ, 12 мМ, 13 мМ, 14 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или около 50 мМ.

[0399] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор DOT1L, который представляет собой пинометостат, в разовой дозе около 1–1000 мг, около 10–100 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, от около 10 мг до 5000 мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0400] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор DOT1L, который составлен для в/в введения, в разовой дозе 1–1000 мг, около 10–100 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, около 100 мг, от около 10 мг до 5000 мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0401] В некоторых вариантах осуществления дополнительный эпигенетический модулятор представляет собой ингибитор KDM.

[0402] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор KDM, который представляет собой AS 8351, в концентрации от около 0,01 мкМ до 1000 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мМ, от около 1 мкМ до 10 мМ, от около 10 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0403] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит AS 8351 в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0404] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор KDM, который представляет собой AS 8351, в разовой дозе от около 50 мг до 5000 мг, от около 50 мг до 4000 мг, от около 50 мг до 3000 мг, от около 50 мг до 2000 мг, от около 50 мг до 1000 мг, от около 50 мг до 500 мг, от около 100 мг до 2500 мг, от около 100 мг до 2000 мг, от около 100 мг до 1500 мг, от около 100 мг до 1000 мг, от около 100 мг до 500 мг, от около 200 мг до 2500 мг, от около 200 мг до 2000 мг, от около 200 мг до 1600 мг, от около 200 мг до 1000 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1200 мг, около 1400 мг, около 1600 мг, около 1800 мг или около 2000 мг.

[0405] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор KDM, который представляет собой TC-E 5002, в концентрации от около 0,01 мкМ до 1000 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мМ, от около 1 мкМ до 10 мМ, от около 10 мкМ

до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0406] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит AS TC-E 5002 в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0407] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор KDM, который представляет собой TC-E 5002, в разовой дозе от около 50 мг до 5000 мг, от около 50 мг до 4000 мг, от около 50 мг до 3000 мг, от около 50 мг до 2000 мг, от около 50 мг до 1000 мг, от около 50 мг до 500 мг, от около 100 мг до 2500 мг, от около 100 мг до 2000 мг, от около 100 мг до 1500 мг, от около 100 мг до 1000 мг, от около 100 мг до 500 мг, от около 200 мг до 2500 мг, от около 200 мг до 2000 мг, от около 200 мг до 1600 мг, от около 200 мг до 1000 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1200 мг, около 1400 мг, около 1600 мг, около 1800 мг или около 2000 мг.

[0408] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор KDM, который представляет собой EPT-103182, в концентрации от 0,001 мкМ до 100 мМ, от около 0,01 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мМ, от около 1 мкМ до 100 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1 мМ.

[0409] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит EPT-103182 в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ или около 1 мМ.

[0410] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор KDM, который представляет собой EPT-103182, в разовой дозе от около 50 мг до 5000 мг, от около 50 мг до 4000 мг, от около 50 мг до 3000 мг, от около 50 мг до 2000 мг, от около 50 мг до 1000 мг, от около 50 мг до 500 мг, от около 100 мг до 2500 мг, от около 100 мг до 2000 мг, от около 100 мг до 1500 мг, от около 100 мг до 1000 мг, от около 100 мг до 500 мг, от около 150 мг до 2500 мг, от около 150 мг до 2000 мг, от около 150 мг до 1500 мг, от около 150 мг до 1250 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг,

около 1000 мг, около 1200 мг, около 1400 мг, около 1600 мг, около 1800 мг или около 2000 мг.

[0411] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит IBS008738, который присутствует в концентрации от около 0,01 мкМ до 1000 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 100 мМ, от около 100 мкМ до 100 мМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мМ до 10 мМ или от около 10 мМ до 100 мМ.

[0412] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит IBS008738 в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 11 мМ, 12 мМ, 13 мМ, 14 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или около 50 мМ.

[0413] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит активатор TAZ, который представляет собой IBS008738, в разовой дозе от около 10 мг до 5000 мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0414] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит активатор TAZ, который представляет собой TT-10, в концентрации от около 0,01 мкМ до 1000 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 100 мМ, от около 100 мкМ до 100 мМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мМ до 10 мМ или от около 10 мМ до 100 мМ.

[0415] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит TT-10 в концентрации около 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 11 мМ, 12 мМ, 13 мМ, 14 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ или около 50 мМ.

[0416] В некоторых вариантах осуществления дополнительный эпигенетический модулятор представляет собой активатор TAZ.

[0417] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит активатор TAZ, который представляет собой TT-10, в разовой дозе от около 10 мг до 5000

мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0418] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит активатор TAZ, который представляет собой TM-25659, в концентрации от около 0,01 мкМ до 1000 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 100 мМ, от около 100 мкМ до 100 мМ, от 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мМ до 10 мМ или от около 10 мМ до 100 мМ.

[0419] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит TM-25659 в концентрации около 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 11 мМ, 12 мМ, 13 мМ, 14 мМ, 15 мМ, 20 мМ, 25 мМ, 30 мМ, 35 мМ, 40 мМ, 45 мМ, 50 мМ, 55 мМ, 60 мМ, 65 мМ, 70 мМ, 75 мМ, 80 мМ, 85 мМ, 90 мМ, 95 мМ или 100 мМ.

[0420] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит активатор TAZ, который представляет собой TM-25659, в разовой дозе от около 10 мг до 5000 мг, от около 10 мг до 3000 мг, от около 10 мг до 1000 мг, от около 10 мг до 500 мг, от 20 мг до 5000 мг, от около 20 мг до 1000 мг, от около 20 мг до 500 мг, около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. AZD1080 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0421] В некоторых вариантах осуществления AZD1080 присутствует в концентрации 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0422] В некоторых вариантах осуществления AZD1080 присутствует в концентрации около 6,75 мМ, а VPA представляет собой вальпроат натрия в концентрации около 533 мМ.

В определенных таких вариантах осуществления AZD1080 присутствует в концентрации 3,14 мг/мл, а VPA присутствует в концентрации 88,6 мг/мл.

[0423] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0424] В некоторых вариантах осуществления LY2090314 присутствует в концентрации 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0425] В некоторых вариантах осуществления LY2090314 присутствует в концентрации около 6,75 мМ, а VPA представляет собой вальпроат натрия в концентрации около 533 мМ. В определенных таких вариантах осуществления LY2090314 присутствует в концентрации 3,14 мг/мл, а VPA присутствует в концентрации 88,6 мг/мл.

[0426] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. 3-Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0427] В некоторых вариантах осуществления 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0428] В некоторых вариантах осуществления 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 6,75 мМ, а VPA представляет собой вальпроат натрия в концентрации около 533 мМ. В определенных таких вариантах осуществления 3-имидазо[1,2-а]пиридин-

3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации 3,14 мг/мл, а VPA присутствует в концентрации 88,6 мг/мл.

[0429] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0430] В некоторых вариантах осуществления ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0431] В некоторых вариантах осуществления ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 6,75 мМ, а VPA представляет собой вальпроат натрия в концентрации около 533 мМ. В определенных таких вариантах осуществления ингибитор GSK3 XXII и VPA присутствуют в концентрации 88,6 мг/мл.

[0432] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0433] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0434] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 присутствует в концентрации около 6,75 мМ, а VPA представляет собой вальпроат натрия в концентрации около 533 мМ. В определенных таких вариантах осуществления CHIR99021 присутствует в концентрации 3,14 мг/мл, а VPA присутствует в концентрации 88,6 мг/мл.

[0435] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от

около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а AZ1090 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0436] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ, 20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ, а AZ1090 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0437] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0438] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ, 20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ.

[0439] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который представляет собой замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-

тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0440] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или около 10 мМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ.

[0441] В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ.

[0442] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ,

20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ.

[0443] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0444] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ, 20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0445] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а AZ1090 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0446] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ,

300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а AZ1090 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0447] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0448] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 30 мкМ.

[0449] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0450] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ,

300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ.

[0451] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ.

[0452] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ.

[0453] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0454] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ,

300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0455] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а AZ1090 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0456] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а AZ1090 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0457] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0458] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ.

[0459] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0460] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ.

[0461] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ.

[0462] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ.

[0463] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0464] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0465] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой фенелзина сульфат, и ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080. Фенелзина сульфат присутствует в концентрации от около 0,1 мМ до 100000 мМ, от 0,01 мМ до 10000 мМ, от около 0,1 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а AZ1090 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0466] В некоторых вариантах осуществления фенелзина сульфат присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а AZ1090 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0467] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой фенелзина сульфат, и ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314. Фенелзина сульфат присутствует в концентрации

от около 0,1 мМ до 100000 мМ, от 0,01 мМ до 10000 мМ, от около 0,1 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0468] В некоторых вариантах осуществления фенелзина сульфат присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ.

[0469] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой фенелзина сульфат, и ингибитор GSK3, который представляет собой замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион. Фенелзина сульфат присутствует в концентрации от около 0,1 мМ до 100000 мМ, от 0,01 мМ до 10000 мМ, от около 0,1 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ.

[0470] В некоторых вариантах осуществления фенелзина сульфат присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ.

[0471] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой фенелзина сульфат, и ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII. Фенелзина сульфат присутствует в концентрации от около 0,1 мМ до 100000 мМ, от 0,01 мМ до 10000 мМ, от около 0,1 мМ до

1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ.

[0472] В некоторых вариантах осуществления фенелзина сульфат присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ.

[0473] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой фенелзина сульфат, и ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021. Фенелзина сульфат присутствует в концентрации от около 0,1 мМ до 100000 мМ, от 0,01 мМ до 10000 мМ, от около 0,1 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ.

[0474] В некоторых вариантах осуществления фенелзина сульфат присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ.

[0475] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а AZ1090 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от

около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0476] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ, 20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ, а AZ1090 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0477] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0478] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ, 20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0479] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который

представляет собой замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0480] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ, 20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ, а замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0481] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0482] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8

мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ, 20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0483] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-2879552, и ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-2879552 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 1000 мМ, от около 0,01 мкМ до 100000 мкМ, от около 0,1 мкМ до 10000 мкМ, от около 1 мкМ до 1000 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0484] В некоторых вариантах осуществления GSK-2879552 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 600 мкМ, 700 мкМ, 800 мкМ, 900 мкМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ, 20 мМ, 25 мМ или около 30 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0485] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а AZD1080 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000

мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0486] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а AZD1080 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0487] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0488] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0489] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до

10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0490] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0491] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0492] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0493] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021, и ингибитор HDAC, который представляет собой

VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0494] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0495] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а AZD1080 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0496] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а AZD1080 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0497] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который

представляет собой LY2090314, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0498] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0499] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а А3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0500] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-

ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0501] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0502] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0503] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от

около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0504] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0505] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а AZD1080 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0506] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а AZD1080 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0507] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ

до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0508] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0509] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0510] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0511] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001

мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0512] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0513] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой транилципромин, и ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. Транилципромин присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0514] В некоторых вариантах осуществления транилципромин присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ, 10 мМ, 12 мМ, 14 мМ, 16 мМ, 18 мМ или 20 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0515] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой AZD1080, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-

LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а AZD1080 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0516] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а AZD1080 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0517] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой LY2090314, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а LY2090314 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0518] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а LY2090314 присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ или 40 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0519] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который

представляет собой 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а А3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ или от около 1 мМ до 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0520] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион присутствует в концентрации около 1 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 250 мкМ или 500 мкМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0521] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой ингибитор GSK3 XXII, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации от около 0,1 мкМ до 1000 мМ, от около 1 мкМ до 100 мМ, от около 10 мкМ до 10 мМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ, от около 100 мкМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ или от около 100 мМ до 1000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0522] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ,

1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а ингибитор GSK3 XXII присутствует в концентрации около 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ или 1,0 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0523] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит ингибитор LSD1-, который представляет собой GSK-LSD1, и ингибитор GSK3, который представляет собой CHIR99021, и ингибитор HDAC, который представляет собой VPA. GSK-LSD1 присутствует в концентрации от около 0,001 мкМ до 10 мМ, от около 0,01 мкМ до 1 мМ, от около 0,1 мкМ до 100 мкМ, от около 0,001 мкМ до 0,01 мкМ, от около 0,01 мкМ до 0,1 мкМ, от около 0,1 мкМ до 1 мкМ, от около 1 мкМ до 10 мкМ, от около 10 мкМ до 100 мкМ или от около 100 мкМ до 1000 мкМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации от около 0,001 мМ до 10000 мМ, от около 0,01 мМ до 1000 мМ, от около 0,1 мМ до 100 мМ, от около 0,001 мМ до 0,01 мМ, от около 0,01 мМ до 0,1 мМ, от около 0,1 мМ до 1 мМ, от около 1 мМ до 10 мМ, от около 10 мМ до 100 мМ, от около 100 мМ до 1000 мМ или от около 1000 мМ до 10000 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0524] В некоторых вариантах осуществления GSK-LSD1 присутствует в концентрации около 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,3 мкМ, 0,4 мкМ, 0,5 мкМ, 0,6 мкМ, 0,7 мкМ, 0,8 мкМ, 0,9 мкМ, 1,0 мкМ, 2,0 мкМ, 3,0 мкМ, 4,0 мкМ, 5,0 мкМ, 6,0 мкМ, 7,0 мкМ, 8,0 мкМ, 9,0 мкМ, 10 мкМ, 20 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, 500 мкМ, 1 мМ, 5 мМ, 10 мМ или 50 мМ, а CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0525] В некоторых вариантах осуществления, как отмечалось выше, композиция пригодна для введения во внутреннее и/или среднее ухо, например, путем местного введения через мембрану окна улитки, или интратимпанальным путем, или транстимпанальным путем, например, в улитковую ткань. Альтернативно, как отмечалось выше, композиция пригодна для системного введения, например, перорально или парентерально.

[0526] При местном введении, например, во внутреннее и/или среднее ухо соединения вводят в разовой дозе от около 25 мкл до 500 мкл или от около 50 мкл до 200 мкл.

[0527] Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм,

которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

[0528] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель» включает в себя, без ограничения, любой адъювант, носитель, наполнитель, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/пигмент, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель, поверхностно-активное вещество или эмульгатор, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США как приемлемый для использования для людей или домашних животных. Типичные фармацевтически приемлемые носители включают в себя, помимо прочего, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; трагакант; солод; желатин; тальк; масло какао, воски, животные и растительные жиры, парафины, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, оксид цинка; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и любые другие совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[0529] Определенные композиции содержат по меньшей мере одну биосовместимую матрицу. Термин «биосовместимая матрица» в контексте настоящего документа представляет собой полимерный носитель, приемлемый для введения людям для высвобождения терапевтических агентов. В некоторых случаях биосовместимая матрица может представлять собой биосовместимый гель, пену, волокно, пленку или маты. В некоторых вариантах осуществления биосовместимая матрица получена из шелка.

[0530] В некоторых вариантах осуществления биосовместимая матрица содержит гиалуроновую кислоту, гиалуронаты, лецитиновые гели, плюроники, поли(этиленгликоль), полимеры, полоксамеры, хитозаны, ксилоглюканы, коллагены, фибрины, полиэфиры, поли(лактиды), поли(гликолид), поли(молочно-гликолевую кислоту) (ПМГК), изобутират

ацетата сахарозы, моноолеат глицерина, полиангидриды, поликапролактон, сахарозу, моноолеат глицерина или их комбинацию.

[0531] Иллюстративные полимеры, пригодные для составления биологически активных композиций по настоящему изобретению, включают в себя, помимо прочего, полиамиды, поликарбонаты, полиалкилены (полиэтиленгликоль (ПЭГ)), полимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, поливиниловые полимеры, полигликолиды, полисилоксаны, полиуретаны и их сополимеры, целлюлозы, полипропилен, полиэтилены, полистирол, полимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, полиангидриды, сложные поли(орто)эфиры, поли(масляную кислоту), поли(валериановую кислоту), поли(лактид-со-капролактон), полисахариды, белки, полигиалуроновые кислоты, полицианоакрилаты и их комбинации, смеси или сополимеры.

[0532] В некоторых вариантах осуществления полимер присутствует в концентрации от около 5% масс. до около 25% масс. относительно композиции, или около 5% масс., 6% масс., 7% масс., 8% масс., 9% масс., 10% масс., 11% масс., 12% масс., 13% масс., 14% масс., 15% масс., 16% масс., 17% масс., 18% масс., 19% масс., 20% масс., 21% масс., 22% масс., 23% масс., 24% масс. или 25% масс. относительно композиции. В определенных вариантах осуществления полимер присутствует в концентрации от около 10% масс. до около 23% масс. относительно композиции. В некоторых вариантах осуществления полимер присутствует в концентрации от около 15% масс. до около 20% масс. относительно композиции. В конкретных вариантах осуществления полимер присутствует в концентрации приблизительно 17% масс. относительно композиции.

[0533] В одном варианте осуществления биологически активная композиция по настоящему изобретению составлена в триблок-сополимере типа ABA или типа BAB или в их смеси, причем A-блоки являются относительно гидрофобными и содержат биоразлагаемые полиэфиры или поли(ортоэфиры), а B-блоки являются относительно гидрофильными и содержат полиэтиленгликоль (ПЭГ). Биоразлагаемый гидрофобный A-полимерный блок содержит полиэфир или поли(ортоэфир), в котором полиэфир синтезирован из мономеров, выбранных из группы, состоящей из D,L-лактида, D-лактида, L-лактида, D,L-молочной кислоты, D-молочной кислоты, L-молочной кислоты, гликолида, гликолевой кислоты, ε-капролактона, ε-гидроксикапроновой кислоты, γ-бутиролактона, γ-гидроксимасляной кислоты, δ-валеролактона, δ-гидроксивалериановой кислоты, гидроксимасляных кислот, яблочной кислоты и их сополимеров.

[0534] В некоторых вариантах осуществления сополимер присутствует в концентрации от около 5% масс. до около 25% масс. относительно композиции, или около 5% масс., 6% масс., 7% масс., 8% масс., 9% масс., 10% масс., 11% масс., 12% масс., 13% масс., 14% масс.,

15% масс., 16% масс., 17% масс., 18% масс., 19% масс., 20% масс., 21% масс., 22% масс., 23% масс., 24% масс. или 25% масс. относительно композиции. В определенных вариантах осуществления сополимер присутствует в концентрации от около 10% масс. до около 23% масс. относительно композиции. В некоторых вариантах осуществления сополимер присутствует в концентрации от около 15% масс. до около 20% масс. относительно композиции. В конкретных вариантах осуществления сополимер присутствует в концентрации приблизительно 17% масс. относительно композиции.

[0535] Определенные композиции содержат по меньшей мере один полоксамер. Полоксамеры представляют собой триблок-сополимеры, образованные (т.е. гидрофильные поли(оксиэтиленовые) блоки и гидрофобные поли(оксипропиленовые) блоки), имеющие форму триблока поли(оксиэтилен)-поли(оксипропилен)-поли(оксиэтилен). Полоксамеры представляют собой один класс поверхностно-активных веществ на основе блок-сополимеров, имеющих гидрофобный пропиленоксидный блок и гидрофильный этиленоксидный блок. Полоксамеры являются коммерчески доступными (например, полиолы Pluronic® доступны от BASF Corporation). Альтернативно, полоксамеры могут быть синтезированы с помощью известных методик.

[0536] Иллюстративные полоксамеры включают в себя полоксамер 124, полоксамер 188, полоксамер 237, полоксамер 338 и полоксамер 407. В некоторых вариантах осуществления полоксамер содержит смесь двух или более из полоксамера 124, полоксамера 188, полоксамера 237, полоксамера 338 и полоксамера 407. В некоторых вариантах осуществления смесь двух или более полоксамеров содержит полоксамер 407 и полоксамер 124. В определенных вариантах осуществления полоксамер содержит по меньшей мере один из полоксамера 188 и полоксамера 407 или их смесь. В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой полоксамер 407.

[0537] В некоторых вариантах осуществления полоксамер присутствует в концентрации от около 5% масс. до около 25% масс. относительно композиции, или около 5% масс., 6% масс., 7% масс., 8% масс., 9% масс., 10% масс., 11% масс., 12% масс., 13% масс., 14% масс., 15% масс., 16% масс., 17% масс., 18% масс., 19% масс., 20% масс., 21% масс., 22% масс., 23% масс., 24% масс. или 25% масс. относительно композиции. В определенных вариантах осуществления полоксамер присутствует в концентрации от около 10% масс. до около 23% масс. относительно композиции. В некоторых вариантах осуществления полоксамер присутствует в концентрации от около 15% масс. до около 20% масс. относительно композиции. В конкретных вариантах осуществления полоксамер присутствует в концентрации приблизительно 17% масс. относительно композиции.

[0538] В некоторых вариантах осуществления в композициях также могут присутствовать увлажняющие агенты, эмульгаторы и смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, антиадгезивные агенты, покрытия, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[0539] Определенные композиции содержат по меньшей мере один антиоксидант. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают в себя: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и тому подобное; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и тому подобное; и (3) металлохелатирующие агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и тому подобное.

[0540] В конкретных вариантах осуществления вязкость композиции приблизительно при температуре тела существенно отличается (например, меньше, больше), чем вязкость композиции при комнатной температуре.

[0541] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит буфер. Например, в определенных случаях буфер представляет собой физиологический раствор или фосфатно-солевой буфер (ФСБ).

[0542] В некоторых вариантах осуществления композиция имеет физиологический или близкий к физиологическому pH. Например, в некоторых вариантах осуществления композиция имеет pH от около 6 до около 8, включая все целые числа, десятичные дроби и диапазоны между указанными значениями, например, от около 6 до около 6,5, до около 7, до около 7,5, до около 8. В конкретных вариантах осуществления композиция имеет pH около 7,4 (± 0,2).

[0543] В некоторых аспектах в настоящем изобретении фармацевтические композиции являются лиофилизированными. Содержащие один или более агентов, описанных в настоящем документе, и желирующий агент.

[0544] В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция имеет форму лиофилизированной лепешки.

[0545] В некоторых вариантах осуществления лиофилизированная фармацевтическая композиция имеет большую стабильность при воздействии кислорода и/или света по сравнению с сопоставимой фармацевтической композицией, содержащей один или более растворителей.

[0546] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен восстановленный раствор лиофилизированных фармацевтических композиций.

[0547] В контексте настоящего документа термин «желирующий агент» относится к агенту, способному придавать гелеподобные или загущающие свойства фармацевтической композиции или восстановленному раствору по настоящему изобретению после воздействия условий гелеобразования (например, конкретных температуры или температурного диапазона, наличия ионов, значения или диапазона pH или концентрации желирующего агента, которая вызывает изменение или переход от низкой вязкости до высокой вязкости или наоборот). В некоторых вариантах осуществления условием гелеобразования является конкретная температура (например, около 26 °C, около 27 °C, около 28 °C, около 29 °C, около 30 °C, около 31 °C, около 32 °C, около 33 °C, около 34 °C, около 35 °C, около 36 °C, около 37 °C, около 38 °C, около 39 °C или около 40 °C). В некоторых вариантах осуществления условием гелеобразования является конкретный температурный диапазон (например, около 26 °C или выше, около 27 °C или выше, около 28 °C или выше, около 29 °C или выше, около 30 °C или выше, около 31 °C или выше, около 32 °C или выше, около 33 °C или выше, около 34 °C или выше, около 35 °C или выше, около 36 °C или выше, около 37 °C или выше, около 38 °C или выше, около 39 °C или выше или около 40 °C или выше). В некоторых вариантах осуществления желирующий агент обеспечивает вязкость от около 1000 до 10000000 сантипуаз, от около 5000 до 5000000 сантипуаз или от около 100000 до 4000000 сантипуаз фармацевтической композиции или восстановленному раствору по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления желирующий агент обеспечивает вязкость от около 50000 до 2000000 сантипуаз фармацевтической композиции или восстановленному раствору по настоящему изобретению.

[0548] В некоторых вариантах осуществления перед гелеобразованием (например, при температуре окружающей среды (например, от около 20 °C до около 26 °C)) желирующий агент обеспечивает вязкость менее чем около 100000 сантипуаз, менее чем около 50000 сантипуаз, 20000 сантипуаз, менее чем около 10000 сантипуаз, менее чем около 8000 сантипуаз, менее чем около 7000 сантипуаз, менее чем около 6000 сантипуаз, менее чем около 5000 сантипуаз, менее чем около 4000 сантипуаз, менее чем около 3000 сантипуаз, менее чем около 2000 сантипуаз или менее чем около 1000 сантипуаз фармацевтической композиции или восстановленному раствору по настоящему изобретению.

[0549] В некоторых вариантах осуществления после гелеобразования (например, при температуре человеческого тела (например, от около 35 °C до около 39 °C, от около 36 °C до около 38 °C или около 37 °C)) желирующий агент обеспечивает вязкость более чем около

1000 сантипуаз, более чем около 5000 сантипуаз, более чем около 10000 сантипуаз, более чем около 20000 сантипуаз, более чем около 50000 сантипуаз, более чем около 60000 сантипуаз, более чем около 70000 сантипуаз, более чем около 80000 сантипуаз, более чем около 90000 сантипуаз или более чем около 100000 сантипуаз.

[0550] В некоторых вариантах осуществления после гелеобразования (например, при температуре человеческого тела (например, от около 36 °C до около 39 °C или около 37 °C)) вязкость фармацевтической композиции или восстановленного раствора по настоящему изобретению, измеренная в сантипуазах, в около 2 раза или более, около 5 раз или более, около 10 раз или более, около 20 раз или более, около 50 раз или более, около 60 раз или более, около 7 раз или более, около 80 раз или более, около 90 раз или более, около 100 раз или более превышает вязкость фармацевтической композиции или восстановленного раствора до гелеобразования (например, при температуре окружающей среды (например, около 25 °C)).

[0551] Следует понимать, что условия гелеобразования (например, температура гелеобразования) фармацевтической композиции или восстановленного раствора по настоящему изобретению можно измерять с помощью ряда известных в данной области техники методик. В некоторых вариантах осуществления температуру гелеобразования определяют, используя коммерчески доступный вискозиметр, имеющий геометрию с параллельными пластинами (например, с расстоянием между пластинами в диапазоне от 0,5 мм до 1,0 мм). В некоторых вариантах осуществления анализ проводят в непрерывном температурном диапазоне (например, от 15 °C до 40 °C) при постоянной скорости (например, от 2 до 3 °C/мин) и частоте деформации от 0,74 Гц до 1 Гц. Температуру гелеобразования определяют как температуру, при которой модуль накопления при сдвиге (G') и модуль механических потерь при сдвиге (G'') равны.

[0552] В некоторых вариантах осуществления желирующий агент содержит аравийскую камедь, альгиновую кислоту, бентонит, поли(акриловую кислоту) (карбомер), карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, желатин, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, алюмосиликат магния (вигум), метилцеллюлозу, полоксамер, натриевую соль гиалуроновой кислоты, натриевую соль полимолочной-гликолевой кислоты, хитозан, поливиниловый спирт, альгинат натрия, трагакант, ксантановую камедь или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления желирующий агент содержит полоксамер.

[0553] В некоторых вариантах осуществления желирующий агент представляет собой термообратимый желирующий агент.

[0554] В контексте настоящего документа термин «термообратимый» относится к способности быть обратимым при применении температуры. Выражение «термообратимый желирующий агент» относится к агенту, способному обратимо придавать гелеподобные или загущающие свойства фармацевтической композиции или восстановленному раствору по настоящему изобретению после применения температуры.

[0555] В некоторых вариантах осуществления термообратимый желирующий агент содержит полоксамер.

[0556] Следует понимать, что желирующий агент (например, термообратимый желирующий агент) также может являться объемообразующим агентом фармацевтической композиции или восстановленного раствора по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления полоксамер (например, полоксамер 407) представляет собой желирующий агент и/или объемообразующий агент фармацевтической композиции или восстановленного раствора по настоящему изобретению. Полоксамеры представляют собой общий класс коммерчески доступных и фармацевтически приемлемых триблок-сополимеров полиэтиленоксида – полипропиленоксида – полиэтиленоксида, которые демонстрируют относительно низкую вязкость при низких температурах (например, комнатной температуре или ниже), но намного большие значения вязкости при повышенных температурах (например, температурах тела, равных приблизительно 37 ºC), за счет чего композиции, содержащие такие термообратимые желирующие агенты, эффективно затвердевают на месте. Другие термообратимые желирующие агенты, такие как полимеры полиэтиленоксида – полимолочной кислоты – полиэтиленоксида, также являются подходящими в различных вариантах осуществления.

[0557] В некоторых вариантах осуществления полоксамер (например, полоксамер 407) представляет собой желирующий агент и объемообразующий агент фармацевтической композиции или восстановленного раствора по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления наличие полоксамера (например, полоксамера 407) в фармацевтической композиции (например, лиофилизированной фармацевтической композиции) уменьшает необходимость в любом другом вспомогательном веществе (например, дополнительном объемообразующем агенте). Такое уменьшение может обеспечить одно или более преимуществ фармацевтической композиции (например, повышенную стабильность и/или сниженное время восстановления).

[0558] В некоторых вариантах осуществления полоксамер выбран из группы, состоящей из полоксамера 101, полоксамера 105, полоксамера 108, полоксамера 122, полоксамера 123, полоксамера 124, полоксамера 181, полоксамера 182, полоксамера 183, полоксамера 184, полоксамера 185, полоксамера 188, полоксамера 212, полоксамера 215,

полоксамера 217, полоксамера 231, полоксамера 234, полоксамера 235, полоксамера 237, полоксамера 238, полоксамера 282, полоксамера 284, полоксамера 288, полоксамера 331, полоксамера 333, полоксамера 334, полоксамера 335, полоксамера 338, полоксамера 401, полоксамера 402, полоксамера 403 и полоксамера 407.

[0559] В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой полоксамер 188 или полоксамер 407.

[0560] В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой полоксамер 407.

[0561] В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой очищенный полоксамер (например, полоксамер 407).

[0562] В некоторых вариантах осуществления очищенный полоксамер (например, очищенный полоксамер 407) имеет среднюю молекулярную массу около 9 кДа или более, около 9,2 кДа или более, около 9,4 кДа или более, около 9,6 кДа или более, около 9,8 кДа или более, около 10 кДа или более, около 10,2 кДа или более, около 10,4 кДа или более, около 10,6 кДа или более, около 10,8 кДа или более, около 11 кДа или более, около 11,2 кДа или более, около 11,4 кДа или более, около 11,6 кДа или более, около 11,8 кДа или более, около 12 кДа или более или около 12,1 кДа или более.

[0563] В некоторых вариантах осуществления очищенный полоксамер (например очищенный полоксамер 407) имеет сниженный уровень полимерных цепей с молекулярной массой ниже 9 кДа по сравнению с неочищенным полоксамером (например, неочищенным полоксамером 407).

[0564] В некоторых вариантах осуществления очищенный полоксамер (например очищенный полоксамер 407) имеет около 99 % или менее, около 98 % или менее, около 95 % или менее, около 90 % или менее, около 80 % или менее, около 70 % или менее, около 60 % или менее, около 50 % или менее, около 40 % или менее, около 30 % или менее, около 20 % или менее или около 10 % или менее полимерных цепей с молекулярной массой ниже 9 кДа по сравнению с неочищенным полоксамером (например, неочищенным полоксамером 407).

[0565] В некоторых вариантах осуществления очищенный полоксамер (например очищенный полоксамер 407) получают посредством жидкость-жидкостной экстракции или эксклюзионной хроматографии.

[0566] В некоторых вариантах осуществления около 10 % или более, около 20 % или более, около 30 % или более, около 40 % или более, около 50 % или более, около 60 % или более, около 70 % или более, около 80 % или более, около 90 % или более, около 95 % или более, около 98 % или более или около 99 % или более одной или более примесей, имеющих

молекулярную массу ниже 9 кДа, удаляют из полоксамера (например, полоксамера 407) во время очистки.

[0567] В некоторых вариантах осуществления около 10 % или более, около 20 % или более, около 30 % или более, около 40 % или более, около 50 % или более, около 60 % или более, около 70 % или более, около 80 % или более, около 90 % или более, около 95 % или более, около 98 % или более или около 99 % или более одного или более диблок-сополимеров (например, ПЭО-ППО), одинарных блок-полимеров (например, ПЭО) и/или альдегидов удаляют из полоксамера (например, полоксамера 407) во время очистки.

[0568] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, лиофилизированная фармацевтическая композиция или восстановленный раствор по настоящему изобретению содержат буферный агент. Буфер регулирует pH восстановленного раствора в диапазоне от около 4 до около 13, от около 5 до около 12, от около 6 до около 11, от около 6,5 до около 10,5 или от около 7 до около 10.

[0569] Примеры буферных агентов включают в себя, но не ограничиваются этим, цитратные буферные агенты, ацетатные буферные агенты, фосфатные буферные агенты, хлорид аммония, карбонат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция, глубионат кальция, глюцептат кальция, глюконат кальция, d-глюконовую кислоту, глицерофосфат кальция, лактат кальция, лактобионат кальция, пропановую кислоту, левулинат кальция, пентановую кислоту, двухосновный фосфат кальция, фосфорную кислоту, трехосновный фосфат кальция, гидроксид-фосфат кальция, ацетат калия, хлорид калия, глюконат калия, смеси калия, двухосновный фосфат калия, одноосновный фосфат калия, смеси фосфата калия, ацетат натрия, бикарбонат натрия, хлорид натрия, цитрат натрия, лактат натрия, двухосновный фосфат натрия, одноосновный фосфат натрия, смеси фосфата натрия, трометамин, амино-сульфонатные буферы (например, ГЭПЭС), гидроксид магния, гидроксид алюминия, альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт и/или их комбинации. Смазывающие агенты могут быть выбраны из неограничивающей группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, двуокиси кремния, талька, солода, бегената глицерина, гидрогенизированных растительных масел, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, лейцина, лаурилсульфата магния, лаурилсульфата натрия и их комбинаций.

[0570] В некоторых вариантах осуществления буферный агент включает в себя фосфатно-солевой буфер, ТРИС, трис-ацетат, трис HCl-65, цитрат натрия, гистидин, аргинин, фосфат натрия, трис-основание 65, гидроксиэтиловый крахмал или любую их комбинацию.

[0571] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, лиофилизированная фармацевтическая композиция или восстановленный раствор по настоящему изобретению содержат объемообразующий агент.

[0572] В некоторых вариантах осуществления объемообразующий агент включает в себя полоксамер (например, полоксамер 407), маннит, сахарозу, мальтозу, трегалозу, декстрозу, сорбит, глюкозу, раффинозу, глицин, гистидин, поливинилпирролидон (например, поливинилпирролидон K12 или поливинилпирролидон K17), лактозу или их комбинацию.

[0573] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, лиофилизированная фармацевтическая композиция или восстановленный раствор по настоящему изобретению содержат стабилизирующий агент.

[0574] В некоторых вариантах осуществления стабилизирующий агент содержит криопротектор. В некоторых вариантах осуществления криопротектор представляет собой полиол (например, диол или триол, такой как пропиленгликоль (т. е. 1,2-пропандиол), 1,3-пропандиол, глицерин, (+/-)-2-метил-2,4-пентандиол, 1,6-гександиол, 1,2-бутандиол, 2,3-бутандиол, этиленгликоль или диэтиленгликоль), не обладающий поверхностной активностью сульфобетаин (например, NDSB-201 (3-(1-пиридино)-1-пропансульфонат), осмолит (например, L-пролин или триметиламина N-оксид дигидрат), полимер (например, полиэтиленгликоль 200 (ПЭГ 200), ПЭГ 400, ПЭГ 600, ПЭГ 1000, ПЭГ 3350, ПЭГ 4000, ПЭГ 8000, ПЭГ 10000, ПЭГ 20000, полиэтиленгликолевый монометиловый эфир 550 (мПЭГ 550), мПЭГ 600, мПЭГ 2000, мПЭГ 3350, мПЭГ 4000, мПЭГ 5000, поливинилпирролидон (например, поливинилпирролидон K 15), пентаэритритовый пропоксилат или полипропиленгликоль P 400), органический растворитель (например, диметилсульфоксид (ДМСО) или этанол), сахар (например, D-(+)-сахарозу, D-сорбит, трегалозу, D-(+)-мальтозы моногидрат, мезо-эритрит, ксилит, мио-инозит, D-(+)-раффинозы пентагидрат, D-(+)-трегалозы дигидрат или D-(+)-глюкозы моногидрат) или соль (например, ацетат лития, хлорид лития, формиат лития, нитрат лития, сульфат лития, ацетат магния, хлорид натрия, формиат натрия, малонат натрия, нитрат натрия, сульфат натрия или любой их гидрат) или любую их комбинацию.

[0575] В некоторых вариантах осуществления стабилизирующий агент содержит соль. В некоторых вариантах осуществления соль выбрана из группы, состоящей из солей лития (например, ацетат лития, хлорид лития, формиат лития, нитрат лития, сульфат лития или любой их гидрат), солей магния (например, ацетат магния или его гидрат) и солей натрия (например, хлорид натрия, формиат натрия, малонат натрия, нитрат натрия, сульфат натрия

или любой их гидрат). В другом примере состав содержит одну или более натриевых солей. В другом примере состав содержит хлорид натрия.

[0576] В некоторых вариантах осуществления стабилизирующий агент содержит поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество включает в себя одно или более анионных поверхностно-активных веществ (например, 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновую кислоту, лаурилсульфат аммония, перфторнонаноат аммония, докузат, двунатриевый кокоамфодиацетат, этерифицированный лаурилсульфат магния, перфторбутансульфоновую кислоту, перфторнонановую кислоту, перфтороктансульфоновую кислоту, перфтороктановую кислоту, лаурилсульфат калия, алкилсульфат натрия, додецилсульфат натрия, додецилбензолсульфонат натрия, лаурат натрия, этерифицированный лаурилсульфат натрия, лаурилсаркозинат натрия, миретсульфат натрия, нонаноилоксибензолсульфонат натрия, паретсульфат натрия, стеарат натрия или сульфолипид), одно или более катионных поверхностно-активных веществ (например, бегентримония хлорид, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензододециния бромид, бронидокс, карбетопендециния бромид, цеталкония хлорид, цетримония бромид, цетримония хлорид, цетилпиридиния хлорид, дидецилдиметиламмония хлорид, диметилдиоктадециламмония бромид, диметилдиоктадециламмония хлорид, домифена бромид, лаурил метил глюцит-10 гидроксипропилдимония хлорид, октенидин дигидрохлорид, олафур, n-олеил-1,3-пропандиамин, пахутоксин, стеарилалкония хлорид, тетраметиламмония гидроксид или тонзония бромид), одно или более цвиттерионных поверхностно-активных веществ (например, кокамидопропилбетаин, кокамидопропилгидроксисултаин, дипальмитоилфосфатидилхолин, яичный лецитин, гидроксисултаин, лецитин, миристаминоксид, пептитергенты или лауроамфоацетат натрия) и/или одно или более неионных поверхностно-активных веществ (например, алкилполигликозид, цетомакрогол 1000, цетостеариловый спирт, цетиловый спирт, кокамид ДЭА, кокамид МЭА, децилглюкозид, децил-полиглюкозу, моностеарат глицерина, игепал ca-630, изоцетет-20, лаурилглюкозид, мальтозиды, монолаурин, микосубтилин, этоксилат с узким диапазоном, нонидет p-40, ноноксинол-9, ноноксинолы, np-40, октаэтиленгликоль монодециловый эфир, n-октил бета-d-тиоглюкопиранозид, октилглюкозид, олеиловый спирт, ПЭГ-10 глицериды подсолнечника, пентаэтиленгликоль монододециловый эфир, полидоканол, α-токоферол полиэтиленгликоль сукцинат (TPGS), полоксамер (например, полоксамер 407), полиэтоксилированный таловый амин, полиглицериновый полирицинолеат, полисорбат (например, полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60 или полисорбат 80), сорбитан,

сорбитанмонолаурат, сорбитанмоностеарат, сорбитантристеарат, стеариловый спирт, сурфактин, Triton® x-100).

[0577] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, лиофилизированная фармацевтическая композиция или восстановленный раствор по настоящему изобретению содержат агент для регуляции тоничности.

[0578] В некоторых вариантах осуществления агент для регуляции тоничности включает в себя NaCl, декстрозу, декстран, Ficoll®, желатин, маннит, сахарозу, глицин, глицерин или любую их комбинацию.

[0579] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция или восстановленный раствор по настоящему изобретению содержат успокаивающий агент. В некоторых вариантах осуществления успокаивающий агент содержит лидокаин.

[0580] Помимо этих компонентов, фармацевтическая композиция, лиофилизированная фармацевтическая композиция или восстановленный раствор по настоящему изобретению содержат любое вещество, применяемое в фармацевтических композициях.

[0581] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, лиофилизированная фармацевтическая композиция или восстановленный раствор по настоящему изобретению содержат одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или вспомогательных ингредиентов, таких как, помимо прочего, один или более растворителей, дисперсионных сред, разбавителей, дисперсионных добавок, суспензионных добавок, гранулирующих добавок, разрыхлителей, наполнителей, глидантов, жидких носителей, связующих веществ, поверхностно-активных агентов, изотонических агентов, загустителей или эмульгаторов, буферных агентов, смазывающих агентов, масел, консервантов и других веществ. Также могут быть включены вспомогательные вещества, такие как воски, масла, красители, агенты для покрытия, вкусо-ароматические добавки и ароматизаторы. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества известны в данной области техники (см., например, Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro; Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006 и 22nd Edition 2012 (ISBN: 978-0-85711-062-6)).

[0582] Примеры разбавителей включают в себя, помимо прочего, карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат кальция, дикальцийфосфат, сульфат кальция, вторичный кислый фосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит, инозитол, хлорид натрия, сухой крахмал, кукурузный крахмал, порошковый сахар и/или их комбинации. Гранулирующие и диспергирующие агенты могут быть выбраны из неограничивающего списка, состоящего из картофельного крахмала, кукурузного крахмала, крахмала из тапиоки, натрия крахмалгликолята, глин,

альгиновой кислоты, гуаровой камеди, цитрусовой пульпы, агара, бентонита, целлюлозных и древесных продуктов, натуральной губки, катионообменных смол, карбоната кальция, силикатов, карбоната натрия, перекрестно-сшитого поли(винилпирролидона) (кросповидона), натрий карбоксиметилкрахмала (натрия крахмалгликолята), карбоксиметилцеллюлозы, перекрестно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (кроскармеллозы), метилцеллюлозы, прежелатинизированного крахмала (крахмала 1500), микрокристаллического крахмала, водонерастворимого крахмала, карбоксиметилцеллюлозы кальция, алюмосиликата магния (Вигум®), лаурилсульфата натрия, четвертичных соединений аммония и/или их комбинаций.

[0583] Поверхностно-активные агенты и/или эмульгаторы включают в себя, помимо прочего, природные эмульгаторы (например, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, трагакант, хондрукс, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, шерстяной жир, холестерин, воск и лецитин), коллоидные глины (например, бентонит [силикат алюминия] и Вигум® [алюмосиликат магния]), длинноцепочечные производные аминокислот, высокомолекулярные спирты (например, стеариловый спирт, цетиловый спирт, олеиловый спирт, триацетина моностеарат, этиленгликоля дистеарат, глицерилмоностеарат и пропиленгликоля моностеарат, поливиниловый спирт), карбомеры (например, карбокси-полиметилен, полиакриловую кислоту, полимер акриловой кислоты и карбоксивиниловый полимер), каррагенан, производные целлюлозы (например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, порошковую целлюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу), сложные эфиры сорбита и жирных кислот (например, полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат [Твин®20], полиоксиэтиленсорбитан [Твин® 60], полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат [Твин®80], сорбитанмонопальмитат [Спан®40], сорбитанмоностеарат [Спан®60], сорбитантристеарат [Спан®65], глицерилмоноолеат, сорбитанмоноолеат [Спан®80]), сложные эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтиленмоностеарат [MYRJ® 45], полиоксиэтиленовое гидрогенизированное касторовое масло, полиэтоксилированное касторовое масло, полиоксиметиленстеарат и Солютол®), сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот (например, Кремофор®), эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтиленлауриловый эфир [Бридж® 30]), поли(винилпирролидон), диэтиленгликольмонолаурат, триэтаноламинолеат, олеат натрия, олеат калия, этилолеат, олеиновую кислоту, этиллаурат, лаурилсульфат натрия, Плюроник®F 68, Полоксамер® 188, бромид цетримония, хлорид цетилпиридиния, хлорид бензалкония, докузат натрия и/или их комбинации.

[0584] Связующий агент может представлять собой крахмал (например, кукурузный крахмал или крахмальную пасту); желатин; сахара (например, сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, мелассу, лактозу, лактит, маннит); природные и синтетические камеди (например, аравийскую камедь, альгинат натрия, экстракт Ирландского мха, панварскую камедь, камедь гатти, слизь из шелухи исапола, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, ацетат целлюлозы, поли(винилпирролидон), алюмосиликат магния (Вигум®) и арабогалактан лиственницы); альгинаты; полиэтиленоксид; полиэтиленгликоль; неорганические соли кальция; кремниевую кислоту; полиметакрилаты; воски; воду; спирт; и их комбинации, или любой другой подходящий связующий агент.

[0585] Примеры консервантов включают в себя, помимо прочего, антиоксиданты, хелатирующие агенты, антимикробные консерванты, противогрибковые консерванты, спиртовые консерванты, кислотные консерванты и/или другие консерванты. Примеры антиоксидантов включают в себя, помимо прочего, альфа токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, метабисульфит натрия и/или сульфит натрия. Примеры хелатирующих агентов включают в себя этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), моногидрат лимонной кислоты, динатрийэдетат, дикалийэдетат, эдетовую кислоту, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, фосфорную кислоту, эдетат натрия, винную кислоту и/или тринатрийэдетат. Примеры противомикробных консервантов включают в себя, помимо прочего, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бензиловый спирт, бронопол, цетримид, цетилпиридинийхлорид, хлоргексидин, хлорбутанол, хлоркрезол, хлорксиленол, крезол, этиловый спирт, глицерин, гексетидин, имидмочевину, фенол, феноксиэтанол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути, пропиленгликоль и/или тимеросал. Примеры противогрибковых консервантов включают в себя, помимо прочего, бутилпарабен, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензойную кислоту, гидроксибензойную кислоту, бензоат калия, сорбат калия, бензоат натрия, пропионат натрия и/или сорбиновую кислоту. Примеры спиртовых консервантов включают в себя, помимо прочего, этанол, полиэтиленгликоль, бензиловый спирт, фенол, фенольные соединения, бисфенол, хлорбутанол, гидроксибензоат и/или фенилэтиловый спирт. Примеры кислотных консервантов включают в себя, помимо прочего, витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, уксусную кислоту, дегидроаскорбиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, сорбиновую кислоту и/или фитиновую кислоту. Другие

консерванты включают в себя, помимо прочего, токоферол, токоферола ацетат, детероксиммезилат, цетримид, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), лаурилэфирсульфат натрия (SLES), бисульфит натрия, метабисульфит натрия, сульфит калия, метабисульфит калия, Глидант плюс®, Фенонип®, метилпарабен, Гермалл® 115, Гермабен®II, Неолон™, Катон™ и/или Ойксил®.

[0586] Примеры масел включают в себя, помимо прочего, масла миндаля, косточек абрикоса, авокадо, бабассу, бергамота, семян черной смородины, бурачника, можжевельника, ромашки, канола, тмина, карнаубы, касторовое масло, корицы, какао-масло, кокоса, печени трески, кофе, кукурузы, семян хлопчатника, эму, эвкалипта, примулы вечерней, рыбий жир, льняного семени, гераниолы, тыквы, виноградных косточек, фундука, иссопа, изопропилмиристат, жожоба, плодов лакового дерева, лавандиновое, лаванды, лимона, лицеа кубеба, ореха макадамия, мальвы, косточек манго, семян пенника лугового, норки, мускатного ореха, оливы, апельсина, оранжевого австралийского ерша, пальмовое масло, пальмоядровое масло, косточек персика, арахисовое масло, мака, семян тыквы, рапсовое масло, рисовых отрубей, розмарина, сафлора, сандалового дерева, саскваны, чабера, облепихи, кунжута, масло ши, силикон, соевое масло, подсолнечника, чайного дерева, чертополоха, цубаки, ветивера, грецкого ореха и масло зародышей пшеницы, а также бутилстеарат, каприловый триглицерид, каприновый триглицерид, циклометикон, диэтилсебацинат, диметикон 360, симетикон, изопропилмиристат, минеральное масло, октилдодеканол, олеиловый спирт и/или силиконовое масло.

[0587] Соединения или композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены любым способом, подходящим для желаемого способа доставки, например, путем транстимпанальной инъекции, интратимпанальной инъекции, через абсорбирующие мембраны и катетеры, с помощью кохлеарных имплантатов и инъекционных депо. В некоторых случаях композиции или составы включают в себя один или более физиологически приемлемых компонентов, включая производные или пролекарства, сольваты, стереоизомеры, рацематы или их таутомеры с любыми физиологически приемлемыми носителями, разбавителями и/или вспомогательными веществами.

[0588] Как отмечалось выше, определенные композиции адаптированы для, а определенные способы используют введение в среднее ухо или внутреннее ухо, например, путем местного введения через мембрану окна улитки. Мембрана окна улитки представляет собой биологический барьер в пространство внутреннего уха и является основным препятствием для местного лечения нарушений слуха. Вводимое лекарственное средство должно преодолеть эту мембрану, чтобы попасть в пространство внутреннего уха.

Лекарственное средство можно оперативным путем (например, путем инъекции через барабанную перепонку) поместить местно в мембрану окна улитки, и затем оно сможет проникнуть сквозь мембрану окна улитки. Вещества, которые проникают в окно улитки, как правило, распределяются в перилимфе и, таким образом, достигают волосковых клеток и поддерживающих клеток.

[0589] Фармацевтические композиции или составы также могут содержать усилитель проникновения через мембрану, который способствует прохождению агентов, упомянутых в настоящем документе, через мембрану окна улитки. Соответственно, можно использовать составы в виде жидкости, геля или пены. Также можно применять активный ингредиент перорально или использовать комбинацию подходов для доставки.

[0590] Определенные композиции адаптированы для, а определенные способы используют введение в среднее ухо или внутреннее ухо, например, введение интратимпанальным или транстимпанальным путем. Интратимпанальная (ИТ) доставка лекарственных средств в ухо все чаще используется как в клинических, так и в исследовательских целях. В некоторых группах лекарственные средства применяли с замедленным высвобождением, используя микрокатетеры и абсорбирующие микромембраны, тогда как большинство использовали их в виде однократных или повторных ИТ инъекций (до 8 инъекций в течение периода не более 2 недель).

[0591] Считается, что интратимпанально вводимые лекарственные средства попадают в жидкости внутреннего уха, в основном проникая сквозь мембрану окна улитки. Подсчеты показывают, что основным фактором, контролирующим как количество лекарственного средства, попадающего в ухо, так и распределение лекарственного средства по всему уху, является длительность времени, в течение которого лекарственное средство остается в пространстве среднего уха. Однократное «разовое» применение или применение водных растворов с продолжительностью в несколько часов приводит к большим градиентам лекарственного средства для применяемого вещества по длине улитки и к быстро снижающейся концентрации в базальном повороте улитки, так как лекарственное средство впоследствии распределяется по всему уху.

[0592] Другие способы введения инъекций включают в себя применение осмотического насоса или комбинирование с имплантированным биоматериалом, а также путем инъекции или инфузии. Биоматериалы, которые могут способствовать контролю кинетики высвобождения и распределению лекарственного средства, включают в себя гидрогелевые материалы, разлагаемые материалы. Один класс материалов, который используется, включает в себя гелеобразующие материалы in situ. Все потенциальные материалы и методологии упомянуты в ссылках (Almeida H, Amaral MH, Lobao P, Lobo JM, Drug Discov

Today 2014;19:400-12; Wise AK, Gillespie LN, J Neural Eng 2012;9:065002; Surovtseva EV, Johnston AH, Zhang W, et al., Int J Pharmaceut 2012; 424:121-7; Roy S, Glueckert R, Johnston AH, et al., Nanomedicine 2012; 7:55-63; Rivera T, Sanz L, Camarero G, Varela-Nieto I,. Curr Drug Deliv 2012;9:231-42; Pararas EE, Borkholder DA, Borenstein JT, Adv Drug Deliv Rev 2012; 64:1650-60; Li ML, Lee LC, Cheng YR, et al., IEEE T Bio-Med Eng 2013; 60:2450-60; Lajud SA, Han Z, Chi FL, et al., J Control Release 2013;166:268-76; Kim DK, Park SN, Park KH, et al., Drug Deliv 2014; Engleder E, Honeder C, Klobasa J, Wirth M, Arnoldner C, Gabor F, Int J Pharmaceut 2014;471:297-302; Bohl A, Rohm HW, Ceschi P, et al., J Mater Sci Mater Med 2012;23:2151-62; Hoskison E, Daniel M, Al-Zahid S, Shakesheff KM, Bayston R, Birchall JP, Ther Deliv 2013;4:115-24; Staecker H, Rodgers B, Expert Opin Drug Deliv 2013;10:639-50; Pritz CO, Dudas J, Rask-Andersen H, Schrott-Fischer A, Glueckert R, Nanomedicine 2013;8:1155-72), которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Другие материалы включают в себя коллаген или другие натуральные материалы, включая фибрин, желатин и бесклеточные ткани. Гелевая пена также может быть пригодной.

[0593] Доставка также может быть усилена посредством альтернативных средств, включая, помимо прочего, агенты, добавляемые в доставляемую композицию, такие как усилители проникновения, или может осуществляться с помощью устройств посредством ультразвука, электропорации или высокоскоростной струи.

[0594] Способы, описанные в настоящем документе, также могут использоваться для типов клеток внутреннего уха, которые могут быть получены с помощью различных способов, известных специалистам в данной области техники, включая типы клеток, описанные в заявке согласно PCT № WO2012103012 A1.

[0595] В отношении лечения человека количество конкретного агента(-ов), которое вводится, может зависеть от множества факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного используемого агента(-ов); возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного используемого агента(-ов); продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым агентом(-ами); решение лечащего врача и подобные факторы, известные в медицине.

[0596] Агенты, описанные в настоящем документе, могут вводиться в терапевтически эффективном количестве субъекту, нуждающемуся в лечении. Введение композиций, описанных в настоящем документе, может осуществляться любым подходящим путем введения, например, интратимпанальным путем. Другие пути включают в себя пероральный прием или, альтернативно, парентеральное введение, например, внутривенно,

внутриартериально, внутрибрюшинно, интратекально, внутрижелудочково, интрауретрально, интрастернально, внутрь черепа, внутримышечно, интраназально, подкожно, подъязычно, трансдермально или путем ингаляции или инсуффляции, или местно путем ушной инстилляции для абсорбции через кожу слухового канала и мембраны барабанной перепонки. Такое введение может осуществляться в виде однократной или многократной пероральной дозы, определенного количества ушных капель или болюсной инъекции, нескольких инъекций или в виде кратковременной или продолжительной инфузии. Имплантируемые устройства (например, имплантируемые инфузионные насосы) также можно использовать для периодической парентеральной доставки в течение определенного времени эквивалентных или различных доз конкретного состава. Для такого парентерального введения соединения могут быть составлены в виде стерильного раствора в воде или другом подходящем растворителе или смеси растворителей. Раствор может содержать другие вещества, такие как соли, сахара (в частности глюкоза или маннит) для придания раствору изотоничности с кровью, буферные агенты, такие как уксусная, лимонная и/или фосфорная кислота, а также их натриевые соли, и консерванты.

[0597] Композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить несколькими способами, достаточными для доставки композиции во внутреннее ухо. Доставка композиции во внутреннее ухо включает в себя введение композиции в среднее ухо, так что композиция может диффундировать через окно улитки во внутреннее ухо. Она также включает в себя введение композиции во внутреннее ухо путем прямой инъекции через мембрану окна улитки. Такие способы включают в себя, помимо прочего, ушное введение, введение через транстимпанальные абсорбирующие мембраны или катетеры, или парентеральное введение, например, путем внутриаурикулярной, транстимпанальной или интракохлеарной инъекции.

[0598] В конкретных вариантах осуществления соединения, композиции и составы по изобретению вводят местно, что означает, что их не вводят в системный кровоток.

[0599] В одном варианте осуществления шприц или игольный инъектор используют для введения соединений или композиций субъекту путем ушного введения. Иглу подходящего размера используют для прокола барабанной перепонки и через проколотую барабанную перепонку в среднее ухо субъекта вставляют абсорбирующую мембрану или катетер, содержащие композицию. Устройство можно вставить таким образом, что оно будет находиться в контакте с окном улитки или непосредственно примыкать к окну улитки. Иллюстративные устройства, используемые для ушного введения, включают в себя, помимо прочего, транстимпанальные абсорбирующие мембраны, транстимпанальные катетеры, микрокатетеры окна улитки (небольшие катетеры, которые доставляют лекарства

к окну улитки) и Silverstein Microwicks™ (небольшая трубка с «абсорбирующей мембраной», проходящей через трубку к окну улитки, которая позволяет осуществлять регулирование субъектом или медицинским работником).

[0600] В некоторых вариантах осуществления шприц или игольный инъектор используют для введения соединений или композиций субъекту путем транстимпанальной инъекции — инъекции за барабанную перепонку в среднее и/ил внутреннее ухо. Состав могут вводить непосредственно в мембрану окна улитки путем транстимпанальной инъекции или могут вводить непосредственно в улитку путем интракохлеарной инъекции.

[0601] В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию, описанные в настоящем документе, вводят субъекту путем однократной интратимпанальной инъекции.

[0602] В некоторых вариантах осуществления устройство доставки представляет собой аппарат, разработанный для введения соединений или композиций в среднее и/или внутреннее ухо. Только в качестве примера: GYRUS Medical GmbH предлагает микроотоскопы для визуализации ниши окна улитки и доставки в нее лекарственных средств; Arenberg описал устройство для терапевтического лечения для доставки жидкостей в структуры внутреннего уха в патентах США №№ 5421818; 5474529 и 5476446, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия. В заявке на патент США № 08/874208, которая включена в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия, описан хирургический способ имплантации трубки для переноса жидкости для доставки композиций во внутреннее ухо. В публикации заявки на патент США 2007/0167918, которая включена в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия, дополнительно описан комбинированный ушной аспиратор и дозатор лекарств для забора образцов транстимпанальной жидкости и введения лекарств.

[0603] В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию, описанные в настоящем документе, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, один раз. В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию, описанные в настоящем документе, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, более одного раза. В некоторых вариантах осуществления за первым введением соединения или композиции, описанных в настоящем документе, следует второе, третье, четвертое или пятое введение соединения или композиции, описанных в настоящем документе.

[0604] Количество раз, когда соединение или композицию вводят нуждающемуся в этом субъекту, зависит от решения медицинского работника, заболевания, степени тяжести заболевания, а также ответа субъекта на состав. В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию, описанные в настоящем документе, вводят один раз

нуждающемуся в этом субъекту с легким острым заболеванием. В некоторых вариантах осуществления соединение или композицию, описанные в настоящем документе, вводят более одного раза нуждающемуся в этом субъекту с умеренным или тяжелым острым заболеванием. В случае, когда состояние субъекта не улучшается, по усмотрению врача введение соединения или композиции может проводиться постоянно, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни субъекта, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничить симптомы заболевания или состояния субъекта.

[0605] В случае, если состояние субъекта улучшается, по усмотрению врача соединение или композицию можно вводить постоянно; альтернативно, доза вводимого лекарственного средства может временно снижаться или временно приостанавливаться в течение определенного периода времени (то есть «небольшой перерыв в лечении»). Продолжительность небольшого перерыва в лечении варьируется от 2 дней до 1 года, в том числе только в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней и 365 дней. Уменьшение дозы во время небольшого перерыва в лечении может составлять от 10% до 100%, включая исключительно в качестве примера 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[0606] Как только слух пациента улучшится, при необходимости может вводиться поддерживающая доза. Впоследствии дозу или частоту введения, или и то, и другое необязательно уменьшают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное заболевание, нарушение или состояние. В определенных вариантах осуществления субъектам требуется долговременная интермиттирующая терапия при любом повторении симптомов.

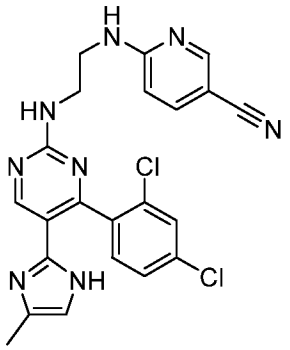
[0607] Определенные варианты осуществления включают в себя фармацевтический продукт, содержащий герметично закрытую упаковку и соединение(-я) в контейнере. Размер контейнера можно оптимизировать, чтобы сократить свободное пространство над продуктом в контейнере после упаковки, и любое свободное пространство можно заполнить инертным газом, таким как азот. Кроме того, материал для изготовления контейнера можно выбрать таким образом, чтобы минимизировать проникновение влаги и кислорода внутрь контейнера поле упаковки.

CHIR99021 и VPA

[0608] Авторы изобретения обнаружили, что комбинированное лечение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой солью и вальпроевой кислотой или ее фармацевтически

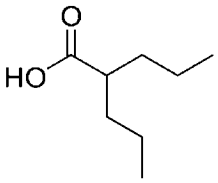
приемлемой солью может быть особенно эффективным при нейросенсорной тугоухости. В одном аспекте предложен CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека.

[0609] Ниже приводится структура CHIR99021:



CHIR 99021

[0610] Ниже приводится структура VPA:



Вальпроевая кислота

[0611] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль VPA представляет собой вальпроат натрия.

[0612] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 присутствует в концентрации около 1 мМ, 2 мМ, 3 мМ, 4 мМ, 5 мМ, 6 мМ, 7 мМ, 8 мМ, 9 мМ или 10 мМ, а VPA или ее фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации от около 100 мМ до 4000 мМ.

[0613] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 присутствует в концентрации около 5,5 мМ, 5,6 мМ, 5,7 мМ, 5,8 мМ, 5,9 мМ, 6,0 мМ, 6,1 мМ, 6,2 мМ, 6,3 мМ, 6,4 мМ, 6,5 мМ, 6,6 мМ, 6,7 мМ, 6,8 мМ, 6,9 мМ или 7,0 мМ, а VPA или ее фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации около 100 мМ, 200 мМ, 300 мМ, 400 мМ, 500 мМ, 600 мМ, 700 мМ, 800 мМ, 900 мМ или 1000 мМ.

[0614] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 присутствует в концентрации около 5,5 мМ, 5,6 мМ, 5,7 мМ, 5,8 мМ, 5,9 мМ, 6,0 мМ, 6,1 мМ, 6,2 мМ, 6,3 мМ, 6,4 мМ, 6,5 мМ, 6,6 мМ, 6,7 мМ, 6,8 мМ, 6,9 мМ или 7,0 мМ, а VPA или ее фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации около 100 мМ, 200 мМ, 300 мМ, 400 мМ, 500 мМ, 600 мМ, 700 мМ, 800 мМ, 900 мМ или 1000 мМ.

[0615] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 присутствует в концентрации около 6,1 мМ, около 6,2 мМ, около 6,3 мМ, около 6,4 мМ, около 6,5 мМ, около 6,6 мМ, около 6,7 мМ, около 6,8 мМ, около 6,9 мМ, около 7,0 мМ, около 7,1 мМ, около 7,2 мМ, около 7,3 мМ, около 7,4 или около 7,5 мМ, а VPA или ее фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации около 465 мМ, около 475 мМ, около 485 мМ, около 495 мМ, около 505 мМ, около 515 мМ, около 525 мМ, около 535 мМ, около 545 мМ или около 555 мМ, около 565 мМ, около 575 мМ, около 585 мМ, около 595 мМ или около 605 мМ.

[0616] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации около 6,75 мМ, а VPA представляет собой вальпроат натрия в концентрации около 533 мМ. В определенных таких вариантах осуществления CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации 3,14 мг/мл, а VPA представляет собой вальпроат натрия в концентрации 88,6 мг/мл.

[0617] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации около 0,3% (масс./масс.), а VPA представляет собой вальпроат натрия в концентрации около 8% (масс./масс.), например, как описано в примере 5. В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации от 0,27% до 0,33% (масс./масс.), а вальпроат натрия присутствует в концентрации от 7,2% до 8,8% (масс./масс.).

[0618] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и VPA или ее фармацевтически приемлемая соль составлены в виде одной композиции. В других вариантах осуществления CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и VPA или ее фармацевтически приемлемая соль составлены в виде отдельных композиций.

[0619] В некоторых вариантах осуществления, как отмечалось выше, композиция пригодна для введения во внутреннее и/или среднее ухо, например, путем местного введения через мембрану окна улитки, или интратимпанальным путем, или транстимпанальным путем, например, в улитковую ткань.

[0620] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит полоксамер. В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой полоксамер 407.

[0621] В некоторых вариантах осуществления CHIR99021 или его фармацевтически приемлемую соль и VPA или ее фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, вводят в среднее ухо. В некоторых вариантах осуществления введение в среднее ухо осуществляют путем интратимпанальной инъекции.

[0622] При местном введении, например, во внутреннее и/или среднее ухо соединения вводят в разовой дозе от около 25 мкл до 500 мкл или от около 50 мкл до 200 мкл. В некоторых случаях CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и VPA или ее фармацевтически приемлемая соль составлены в виде одной композиции, вводимой местно во внутреннее и/или среднее ухо в разовой дозе от около 50 мкл до 200 мкл.

[0623] Пациенты, имеющие умеренную потерю слуха при оценке с помощью тональной аудиометрии, могут особенно поддаваться лечению CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой солью и VPA или ее фармацевтически приемлемой солью, как описано в настоящем документе. В определенных вариантах осуществления среднее значение порога слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

[0624] Пациенты, имеющие плохую разборчивость, могут особенно поддаваться лечению CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой солью и VPA или ее фармацевтически приемлемой солью, как описано в настоящем документе. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления стандартная оценка распознавания слов пациента составляет 60% или менее до лечения. В определенных таких вариантах осуществления стандартный тест на распознавание слов представляет собой Мэрилендский тест CNC, использующий список слов и фразы-носители, как определено в Causey GD, Hood LJ, Hermanson CL, Bowling LS. (1984) The Maryland CNC Test: normative studies. Audiology 23(6): 552–568. В этом варианте осуществления пациенту подают словесный сигнал на уровне на 40 дБ выше уровня восприятия речи.

[0625] В некоторых вариантах осуществления оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 50% или менее до лечения. В определенных таких вариантах осуществления тест WIN включает в себя воспроизведение 70 односложных слов из списков слов теста № 6 NU, где уровень SNR в децибелах тестовых слов варьируется от 24 дБ SNR (самый простой) до 0 дБ SNR (самый трудный) с шагом понижения 4 дБ, всего семь уровней SNR (т.е. 24 дБ SNR, 20 дБ SNR, 16 дБ SNR, 12 дБ SNR, 8 дБ SNR, 4 дБ SNR и 0 дБ SNR). В одном варианте осуществления уровень шума многоголосого гула зафиксирован на значении 70 дБ УЗД, а уровень сигнала тестового слова варьируется в диапазоне от 70 дБ УЗД до 94 дБ УЗД. В другом варианте осуществления уровень шума многоголосого гула зафиксирован на значении 80 дБ УЗД, а уровень сигнала тестового слова варьируется в диапазоне от 80 дБ УЗД до 104 дБ УЗД.

[0626] В некоторых вариантах осуществления среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 40 дБ нПС

и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением, стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением, а оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

[0627] Авторы изобретения обнаружили, что лечение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой солью и VPA или ее фармацевтически приемлемой солью, как описано в настоящем документе, обеспечивает особые улучшения разборчивости звуков у пациента по оценке с помощью тестов на распознавание слов. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0628] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0629] Улучшение разборчивости звуков у пациента по оценке с помощью стандартного теста на распознавание слов или теста на восприятие слов на фоне шума не обязательно сопровождается улучшением слышимости звуков у пациента. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц после лечения в случае проверки будет не более чем на 5 дБ выше или ниже среднего значения порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц до лечения, причем указанные пороги слышимости измеряются с помощью тональной аудиометрии.

[0630] Авторы изобретения обнаружили, что лечение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой солью и VPA или ее фармацевтически приемлемой солью, как описано в настоящем документе, может обеспечить улучшение слышимости на более

высоких частотах среди стандартных частот аудиометрии. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

[0631] В некоторых вариантах осуществления лечение обеспечивает (i) улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии, и (ii) улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента или улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение стандартной оценки распознавания слов в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

причем указанное улучшение оценки восприятия слов на фоне шума в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

[0632] В определенных таких вариантах осуществления лечение также обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 6 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 6 кГц до лечения.

[0633] Авторы изобретения обнаружили, что лечение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой солью и VPA или ее фармацевтически приемлемой солью, как описано в настоящем документе, способно обеспечить улучшение функции слуха после

однократного введения. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления улучшение слуха обеспечивается однократным введением.

[0634] Авторы изобретения обнаружили, что лечение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой солью и VPA или ее фармацевтически приемлемой солью, как описано в настоящем документе, способно обеспечить улучшение функции слуха в течение 90 дней после однократного введения. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления улучшение функции слуха, например, порогового значения и/или распознавания слов наступает через 90 дней.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0635] Все ссылки на конкретное соединение также охватывают все эквиваленты этого соединения. Например, все ссылки на конкретное соединение также охватывают все описанные соли, дейтераты, твердые формы (например, сольваты, полиморфы, гидраты и т.д.), пролекарства, метаболиты и их комбинации.

ПРИМЕРЫ

[0636] Теперь изобретение, в целом описываемое, будет более легко понято со ссылкой на следующие примеры, которые включены только с целью иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения изобретения.

[0637] В примерах используется конкретная форма FX-322, как определено ниже, которая включена только в целях иллюстрации определенных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначена для ограничения изобретения.

[0638] FX-322, как используется в настоящем документе, если не указано иное, содержит следующее:

FX-322	мг/мл
CHIR99021	3,14
Вальпроат Na	88,63
Полоксамер 407	161,5
ДМСО	55
Вода	q.s.
pH	9,0

Осмоляльность (мОсм/кг)	2500

Пример 1.

Мышиная модель потери слуха *in vivo*

[0639] Исследовали эффекты CHIR99021 и вальпроевой кислоты (VPA) на слух у мышей с НСТ. Десятинедельных мышей CBA/CaJ оглушали, используя отработанный метод, в котором мышей подвергали воздействию 8–16 кГц октавной полосы шума в течение 2 часов при ≥ 116 дБ (Wang et al., 2002). Было показано, что эта модель вызывает незамедлительную и обширную потерю волосковых клеток, но также повреждает другие структуры, такие как боковая стенка, поддерживающие клетки и спиральный ганглий, которые все могут ограничивать степень возможного восстановления слуха (Wang et al., 2002). Акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) получали, используя стимуляцию тональными посылками для частот, охватывающих ~ 80 % улитки, через 24 часа после применения шума, чтобы установить исходный уровень для восстановления. Животным вводили дозу один раз после 24 ч АСВП. Отоакустическую эмиссию на частоте продукта искажения (ОЭЧПИ) обычно не анализировали, поскольку пороговые значения после обработки были выше уровней обнаружения ОЭЧПИ. CHIR99021 и VPA доставляли локально путем интратимпанальной инъекции в среднее ухо, используя вытянутую стеклянную пипетку, методику, которая имитирует стандартную клиническую методику инъекции в среднее ухо, используемую для людей. Носитель для доставки адаптировали из предыдущей работы, используя термообратимые полоксамерные гели для доставки лекарственных препаратов в среднее ухо для диффузии в улитку (Salt et al, 2011; Wang et al, 2009). Дозы CHIR99021 и VPA увеличивали в несколько сотен раз выше активной in vitro концентрации, чтобы учесть градиент прохождения лекарственного препарата через мембрану окна улитки, описанный в предыдущих исследованиях (Plontke et al., 2008). В частности, мышам вводили 10 мкл композиции, содержащей 87,6 мг/мл NaVPA (527 мМ) и 1,39 мг/мл CHIR99021 (приблизительно 3 мМ) (CHIR99021/VPA). Используя отработанные методики (Hirose et al., 2014), у 7 животных брали образцы перилимфы и анализировали, используя масс-спектрометрию, чтобы определить попадание CHIR99021 и VPA в улитку. В течение 0,5 часа CHIR99021 был обнаружен при 3,5 мкМ ± 1,5 мкМ, а VPA была обнаружена при 310,3 мкМ ± 51,8 мкМ. Таким образом, концентрации, которые были активными в анализе пролиферации клеток Lgr5+ in vitro (как описано у McLean et. al., 2017), были достигнуты в улитке с использованием интратимпанальной инъекции.

[0640] В соответствии с предыдущими сообщениями о быстрой гибели ВК при применении этой модели шумового повреждения (Wang et al., 2002), общее число ВК, наблюдаемое до инъекции (24 часа после повреждения), существенно не отличалось от наблюдаемого у обработанных носителем животных через 5 недель (данные не показаны, n = 6, p = 0,11). Это подтверждает данные предыдущей работы, демонстрирующие отсутствие спонтанной регенерации волосковых клеток у пост-натальных млекопитающих (Cox et al., 2014; Bramhall et al., 2014). Через пять недель после инъекции животные, которые получали CHIR99021/VPA, демонстрировали существенно меньшие пороговые значения АСВП по сравнению с обработанными носителем животными при 5, 10, 20 ($p<0,0001$) и 28,3 ($p<0,05$) кГц (Фиг. 14). Среднее изменение порогового значения от момента после повреждения до 5 недель было существенно большим для всех исследуемых частот у обработанных животных, причем некоторые демонстрировали восстановление порогового значения до 35 дБ (Фиг. 14).

[0641] Эти данные демонстрируют, что активатор Wnt в комбинации с эпигенетическим модулятором можно использовать для улучшения слуха. После конечного физиологического тестирования выполняли гистологические анализы. Было обнаружено, что общее число волосковых клеток (общие ВК), внутренних волосковых клеток (ВВК) и наружных волосковых клеток (НВК) увеличилось у обработанных CHIR99021/VPA животных по сравнению с обработанными носителем животными (общие ВК = 376,0±18,5, ВВК = 245,9±7,9, НВК = 130,1±18,8; среднее ± СП) и (общие ВК = 259,3±29,0 [$p<0,01$], ВВК = 188,6±16,5 [$p<0,01$], НВК = 75,3±12,4 [$p<0,05$]) (Фиг. 15).

[0642] Эти данные демонстрируют, что комбинация активатора Wnt (CHIR99021) и эпигенетического модулятора (VPA), являющихся компонентами FX-322, может улучшить пороги слышимости в модели потери слуха. Кроме того, эти данные демонстрируют, что композиция может восстанавливать волосковые клетки in vivo.

Пример 2.

Дизайн исследования и надзор за исследованием

[0643] Несмотря на то что FX-322 продемонстрировал положительные эффекты при моделировании индуцированной шумом потери слуха на грызунах, было неизвестно, будет ли транслироваться эффект у людей, что объясняется не только внутренними различиями между грызунами и людьми, но также и тем, что у людей НСТ может быть вызвана рядом различных факторов. Соответственно, в период с июля 2018 г. по октябрь 2018 г. в четырех исследовательских центрах в США было проведено двойное слепое рандомизированное

плацебо-контролируемое исследование Фазы 1/2. Исследование проводили в соответствии с требованиями Международной конференции по гармонизации, Надлежащей клинической практикой и Хельсинкской декларацией. Протокол и поправки были одобрены Экспертным советом медицинского учреждения для участвующих исследователей.

Популяция пациентов и варианты лечения

[0644] Взрослые в возрасте 18–65 лет имели право на участие в клиническом испытании, если они имели установленный диагноз стойкой (отсутствие зарегистрированных изменений > 10 дБ на любой частоте в течение > 6 месяцев) индуцированной шумом или идиопатической внезапной НСТ. Пациенты были исключены из-за 1) текущего приема VPA в любом виде; 2) перфорации барабанной перепонки или других нарушений барабанной перепонки; 3) кондуктивной потери слуха > 10 дБ в одном из ушей на двух или более частотах; 4) среднего значения чистого тона > 70 дБ на частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц в ухе, в которое должна быть выполнена инъекция; 5) активного хронического заболевания среднего уха; 6) наличия в анамнезе обширного оперативного вмешательства на среднем ухе во взрослом возрасте; 7) получения интратимпанальной инъекции в течение 6 месяцев; 8) наличия в анамнезе клинически значимых вестибулярных симптомов; 9) клинически значимого системного аутоиммунного заболевания или 10) наличия в анамнезе лучевой терапии головы или шеи.

[0645] Пациентов рандомизировали в одну из четырех групп лечения (Фиг. 1): небольшой объем FX-322 (50 мкл), небольшой объем плацебо, большой объем FX-322 (200 мкл) или большой объем плацебо, используя соотношение распределения 1:1 для когорты доз (12 на каждую когорту) и используя в каждой когорте соотношение распределения 2:1 для исследуемого лекарственного средства (8 FX-322: 4 плацебо). Поскольку объем в шприце мог потенциально привести к расслеплению, распределение в когорты могло не быть заслепленным для отоларинголога, осуществляющего лечение, хотя рандомизация в отношении FX-322 или плацебо оставалась двойной слепой для всего исследовательского персонала и пациентов. Фармацевты, которые готовили исследуемое лекарственное средство, а также независимый специалист по статистике и/или независимый статистический программист не были заслеплены.

[0646] Двадцать три пациента со стойкой индуцированной шумом (n=12) или идиопатической внезапной НСТ (n=11) были рандомизированы в одну из четырех групп лечения: небольшой объем FX-322 (50 мкл; n=7), небольшой объем плацебо (n=4), большой объем FX-322 (200 мкл; n=8) или большой объем плацебо (n=4) (Фиг. 1). Пациенты были сбалансированы по группам лечения по исходным демографическим показателям и

клиническим характеристикам, хотя в группе плацебо была несколько большая продолжительность потери слуха (таблица 14).

	Низкий уровень FX-322 (n = 7)	Высокий уровень FX-322 (n = 8)	Объединенные группы плацебо (n=8	Всего (n = 23)
Возраст, в годах [a]	59,1 ± 5,7	50,5 ± 9,2	57,0 ± 5,8	55,4 ± 7,8
Возрастной диапазон, в годах	48 – 64	33 – 62	45 – 63	33 – 64
Мужчины, n (%)	5 (71,4)	5 (62,5)	4 (50,0)	14 (64,3)
Раса, n (%)				
Европеоиды	6 (85,7)	7 (87,5)	8 (100)	21 (91,4)
Американские индейцы/коренное население Аляски	0	1 (12,5)	0	1 (4,3)
Монголоиды	1 (14,3)	0	0	1 (4,3)
Этиология, n (%)				
Индуцированная шумом потеря слуха	4	3	5	12
Внезапная нейросенсорная тугоухость	3	5	3	11
Медианная продолжительность, в годах	3	4	5	4
Средняя продолжительность, в годах	5,4	7,6	11,9	8,4
Диапазон продолжительности, в годах	1 – 20	1 – 21	1 – 43	1 – 43

Таблица 14. Сводка исходных характеристик

Методы оценивания и конечные точки исследования

[0647] Поисковые критерии оценки включали в себя измерения слышимости и разборчивости речи. Комплексная аудиометрическая оценка, включая отоскопию,

тимпанометрию, тональную аудиометрию, тест на распознавание слов в тишине (WR) и тест на восприятие слов на фоне шума (WIN), была выполнена во время скрининга, а также в дни 15, 30, 60 и 90.

[0648] Тест на распознавание слов в тишине (WR) выполняли во время скрининга и в дни 15, 30, 60 и 90, чтобы количественно оценить способность слушателей понимать односложные английские слова на сверхпороговом уровне. Тест WR включал в себя воспроизведение 50 односложных слов в тишине на громком, но комфортном уровне. Слова воспроизводились с помощью CD-плеера на уровне на 40 дБ выше порога восприятия речи. Использовали список Мэрилендского теста односложных слов (CNC). В каждое ухо проигрывали по одному списку. В течение исследования использовали рандомизированные списки. WR представляет собой подтвержденный тест, широко используемый аудиологами. Регистрировали общее количество правильно повторенных слов.

[0649] Тест на восприятие слов на фоне шума (WIN) выполняли во время скрининга и в дни 15, 30, 60 и 90, чтобы количественно оценить способность слушателей понимать односложные слова в условиях фонового шума (Wilson, 2003). Тест WIN включал в себя воспроизведение 70 односложных слов на фоне шума многоголосого гула. Шум многоголосого гула зафиксирован на уровне на 40 дБ выше порога восприятия речи пациента, при этом 3 женщины и 3 мужчины разговаривают на разные темы. Слова проигрываются в диапазоне соотношения сигнал/шум от 24 дБ SNR до 0 дБ SNR в порядке убывания. Результаты были проанализированы в отношении SNR (дБ), при котором достигалось распознавание 50% правильных слов.

[0650] Было создано определение пациентов, ответивших на лечение, при заслеплении, которое требовало улучшения аудиометрии (≥ 5 дБ на частоте 8 кГц) и улучшения функции слуха согласно тесту WR или тесту WIN (≥ 10%) по сравнению с исходным уровнем. Измерения на частоте 8 кГц оценивали специально, поскольку ожидали эффективную концентрацию лекарственного средства в основании улитки. После установления эти улучшения должны были сохраняться в течение всех последующих визитов в исследовании, чтобы субъекта можно было классифицировать как пациента, ответившего на лечение, в данном примере.

[0651] Образцы плазмы получали перед введением дозы, а также в течение до 24 часов после инъекции для оценки системного воздействия активных фармацевтических ингредиентов FX-322, CHIR99021 и VPA. Пациенты проходили физикальное обследование для определения массы тела и роста, показателей жизнедеятельности (температура тела, частота пульса, артериальное давление), им делали электрокардиограмму в 12-ти

отведениях (ЭКГ), скрининг на наркотические средства, клинические лабораторные тесты (общий анализ крови, биохимический анализ сыворотки, анализ мочи), тест мочи на беременность и тест на антитела к гепатиту B и C.

Статистический анализ

[0652] Выбранный размер выборки считался достаточным для первоначальной оценки безопасности и переносимости и не был основан на формальных статистических соображениях. Статистический анализ состоял из описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение (СО), медиана, минимальное значение и максимальное значение для непрерывных конечных точек, а также количества и процентное отношение для категориальных конечных точек. Сравнения между группами по показателям WR, WIN и аудиометрии проводили путем двустороннего сравнения смешанной модели для процента изменения скорректированного среднего (стандартная ошибка) по сравнению с исходным уровнем в каждый день исследования. Для каждого сравнения рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ) для разницы среднего (СП) между вариантами лечения. Для ответа группы лечения сравнивали с точным критерием Фишера.

Эффективность

[0653] Показатели двух отдельных пациентов, ответивших на лечение, представлены в таблице 15 в качестве примера результатов. У этих пациентов имелась асимметричная потеря слуха, при этом одно ухо показало значительно лучшие результаты при измерении восприятия речи. Оба пациента продемонстрировали заметные улучшения после однократной инъекции.

Пациент	Конечная точка	Исходный уровень (слова)	Показатели через 90 дней после однократной инъекции (слова)	% повышения показателей относительно исходного уровня через 90 дней после однократной инъекции
936	Распознавание слов	20/50	39/50	95
	Восприятие слов на фоне шума	18/70	28/70	55

	дБ SNR в тесте WIN	18,8	14,8	21
916	Распознавание слов	14/50	34/50	140
	Восприятие слов на фоне шума	13/70	23/70	76
	дБ SNR в тесте WIN	20,8	16,8	19

Таблица 15. Примеры эффекта лечения у отдельных пациентов.

[0654] Пациент 936 являлся 58-летним мужчиной со стойкой индуцированной шумом потерей слуха умеренной степени тяжести. Первый пациент вошел в исследование с оценкой 20/50 (40%) в тесте WR в тишине для более слабого уха и оценкой 38/50 (76%) для более здорового уха. Ко дню 90 показатели более слабого уха (39/50, 78%) значительно улучшились и выровнялись с показателями для более здорового уха (41/50; 82%). При рассмотрении показателей относительно измерений на исходном уровне подвергавшееся лечению ухо продемонстрировало 95% повышение показателей в тесте WR и 55% повышение показателей в тесте WIN через 90 дней после инъекции. С точки зрения абсолютного процентного изменения пациент 916 продемонстрировал улучшение на 40% в тесте WR и на 14% в тесте WIN. Пациент 936 продемонстрировал улучшение на 38% в тесте WR и на 14% в тесте WIN. Пациент 936 также продемонстрировал улучшение на 5 дБ при аудиометрии на частоте 8 кГц, что представляет собой почти удвоение звукового давления. В совокупности это означает улучшение слуха для пациента 936.

[0655] Пациент 916 являлся 55-летним мужчиной со стойкой внезапной нейросенсорной тугоухостью. Пациент 916 вошел в исследование с оценкой 14/50 (28%) для более слабого уха и оценкой 46/50 (92%) для более здорового уха в тесте WR. Оценка WR для более слабого уха улучшилась до 34/50 (68%) и до 50/50 (100%) для более здорового уха. Для пациента 916 оценка WIN улучшилась с 13/70 (19%) до 23/70 (33%), что представляет собой 76% улучшение относительно измерений на исходном уровне. Пациент 916 также продемонстрировал улучшение на 10 дБ при аудиометрии на частоте 8 кГц, что представляет собой повышение звукового давления более чем в три раза. В совокупности это означает улучшение слуха для пациента 916. Кроме того, оба пациента 916 и 936 продемонстрировали клинически значимое улучшение оценки WIN по сравнению с исходным уровнем ко дню 90, при этом улучшения SNR превышали 95% доверительный интервал 3,1 дБ, установленный Wilson and McArdle, 2007.

[0656] В целом, значительные изменения наблюдались в когорте пациентов, получавших лечение FX-322, в отношении измерений разборчивости речи. Для WR значительные улучшения наблюдались в день 15 и сохранялись в течение всего исследования (p = 0,01) (Фиг. 2B). В среднем, пациенты, получавшие лечение FX-322, демонстрировали 30% улучшение (Фиг. 2B) и только пациенты, получавшие лечение FX-322, демонстрировали улучшение > 10% (Фиг. 2A). Четыре (27%) пациента с FX-322 продемонстрировали клинически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем ко дню 90 в тесте WR в соответствии с определением и критериями, установленными Thornton and Raffin, 1978 (Фиг. 2C), но ни одного пациента с плацебо такого улучшения не продемонстрировали. В частности, 95% пределы ДИ рассчитывали в радианах, используя арксинус-преобразование для пропорций распознанных слов, как подробно описано у Studebaker. ДИ в радианах затем превращаются обратно в пропорции распознанных слов согласно итеративному методу, подробно описанному у Thornton and Raffin. Для отдельных пациентов изменения от исходного уровня, находящиеся за пределами 95% ДИ, были определены как значимые. Таким образом, лечение FX-322 привело к повышению разборчивости и восприятия речи.

[0657] Пациенты с FX-322 продемонстрировали четкую тенденцию к улучшению в тесте WIN по сравнению с группой плацебо (Фиг. 3). Четыре субъекта были протестированы в ходе четырех визитов с использованием только 35 слов. После подтверждения такой корреляции между первой и второй оценками для списка из 35 слов, аналогичные значения подставляли для первой и второй оценок для списков из 35 слов для этих субъектов. Группы FX-322 и плацебо продемонстрировали отсутствие статистической разницы в улучшении оценок на исходном уровне в тесте WIN (Фиг. 3B). Однако пациенты, получавшие лечение FX-322, имели более значительное абсолютное изменение оценки WIN по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (Фиг. 4). Пациенты, получавшие лечение FX-322, также продемонстрировали значительные улучшения соотношения сигнал/шум (SNR) относительно исходного уровня ко дню 90 в тесте WIN (p=0,012), тогда как в группе плацебо такое улучшение отсутствовало (Фиг. 5). Таким образом, лечение FX-322 привело к повышению разборчивости и восприятия речи.

[0658] Всего 6 пациентов, получавших лечение FX-322, и 1 пациент, получавший плацебо, продемонстрировали улучшения аудиометрии по воздушной проводимости ≥ 5 дБ на частоте 8 кГц на 90 день после инъекции (Фиг. 6). Пациенты, получавшие лечение FX-322, продемонстрировали тенденцию к улучшению в течение исследования по сравнению с группой плацебо (Фиг. 6B). Несмотря на то что при тональной аудиометрии групповые различия не наблюдались, дополнительные анализы показали, что субпопуляция пациентов

с FX-322 продемонстрировала улучшения порога на частоте 8 кГц. Более конкретно, у четырех пациентов с FX-322 наблюдалось восстановление на 10 дБ, а у двоих пациентов с FX-322 наблюдалось восстановление на 5 дБ на частоте 8 кГц. Один пациент с плацебо продемонстрировал улучшение на 5 дБ на частоте 8 кГц. Когда мы проанализировали ответы при 8 кГц для пяти пациентов с FX-322, у которых имелись клинически значимые ответы в тесте WR, мы обнаружили, что присутствовала тенденция к улучшению порога по сравнению с плацебо (Фиг. 6B). Таким образом, лечение FX-322 привело к тенденции повышения слышимости.

[0659] Пациенты, ответившие на лечение, были определены как пациенты, которые демонстрируют улучшение слуха ≥ 5 дБ на частоте 8 кГц при тональной аудиометрии и улучшение ≥ 10% в тесте WR или WIN. Эти улучшения должны были затем наблюдаться во все последующие дни тестов. В целом, 6 из 15 (40%) пациентов, получавших лечение FX-322, и 0 из 8 пациентов, получавших плацебо, соответствовали составной конечной точке для ответа в виде улучшения слуха ≥ 5 дБ на частоте 8 кГц и улучшения ≥ 10% в тесте WR/WIN на 90 день после инъекции (точный критерий Фишера, односторонний, p=0,05) (Фиг. 7). Таким образом, только пациенты, получавшие лечение FX-322, соответствовали требованиям составной конечной точки, продемонстрировав улучшенную слышимость и разборчивость.

[0660] Возраст может считаться приемлемой косвенной характеристикой потери слуха. Возрастной разницы между группами пациентов, ответивших на лечение, и пациентов, не ответивших на лечение, не наблюдалось (таблица 16), т.е. ответ не зависит от возраста.

Влияние возраста	Пациенты, ответившие на лечение (N = 6)	Пациенты, не ответившие на лечение (N = 17)
Среднее значение	54,6	57,5
Медианное значение	57	57,5
Стандартное отклонение	8,6	4,8
Минимальное, максимальное	33, 64	50, 63

Таблица 16. Анализ возраста пациентов, ответивших на лечение, и пациентов, не ответивших на лечение

[0661] Пациенты, ответившие на лечение, были идентифицированы как в группе с FX-322, так и в группе с плацебо в дни 15, 30 и 60 после однократной инъекции (Фиг. 8). В каждый из этих дней пациентов, ответивших на лечение, было больше в группе с FX-322, чем в группе с плацебо. Однако единственными пациентами, ответившими на лечение, на

90 день после инъекции были пациенты, получавшие FX-322 (6/15; 40%). Частота ответа 40% для группы с FX-322 сохранялась с дня 30 до дня 90 после инъекции, при этом высокая частота ответа (33%) наблюдалась уже через 15 дней после инъекции (Фиг. 8). Рассматривая далее этот анализ для изучения чувствительности, 4 из 6 пациентов с FX-322, ответивших на лечение, продемонстрировали улучшение ≥ 10 дБ на частоте 8 кГц на 90 день после инъекции (Фиг. 9A). Эти четверо пациентов, ответивших на лечение, продемонстрировали даже более интенсивное и клинически значимое улучшение. Кроме того, 2 из 6 пациентов с FX-322, ответивших на лечение, продемонстрировали улучшение ≥ 5 дБ как на частоте 6 кГц, так и на частоте 8 кГц на 90 день после инъекции (Фиг. 9B). Лечение FX-322 обеспечило интенсивное и клинически значимое улучшение слуха.

[0662] Среднее значение чистого тона (pure tone average — PTA) определяли на основе порогов, измеренных на частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц, чтобы обеспечить PTA4 для каждого пациента (Фиг. 10A). Умеренно тяжелая потеря слуха была определена как PTA4 выше 55 дБ, умеренная потеря слуха была определена как PTA4 выше 40 дБ, а легкая потеря слуха была определена как PTA4 ниже 40 дБ. Как и следовало ожидать, пациенты с легкой потерей слуха правильно определяли большее количество слов на исходном уровне, чем пациенты с умеренной или умеренно тяжелой потерей слуха как в тесте WR, так и в тесте WIN (Фиг. 10B и 10C). На 90 день после инъекции 83% пациентов, ответивших на лечение, все из которых были пациентами с FX-322, имели умеренную или умеренно тяжелую потерю слуха, т.е. PTA4 выше 40 дБ. Было также обнаружено, что пациенты с более низкой исходной оценкой в тесте WR или WIN продемонстрировали более значительные улучшения при лечении FX-322 (Фиг. 11). Таким образом, лечение FX-322 является особенно эффективным для пациентов с умеренной потерей слуха.

[0663] Среднее значение высокочастотного чистого тона (high frequency pure tone average — HF-PTA) определяли для порогов, измеренных на частотах 4, 6 и 8 кГц на исходном уровне и на 90 день после инъекции. Изменение HF-PTA рассчитывали для каждого пациента, которое продемонстрировало более значительное улучшение слышимости у пациентов, получавших лечение FX-322, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (Фиг. 12). Каждый пациент с FX-322, ответивший на лечение, продемонстрировал снижение HF-PTA, что дополнительно указывает на улучшение слуха. Лечение FX-322 привело к повышению слышимости на высоких частотах.

[0664] Кроме того, трое субъектов сообщили об улучшении звона в ушах. Все три этих субъекта находились в когорте, пациенты которой имели улучшенные оценки распознавания слов.

Безопасность и переносимость

[0665] Средние концентрации в плазме CHIR99021 и VPA были приблизительно пропорциональными дозе в течение 24 часов для двух доз FX-322, при этом пиковые концентрации в плазме достигались в течение 2 часов и выводились из системного кровотока в течение 24 часов (Фиг. 13).

[0666] Большинство связанных с лечением нежелательных явлений (НЯ) были ассоциированы с интратимпанальной инъекцией, включая боль, дискомфорт и зуд в обработанном ухе (таблица 17). Большинство НЯ были легкими, временными и проходили в течение нескольких минут после введения дозы. У одного пациента наблюдалась перфорация барабанной перепонки, которая прошла в течение 30 дней. Никаких системных НЯ не наблюдалось более чем у одного пациента. Серьезные НЯ отсутствовали, а также не наблюдалось никаких клинически значимых изменений в клинических лабораторных показателях, показателях жизнедеятельности, ЭКГ, отоскопии или тимпанометрии.

	Количество (%) событий			
	Низкий уровень FX-322 (n = 7)	Высокий уровень FX-322 (n=8)	Объединенные группы плацебо (n=8)	Всего (n = 23)
Дискомфорт в ухе	5 (71,4)	4 (50,0)	2 (25,0)	11 (47,8)
Боль в ухе	1 (14,3)	3 (37,5)	3 (37,5)	7 (30,4)
Зуд в ухе	1 (14,3)	0	1 (12,5)	2 (8,7)
Парестезия в ухе	0	1 (12,5)	0	1 (4,3)
Звон в ушах	0	1 (12,5)	0	1 (4,3)
Перфорация барабанной перепонки	0	1 (12,5)	0	1 (4,3)
Головокружение	1 (14,3)	0	0	1 (4,3)
Головная боль	0	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (8,7)
Паросмия	0	1 (12,5)	0	1 (4,3)
Орофарингеальная боль	1 (14,3)	0	0	1 (4,3)
Першение в горле	0	1 (12,5)	0	1 (4,3)

Таблица 17. Частота возникновения связанных с лечением нежелательных явлений.

Обсуждение

[0667] FX-322 продемонстрировал способность индуцировать регенерацию волосковых клеток в улитковой ткани в ходе ряда доклинических исследований (McLean et. al., 2017).

Клиническое исследование Фазы 1/2 расширило эти результаты и продемонстрировало статистически значимые и клинически существенные доказательства восстановления слуха у пациентов со стойкой НСТ. С точки зрения клинически значимой составной конечной точки в виде улучшения аудиометрии и распознавания слов 40% пациентов с FX-322 ответили на лечение по сравнению с 0% пациентов с плацебо. У большей части пациентов, получавших лечение FX-322, наблюдалось улучшение слуха через 90 дней на частоте 8 кГц. Требовалось, чтобы состояние пациентов было стабильным для всех конечных точек при измерении в течение 6 месяцев до исследования, и особенно в группе плацебо и для ушей, в которые инъекция не выполнялась, эти конечные точки оставались неизменными, при этом ни один пациент, получавший плацебо, не продемонстрировал ответ на лечение. Не придерживаясь какой-либо конкретной теории, улучшение слуха на ультравысоких частотах может отвечать за улучшение распознавания слов в тишине и восприятия слов на фоне шума — мнение, которое было подтверждено Monson (2017), обнаружившим что показатели слушателей были значительно лучше в условиях шума при обеспечении расширенного доступа к частотам выше 8 кГц.

[0668] Никакой разницы в эффекте лечения не наблюдалось между 2 объемами доз FX-322. Вероятно, это связано с тем, что пока окна улитки остаются покрытыми, диффузия в участки ткани должна зависеть от концентрации, как описано в законе диффузии Фика. Улучшения слуха при лечении FX-322 наступали без каких-либо системных эффектов, а только с легкими, временными и краткосрочными местными эффектами во время инъекции.

[0669] Таким образом, для пациентов-людей с потерей слуха это является первым доказательством того, что лекарственные средства могут вызывать регенеративный ответ в улитковой ткани и восстанавливать функцию слуха. В частности и неожиданно, лечение улучшило распознавание слов в тишине и на фоне шума. Поскольку основной жалобой пользователей вспомогательных слуховых устройств является неспособность слышать в шумном окружении (Kochkin 2000 and Lesica 2018), улучшения распознавания слов представляли значительный интерес.

Пример 3.

Эффективность и продолжительность потери слуха до лечения

[0670] Показатели шести отдельных пациентов, ответивших на лечение, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Фазы 1/2 FX-322, описанном в примере 2, представлены в таблице 18 в качестве примера результатов. Результаты представлены в контексте продолжительности потери слуха у пациента до

лечения, причем пациенты, имеющие внезапную или индуцированную шумом потерю слуха, демонстрировали улучшение после лечения

[0671] Улучшение разборчивости (согласно оценке в тесте WR) наблюдалось у пациентов, которые страдали от нейросенсорной тугоухости на протяжении нескольких лет. Неожиданно, улучшение разборчивости наблюдалось у пациента, который страдал от потери слуха на протяжении более 20 лет. Эти результаты свидетельствуют о том, что улучшение слуха может обеспечить положительный эффект у пациентов с долгосрочной нейросенсорной тугоухостью.

	Распознавание слов			Продолжительность заболевания			
Пациент	Исходный уровень # (%)	День 90 # (%)	CFB количества слов	% CFB [1]	Дата согласия на участие	Начало заболевания [2]	Продолжительность заболевания в годах [3]
918	29 (58%)	38 (76%)	9	31,03	20 июля 2018 г.	2015 г.	3,06
932	8 (16%)	12 (24%)	4	50,00	29 августа 2018 г.	Февраль 2017 г.	1,54
919	7 (14%)	16 (32%)	9	128,57	24 июля 2018 г.	2014 г.	4,07
916	14 (28%)	34 (68%)	20	142,86	18 июля 2018 г.	1997 г.	21,05
936	20 (40%)	39 (78%)	19	95,00	24 сентября 2018 г.	2013 г.	5,23
937	26 (52%)	47 (94%)	21	80,77	26 сентября 2018 г.	Январь 2017 г.	1,70

Таблица 18. Примеры отдельных эффектов лечения в контексте продолжительности заболевания

[1] Процент изменения от исходного уровня (Percent Change from baseline — CFB) — это относительное изменение, которое рассчитывается как 100*[(результат–исходный уровень)/исходный уровень].

[2] Для отсутствующих значений подставлены условные даты начала заболевания.Если месяц и день отсутствуют, подставляли середину года (1 июля).Если отсутствует день, подставляли середину месяца (15 число).

[3] Годы рассчитываются как (начало заболевания – согласие + 1)/365,25.

Пример 4.

[0672] Дополнительное определение пациентов, ответивших на лечение, было разработано, используя данные в примере 2, которое основано на улучшениях восприятия речи (т.е. разборчивости) или улучшениях аудиометрии (т.е. слышимости).

Улучшение восприятия речи

[0673] Пациента, ответившего на лечение, определяли как такого, который демонстрирует улучшение оценки распознавания слов в тишине или оценки WIN за период от исходного уровня до завершения лечения.

[0674] В случае теста на распознавание слов пациент считается таким, который ответил на лечение, когда оценка распознавания слов у этого пациента после лечения выходит за пределы 95% доверительного интервала, как определено Thornton and Raffin (1978).

[0675] В случае WIN пациент считается таким, который ответил на лечение, когда оценка 50% SNR за период от исходного уровня до завершения лечения в тесте WIN у пациента улучшается по меньшей мере на 3 дБ (Wilson & McArdle, 2007).

Улучшение аудиометрии

[0676] Пациента, ответившего на лечение, также можно определить в соответствии с улучшениями тональной аудиометрии за период от исходного уровня до завершения лечения. Пациент считается таким, который ответил на лечение, когда пороги чистого тона улучшаются (т.е. снижаются) на 10 дБ или более на 2 последовательных частотах (например, 6 кГц и 8 кГц) или на 15 дБ или более на одной частоте.

Пример 5.

Дизайн исследования и надзор за исследованием

[0677] Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Фазы 2а проводится в соответствии с требованиями Международной конференции по гармонизации, Надлежащей клинической практикой и Хельсинкской декларацией. Протокол и поправки одобрены Экспертным советом медицинского учреждения для участвующих исследователей.

Популяция пациентов и варианты лечения

[0678] Взрослые в возрасте 18–65 лет имеют право на участие в клиническом испытании, если они имеют:

- установленный диагноз стойкой нейросенсорной тугоухости с помощью стандартных аудиометрических измерений в течение ≥ 6 месяцев до скринингового визита (т.е. отсутствуют изменения воздушной проводимости свыше 10 дБ на одной частоте или свыше 5 дБ на двух смежных частотах за период от ранее сделанной аудиограммы до аудиограммы в ходе скрининга в исследуемом ухе,
- документально подтвержденный медицинский анамнез, подтверждающий потерю слуха, вызванную воздействием шума, или внезапную нейросенсорную тугоухость,
- тональную аудиометрию (Pure Tone Audiometry — PTA) в пределах 26–70 дБ в ухе, в которое должна быть выполнена инъекция.

[0679] Дополнительные условия для включения и исключения доступны на веб-сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT04120116. Пациентов рандомизируют в одну из четырех групп следующим образом, каждая из которых предполагает четыре интратимпанальные инъекции гидрогелевого состава. Состав FX-322 в этом исследовании и плацебо являются следующими:

FX-322:

Компонент	**% мас./мас.**
CHIR99021	0,29%
Вальпроат Na	8,03%
Полоксамер 407	14,97%
ДМСО	4,92%
Вода	71,78%

Плацебо:

Компонент	**% мас./мас.**
Полоксамер 407	14,29%
Натрия фосфат, моноосновный	0,86%
Трометамин	1,30%

NaCl	0,86%
ДМСО	5,30%
Вода	77,38%

Группа	Лечение
Экспериментальная группа 1: Одна доза FX-322; Три дозы плацебо	*FX-322* — введение дозы осуществляется один раз в неделю в течение четырех последовательных недель. Пациенты получают одну, две или четыре дозы FX-322, а затем три, две или ноль доз плацебо, соответственно. *Плацебо* — введение дозы осуществляется один раз в неделю в течение четырех последовательных недель. Пациенты получают две, три или четыре дозы плацебо, перед которыми вводятся две, одна или ноль доз плацебо, соответственно.
Экспериментальная группа 2: Две дозы FX-322; Две дозы плацебо	*FX-322* — введение дозы осуществляется один раз в неделю в течение четырех последовательных недель. Пациенты получают одну, две или четыре дозы FX-322, а затем три, две или ноль доз плацебо, соответственно. *Плацебо* — введение дозы осуществляется один раз в неделю в течение четырех последовательных недель. Пациенты получают две, три или четыре дозы плацебо, перед которыми вводятся две, одна или ноль доз плацебо, соответственно.

Экспериментальная группа 3: Четыре дозы FX-322	*FX-322* — введение дозы осуществляется один раз в неделю в течение четырех последовательных недель. Пациенты получают одну, две или четыре дозы FX-322, а затем три, две или ноль доз плацебо, соответственно.
Препарат сравнения — плацебо: Четыре дозы плацебо	*Плацебо* — введение дозы осуществляется один раз в неделю в течение четырех последовательных недель. Пациенты получают две, три или четыре дозы плацебо, перед которыми вводятся две, одна или ноль доз плацебо, соответственно.

Методы оценивания и конечные точки исследования

Первичные критерии эффективности

- Разборчивость речи с помощью теста на распознавание слов в тишине, измеренная с использованием списков слов согласный-ядро-согласный (CNC). Тестирование последующего наблюдения выполняется вплоть до 210 дней после инъекции, чтобы количественно определить способность слушателей понимать односложные английские слова на сверхпороговом уровне. Тест WR включает в себя воспроизведение 50 односложных слов в тишине на громком, но комфортном уровне. Слова воспроизводятся с помощью CD-плеера на уровне на 30 дБ выше среднего значения чистого тона для частот 500, 1000 и 2000 Гц. Используют списки Мэрилендского теста односложных слов (CNC). В каждое ухо проигрывают по одному списку. В течение исследования используют рандомизированные списки. Регистрируют общее количество правильно повторенных слов. Увеличение количества слов, распознанных после лечения, по сравнению с количеством слов, распознанных до лечения, указывает на улучшение при лечении с помощью композиции.

- Разборчивость речи с помощью теста на восприятие слов на фоне шума, измеренная с использованием списков слов согласный-ядро-согласный (CNC). Тестирование последующего наблюдения выполняется вплоть до 210 дней после инъекции, чтобы

количественно определить способность слушателей понимать односложные слова в условиях фонового шума (Wilson, 2003). Тест WIN включает в себя воспроизведение 70 односложных слов на фоне шума многоголосого гула. Шум многоголосого гула зафиксирован на уровне 80 дБ УЗД, при этом 3 женщин и 3 мужчин разговаривают на разные темы, а уровень слов CNC варьируется от 104 дБ УЗД (24 дБ SNR) до 80 дБ УЗД (0 дБ SNR) в порядке убывания. Слова проигрываются в диапазоне соотношения сигнал/шум от 24 дБ SNR до 0 дБ SNR в порядке убывания. Результаты анализируют в отношении SNR (дБ), при котором достигалось распознавание 50% правильных слов. Снижение SNR (дБ), при котором достигалось распознавание 50% правильных слов после лечения, по сравнению с SNR (дБ), при котором достигалось распознавание 50% правильных слов до лечения, указывает на улучшение при лечении с помощью композиции.

- Стандартную тональную аудиометрию измеряют для определения порога слышимости субъекта на стандартных частотах (Гц). Снижение порогов субъекта после лечения по сравнению с порогом до лечения указывает на улучшение.
- Оценивают также системную и местную безопасность. Для оценки системной безопасности скрининг количества пациентов со связанными с лечением нежелательными явлениями осуществляется вплоть до 210 дней после инъекции, и это количество оценивают с помощью CTCAE v5.0. Для оценки местной безопасности количество пациентов с аномальными изменениями от исходного уровня при отоскопических обследованиях вплоть до 210 дней после инъекции оценивают с помощью микроскопической отоскопии, чтобы специально зарегистрировать любые аномалии наружного ушного канала, барабанной перепонки и среднего уха. Для оценки местной безопасности используют также тимпанометрию. Тимпанометрия проверяет целостность барабанной перепонки путем изменения давления воздуха в ушном канале. Регистрируют податливость среднего уха (мл), пиковое давление (декаПа) и объем ушного канала (мл).

Вторичные критерии эффективности

- Тональную аудиометрию в расширенном диапазоне высоких частот проводят, чтобы определить порог слышимости субъекта на частотах свыше частот стандартной тональной аудиометрии (250–8000 Гц). Пороги поведенческой аудиометрии определяют на частотах 9000, 10000, 11000, 12000, 14000 и 16000 Гц и тестирование проводят с помощью полноразмерных наушников во время скринингового визита, в день 15, день 30, день 60, день 90, день 120, день 150, день 180 и день 210. Снижение

порогов субъекта после лечения по сравнению с порогом до лечения указывает на улучшение.

- Звон в ушах измеряют с помощью функционального индекса звона в ушах (TFI), при этом шкала варьируется от 0 до 100 и определяет категории степени тяжести на основе 25 отмеченных самим пациентом вопросов. TFI оценивает ощущения звона в ушах в течение последней недели по 8 функциональным показателям (назойливость, чувство контроля, когнитивная интерференция, нарушение сна, нарушения слуха, проблемы с расслаблением, качество жизни и эмоциональный дистресс). TFI определяют на исходном уровне, в день 60, день 120 и день 210. Снижение показателя TFI у субъекта после лечения по сравнению с порогом до лечения указывает на улучшение.

- Заполняется опросник нарушений слуха для взрослых (Hearing Handicap Inventory for Adults — HHIA). Опросник нарушений слуха для взрослых (HHIA) — это шкала самооценки из 25 пунктов, состоящая из двух подшкал (эмоциональной и социальной/ситуативной). Показатели тональной и речевой аудиометрии в тишине, как правило, являются плохими прогностическими факторами того влияния, которое потеря слуха оказывает на коммуникационные способности (Weinstein, 1984). Таким образом, был разработан HHIA, чтобы оценить ограничения, испытываемые взрослыми людьми с потерей слуха (Newman et al., 1990). HHIA показывает восприимчивость к реабилитационным мероприятиям и служит в качестве руководства по созданию ориентированной на пациента программы лечения. HHIA определяют на исходном уровне, в день 60, день 120 и день 210. Субъекта просят проанализировать свой слух на текущий момент (т.е. за последнюю неделю) и определить проблемы, которые может вызывать потеря слуха. Субъекта также просят не пропускать вопросы по причине избегания ситуации. HHIA заполняется участником в присутствии исследовательского персонала. HHIA сразу же проверяют на предмет ясности и полноты и разъясняют любые непонятные моменты. HHIA дает оценку от 0 до 100. Оценка от 0 до 16 означает отсутствие нарушений слуха; оценка от 18 до 42 означает легкое или умеренное нарушение; а оценка 44 и выше означает значительное нарушение. Стандартная ошибка измерения HHIA составляет 6 баллов. Снижение показателя HHIA у субъекта после лечения по сравнению с порогом до лечения указывает на улучшение.

- Опросник проверки слуха (Hearing Screening Inventory — HSI). Опросник проверки слуха (HSI) — это опросник для самостоятельной оценки из 12 пунктов, который

оценивает нарушение слуха по 5-бальной шкале (Coren & Hakstian, 1992). HIS разработан таким образом, чтобы согласовываться с аудиометрическими измерениями, такими как тональная аудиометрия и сверхпороговое распознавание речи, нежели чем с нарушением слуха. HSI заполняют на исходном уровне и в день 210. Субъекта просят проанализировать его/ее слуховые ощущения на текущий момент (т.е. за последнюю неделю) и ответить на 12 вопросов. HSI был разработан для самостоятельного заполнения, однако при необходимости могут быть предоставлены разъяснения значения вопросов. HSI сразу же проверяют на предмет полноты и ясности и разъясняют любые непонятные моменты. Ответы обозначены цифрами от 1 до 5, где 1 означает «никогда» или «хорошо», а 5 означает «всегда» или «очень плохо». HSI дает оценку от 12 до 60. Оценка от 12 до 27 классифицируется как нормальный слух, а оценка от 28 до 60 классифицируется как нарушение слуха. Снижение показателя HSI у субъекта после лечения по сравнению с порогом до лечения указывает на улучшение.

Ссылки

Ahmadzai N, Kilty S, Wolfe D, Bonaparte J, Schramm D, Fitzpatrick E, Lin V, Cheng W, Skidmore B, Moher D, Hutton B. A protocol for a network meta-analysis of interventions to treat patients with sudden sensorineural hearing loss. Syst Rev. 2018; 7(1):74.

Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss. Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol. 2013; 34:1586–9.

Badri R, Siegel JH, Wright BA. Auditory filter shapes and high-frequency hearing in adults who have impaired speech in noise performance despite clinically normal audiograms. J Acoust Soc Am. 129, 852-863 (2011).

Basner M, Brink M, Bristow A, de Kluizenaar Y, Finegold L, Hong J, Janssen SA, Klaeboe R, Leroux T, Liebl A, Matsui T, Schwela D, Sliwinska-Kowalska M, Sörqvist P. ICBEN review of research on the biological effects of noise 2011-2014. Noise Health. 2015; 17(75):57-82.

Bramhall NF, Shi F, Arnold K, Hochedlinger K, Edge AS. Lgr5-positive supporting cells generate new hair cells in the postnatal cochlea. Stem Cell Reports. 2014; 2(3):311-22.

Carney and Schlauch; Critical Difference Table for Word Recognition Testing Derived Using Computer Simulation; Journal of Speech, Language and Hearing Researh; 2007; 50:1203-1209.

Carlsson P-I, Hjaldahl J, Magnuson A, et al. Severe to profound hearing impairment: quality of life, psychosocial consequences and audiological rehabilitation. Disabil Rehabil. 2015;37(20):1849–56.

Cox BC, Chai R, Lenoir A, Liu Z, Zhang L, Nguyen DH, Chalasani K, Steigelman KA, Fang J, Rubel EW, Cheng AG, Zuo J. Spontaneous hair cell regeneration in the neonatal mouse cochlea in vivo. Development. 2014;141(4):816-29.

Curhan SG, Willett WC, Grodstein F, Curhan GC. Longitudinal study of hearing loss and subjective cognitive function decline in men. Alzheimers Dement. 2019 Jan 21. pii: S1552-5260(18)33606-9. doi: 10.1016/j.jalz.2018.11.004.

Edwards B. The distortion of auditory perception by sensorineural hearing impairment. (2003)

Fackrell K, Hall DA, Barry JG, Hoare DJ, Performance of the Tinnitus Functional Index as a diagnostic instrument in a UK clinical population Hear Res. 2018; 358: 74-85;

Gygi B and Hall DA Background sounds and hearing-aid users: a scoping review. International Journal of Audiology, 2016; 55:1, 1-10

Health Quality Ontario. Bilateral cochlear implantation: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2018; 18(6):1–139. Доступно на веб-сайте: http://www.hqontario.ca/evidenceto-improve-care/journal-ontario-health-technology-assessment-series

Henry JA, Stewart BJ, Abrams HB, Newman CW, Griest S, Martin WH, Myers PJ, Searchfield G. Tinnitus Functional Index – Development and Clinical Application. Audiology Today 2014:26(6):40-48.

Henry JA, Griest S, Thielman E, McMillan G, Kaelin C, Carlson KF. Tinnitus Functional Index – Development, validation, outcomes research, and clinical application. Hearing Research 2015 ;334:58-64

Hirose K, Hartsock JJ, Johnson S, Santi P, Salt AN. Systemic lipopolysaccharide compromises the blood-labyrinth barrier and increases entry of serum fluorescein into the perilymph. J Assoc Res Otolaryngol. 2014;15:707–19.

Hoben R, Easow G, Pevzner S, Parker MA. Outer hair cell and auditory nerve function in speech recognition in quiet and in background noise. Front Neurosci. 11, 157 (2017).
Jacquemin L, Mertens G, Van de Heyning P, Vanderveken OM, Topsakal V, De Hertogh, W, Michiels S, Van Rompaey V, Gilles A, Sensitivity to change and convergent validity of the Tinnitus Functional Index (TFI) and the Tinnitus Questionnaire (TQ): Clinical and research perspectives Hear Res. 2019; 382:107796

Kochkin S. MarkeTrak V: "Why my hearing aids are in the drawer": The consumers' perspective. The Hearing Journal 53, 34-41 (2000).

Kujawa SG, Liberman MC. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. J Neurosci. 29, 14077-14085 (2009).

Le TN, Straatman LV, Lea J, Westerberg B. Current insights in noise-induced hearing loss: a literature review of the underlying mechanism, pathophysiology, asymmetry, and management options. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2017; 46(1):41.

Lesica NA Why do hearing aids fail to restore normal auditory perception? Trends Neurosci. 41, 174-185 (2018).

Lerner S. Limitations of conventional hearing aids: Examining common complaints and issues that can and cannot be remedied. Otolaryngol Clin North Am. 2019 Jan 3. pii: S0030-6665(18)30242-1. doi: 10.1016/j.otc.2018.11.002.

Liberman MC, Dodds LW. Single-neuron labeling and chronic cochlear pathology. Hear Res. 16, 43-53 (1984).

Liljas AEM, Wannamethee SG, Papacosta O, et al. Social and lifestyle characteristics and burden of ill-health associated with self-reported hearing and vision impairments in older men in the British community: a cross-sectional study. Lancet. 2014; 384(2):S45.

McLean WJ, Yin X, Lu L, Lenz DR, McLean D, Langer R, Karp JM, Edge ASB. Clonal expansion of Lgr5-positive cells from mammalian cochlea and high-purity generation of sensory hair cells. Cell Rep. 2017;18(8):1917-29.

Meikle MB, Henry JA, Griest SE, Stewart BJ, Abrams HB, McArdle R, Myers PJ, Newman CW, Sandridge S, Turk DC, Folmer, RL, Frederick EJ, House JW, Jacobson GP, Kinney SE, Martin WH, Nagler SM, Reich GE, Searchfield F, Sweetow R, Vernon JA. The Tinnitus Functional Index: Development of a New Clinical Measure for Chronic, Intrusive Tinnitus Ear & Hearing 2012 33(2): 153-176.

Monson BB, Hunter EJ, Story BH. Horizontal directivity of low- and high-frequency energy in speech and singing. J Acoust Soc Am. 2012; 132(1):433-41.

Noble W. Self-assessment of hearing and related functions. Whurr. 1998

Plontke SK, Biegner T, Kammerer B, Delabar U, Salt AN. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane. Otol Neurotol. 2008;29:401–6.

Pratt SR. Profound hearing loss: Addressing barriers to hearing healthcare. Semin Hear. 2018;39(4):428-36.

Ryan A, Dallos P. Effect of absence of cochlear outer hair cells on behavioral auditory threshold. Nature 253, 44-46 (1975).

Salt AN, Hartsock J, Plontke S, LeBel C, Piu F. Distribution of dexamethasone and preservation of inner ear function following intratympanic delivery of a gel-based formulation. Audiol Neurootol. 2001;16:323–35.

Salt AN, Gill RM, Hartsock JJ. Perilymph Kinetics of FITC-Dextran Reveals Homeostasis Dominated by the Cochlear Aqueduct and Cerebrospinal Fluid. J Assoc Res Otolaryngol. 2015;16:357-371.

Sawyer CS, Armitage CJ, Munro KJ, Singh G, Dawes PD. Correlates of hearing aid use in UK adults: self-reported hearing difficulties, social participation, living situation, health, and demographics. Ear Hear. 2019 Jan 17. doi: 10.1097/AUD.0000000000000695.

Sha SH, Schacht J. Emerging therapeutic interventions against noise-induced hearing loss. Expert Opin Investig Drugs. 2017; 26(1):85-96.

Studebaker GA. A 'rationalized arcsine transform. J Speech Lang Hear Res. 28, 455-462 (1985).

Thornton and Raffin. Speech-Discrimintation scores modeled as a binomial variable. J. Speech Hear. Res. 1978 21:507-518

Wang Y, Hirose K, Liberman MC. Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. J Assoc Res Otolaryngol. 2002; 3(3):248-68.

Wang X, Dellamary L, Fernandez R, Harrop A, Keithley EM, Harris JP, Ye Q, Lichter J, LeBel C, Piu F. Dose-dependent sustained release of dexamethasone in inner ear cochlear fluids using a novel local delivery approach. Audiol Neurootol. 2009;14;393–401.

Willink A, Reed NS, Lin FR. Cost-benefit analysis of hearing care services: What is it worth to Medicare? J Am Geriatr Soc. 2019 Jan 14. doi: 10.1111/jgs.15757.

Wilson BS, Tucci DL, Merson MH, O'Donoghue GM. Global hearing health care: New findings and perspectives. Lancet 2017; 390:2503-15.

Wilson and McArdle. Intra- and Inter-session Test, Retest Reliability of the Words-in-Noise (WIN) Test. J. Am. Acad. Audiol. 18:813-825 (2007)

Wu PZ, Liberman LD, Bennett K, de Gruttola V, O'Malley JT, Liberman MC. Primary neural degeneration in the human cochlea: evidence for hidden hearing loss in the aging ear. Neuroscience. 407, 8-20 (2019).

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем необязательно нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

2. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении индуцированной шумом нейросенсорной тугоухости у пациента-человека.

3. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

4. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 3, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

5. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 3, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

6. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 4 кГц; и/или по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 6 кГц; и/или по меньшей мере 40 дБ на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

7. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 6, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

8. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 6 или вариантом осуществления 7, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

9. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–8, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

10. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–9, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:
    a. 8 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или
    b. 6 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или
    c. 4 кГц – от 40 дБ нПС до 80 дБ нПС; и/или
    d. 3 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или
    e. 2 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или
    f. 1 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или
    g. 0,5 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или
    h. 0,25 Гц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС.

11. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–10, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

12. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–11, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

13. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–12, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 80 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

14. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–13, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 3 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

15. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–14, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 2 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

16. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–15, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 1 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

17. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–16, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 0,5 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

18. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 6–17, причем пациент имеет аудиограмму с

порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 0,25 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

19. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 10, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:
    a. 8 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
    b. 6 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
    c. 4 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
    d. 3 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
    e. 2 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
    f. 1 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
    g. 0,5 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
    h. 0,25 Гц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС.

20. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

21. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 4 кГц; и/или по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 6 кГц; и/или по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

22. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 21, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

23. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 21 или 22, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

24. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 21–23, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

25. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 21–24, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:
    a. 8 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
    b. 6 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
    c. 4 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
    d. 3 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
    e. 2 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
    f. 1 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
    g. 0,5 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
    h. 0,25 Гц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС.

26. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 12–18 или 21–25, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

27. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 11, 13–18 или 21–26, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

28. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 11, 12, 14–18 или 21–27, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

29. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 11–13, 15–18 или 21–28, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 3 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

30. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 11–14, 16–18 или 21–29, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 2 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

31. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 11–15, 17, 18 или 21–30, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 1 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

32. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 11–16, 18 или 21–31, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 0,5 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

33. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 11–17 или 21–32, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 0,25 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

34. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 25, причем пациент имеет аудиограмму с порогами

слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:

a. 8 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
b. 6 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
c. 4 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
d. 3 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
e. 2 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
f. 1 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
g. 0,5 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
h. 0,25 Гц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС.

35. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем стандартная оценка распознавания слов пациента составляет 90% или менее, или 85% или менее, или 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, или 50% или менее, или 40% или менее, или 30% или менее перед лечением, например, стандартная оценка распознавания слов составляет 40% или менее или 30% или менее перед лечением.

36. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 90% или менее перед лечением.

37. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 85% или менее перед лечением.

38. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 80% или менее перед лечением.

39. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 70% или менее перед лечением.

40. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

41. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

42. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 48 слов или меньше, 45 слов или меньше, 42 слова или меньше, 40 слов или меньше, 35 слов или меньше, 30 слов или меньше, 25 слов или меньше, 20 слов или меньше или 15 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением, например, 20 слов или меньше или 15 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

43. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 45 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

44. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 42 слова или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

45. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 40 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

46. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно

идентифицирует 35 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

47. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 30 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

48. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 25 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

49. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем пациент имеет порог слышимости от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 16 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

50. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 49, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:
    a. 14 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или
    b. 12 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или
    c. 10 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС.

51. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 50, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 14 кГц.

52. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 50 или 51, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 12 кГц.

53. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым одним из вариантов осуществления 50–52, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 10 кГц.

54. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, 50% или менее, 40% или менее, 30% или менее или 20% или менее перед лечением, например, оценка восприятия слов на фоне шума составляет 20% или менее перед лечением.

55. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 90% или менее перед лечением.

56. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 80% или менее перед лечением.

57. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 70% или менее перед лечением.

58. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

59. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

60. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 40% или менее перед лечением.

61. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 30% или менее перед лечением.

62. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 63 слова или меньше, 56 слов или меньше, 49 слов или меньше, 42 слова или меньше, 35 слов или меньше, 28 слов или меньше или 21 слово или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, до лечения.

63. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 63 слова или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

64. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 56 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

65. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 49 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

66. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 42 слова или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

67. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 35 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

68. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 28 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

69. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 21 слово или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

70. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 32 слова или меньше, 28 слов или меньше, 24 слова или меньше, 21 слово или меньше, 17 слов или меньше, 14 слов или меньше или 11 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, до лечения.

71. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 32 слова или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

72. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 28 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

73. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 24 слова или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

74. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 21 слово или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

75. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 17 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

76. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 14 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

77. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем пациент правильно идентифицирует 11 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

78. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 3–77, причем пациент имеет внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

79. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 78, причем пациент имеет внезапную нейросенсорную тугоухость.

80. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 78, причем пациент имеет индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

81. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении скрытой потери слуха у пациента-человека.

82. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 81, причем пациент имеет:
    (i) пороги слышимости менее чем 25 дБ нПС на частотах 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и
    (ii) оценку восприятия слов на фоне шума 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, 50% или менее перед лечением;
    и причем указанное лечение предполагает по меньшей мере улучшение оценки восприятия слов на фоне шума.

83. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении пациента-человека, причем пациент имеет:
    (i) пороги слышимости менее чем 25 дБ нПС на частотах 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и
    (ii) оценку восприятия слов на фоне шума 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, 50% или менее перед лечением;
    и причем указанное лечение предполагает по меньшей мере улучшение оценки восприятия слов на фоне шума.

84. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 82 или вариантом осуществления 83, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 90% или менее перед лечением.

85. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 82 или вариантом осуществления 83, причем оценка

восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 80% или менее перед лечением.

86. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 82 или вариантом осуществления 83, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 70% или менее перед лечением.

87. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 82 или вариантом осуществления 83, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

88. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 82 или вариантом осуществления 83, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

89. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 81–88, причем пациент имеет порог слышимости от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 16 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

90. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 89, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:
    a. 14 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или
    b. 12 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или
    c. 10 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС.

91. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 90, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 14 кГц.

92. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 90 или вариантом осуществления 91, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 12 кГц.

93. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 90–92, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 10 кГц.

94. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 25 дБ, около 24 дБ, около 23 дБ, около 22 дБ, около 21 дБ, около 20 дБ, около 19 дБ, около 18 дБ, около 17 дБ, около 16 дБ, около 15 дБ, около 14 дБ, около 13 дБ, около 12 дБ, около 11 дБ, около 10 дБ, около 9 дБ, около 8 дБ, около 7 дБ или около 6 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

95. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 25 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

96. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 24 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

97. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на

восприятие слов на фоне шума составляет около 23 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

98. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 22 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

99. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 21 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

100. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 20 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

101. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 19 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

102. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 18 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

103. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум

(SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 17 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

104. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 16 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

105. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 15 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

106. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 14 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

107. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 13 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

108. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 12 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

109. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 11 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

110. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 10 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

111. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 9 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

112. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 8 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

113. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 7 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

114. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 94, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 6 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

115. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток представляет(-ют) собой агент(-ы) для активации клеток-предшественников.

116. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток представляет(-ют) собой ингибитор гамма-секретазы.

117. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой семагацестат (LY 450139) или его фармацевтически приемлемую соль.

118. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой бегацестат (GSI-953) или его фармацевтически приемлемую соль.

119. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой авагацестат (BMS-708163) или его фармацевтически прие млемую соль.

120. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой EVP-0962 или его фармацевтически приемлемую соль.

121. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой кренигацестат LY 3039478 (JSMD194) или его фармацевтически приемлемую соль.

122. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой MK-0572 или его фармацевтически приемлемую соль.

123. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой NIC5-15 или его фармацевтически приемлемую соль.

124. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой NGP 555 или его фармацевтически приемлемую соль.

125. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой нирогацестат (PF 030840140) или его фармацевтически приемлемую соль.

126. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой PF-06648671 или его фармацевтически приемлемую соль.

127. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой RO4929097 или его фармацевтически приемлемую соль.

128. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой BMS-905024 или его фармацевтически приемлемую соль.

129. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой BMS-932481 или его фармацевтически приемлемую соль.

130. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой BMS-986133 или его фармацевтически приемлемую соль.

131. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой BMS 299897 или его фармацевтически приемлемую соль.

132. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой BPN-15606 или его фармацевтически приемлемую соль.

133. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой карпрофен или его фармацевтически приемлемую соль.

134. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой CHF5022 или его фармацевтически приемлемую соль.

135. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой CHF5074 или его фармацевтически приемлемую соль.

136. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой соединение E (CAS № 209986-17-4) или его фармацевтически приемлемую соль.

137. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой соединение W (CAS № 173550-33-9) или его фармацевтически приемлемую соль.

138. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой DAPT или его фармацевтически приемлемую соль.

139. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой DBZ или его фармацевтически приемлемую соль.

140. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой E-2012 или его фармацевтически приемлемую соль.

141. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой EVP-A или его фармацевтически приемлемую соль.

142. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой EVP-B или его фармацевтически приемлемую соль.

143. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой EVP-0015962 или его фармацевтически приемлемую соль.

144. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой Флуризан™ или его фармацевтически приемлемую соль.

145. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой GSI-136 или его фармацевтически приемлемую соль.

146. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой индометацин или его фармацевтически приемлемую соль.

147. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой JLK 6 или его фармацевтически приемлемую соль.

148. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой JNJ-40418677 или его фармацевтически приемлемую соль.

149. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой L-685,458, или его фармацевтически приемлемую соль.

150. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой дезгидрокси (LY-411575) или его фармацевтически приемлемую соль.

151. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой LY 411575 или его фармацевтически приемлемую соль.

152. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой MDL 28170 или его фармацевтически приемлемую соль.

153. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой MRK 560 или его фармацевтически приемлемую соль.

154. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой MW167 или его фармацевтически приемлемую соль.

155. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой NMK-T-057 или его фармацевтически приемлемую соль.

156. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 116, причем ингибитор гамма-секретазы представляет собой сульдинак сульфид или его фармацевтически приемлемую соль.

157. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту, причем необязательно нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

158. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении индуцированной шумом нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту.

159. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту.

160. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 159, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

161. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 159, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по

меньшей мере 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

162. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 4 кГц; и/или по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 6 кГц; и/или по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту.

163. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 162, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

164. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 162 или вариантом осуществления 163, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

165. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–164, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

166. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–165, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:

a. 8 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или
b. 6 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или
c. 4 кГц – от 40 дБ нПС до 80 дБ нПС; и/или
d. 3 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или
e. 2 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

f. 1 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

g. 0,5 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и/или

h. 0,25 Гц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС.

167. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–166, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

168. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–167, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

169. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–168, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 80 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

170. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–169, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 3 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

171. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–170, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 2 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

172. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–171, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 1 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

173. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–172, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 0,5 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

174. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 162–173, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 0,25 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

175. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 166, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:

a. 8 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
b. 6 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
c. 4 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
d. 3 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
e. 2 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
f. 1 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
g. 0,5 кГц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС; и
h. 0,25 Гц – от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС.

176. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту.

177. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 4 кГц; и/или по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 6 кГц; и/или

по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту.

178. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 177, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

179. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 177 или вариантом осуществления 178, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

180. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 177–179, причем пациент имеет порог слышимости по меньшей мере 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

181. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 177–180, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:

a. 8 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
b. 6 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
c. 4 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
d. 3 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
e. 2 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
f. 1 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
g. 0,5 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и/или
h. 0,25 Гц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС.

182. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 168–174 или 177–181, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

183. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 167, 169–174 или 177–182, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 6 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

184. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 167, 168, 170–174 или 177–183, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 4 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

185. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 167–169, 171–174 или 177–184, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 3 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

186. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 167–170, 172–174 или 177–185, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 2 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

187. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 167–171, 173, 174 или 177–186, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ

нПС до 40 дБ нПС на частоте 1 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

188. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 167–172, 174 или 177–187, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 0,5 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

189. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 167–173 или 177–188, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС на частоте 0,25 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

190. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 181, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:

a. 8 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
b. 6 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
c. 4 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
d. 3 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
e. 2 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
f. 1 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
g. 0,5 кГц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС; и
h. 0,25 Гц – от 25 дБ нПС до 40 дБ нПС.

191. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–190, причем стандартная оценка распознавания слов пациента составляет 90% или менее, 85% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее или 50% или менее перед лечением.

192. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–191, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 90% или менее перед лечением.

193. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–192, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 85% или менее перед лечением.

194. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–193, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 80% или менее перед лечением.

195. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–194, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 70% или менее перед лечением.

196. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–195, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

197. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–196, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

198. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–197, причем пациент правильно идентифицирует 45 слов или меньше, 42 слова или меньше, 40 слов или меньше, 35 слов или меньше, 30 слов или меньше или 25 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

199. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–198, причем пациент

правильно идентифицирует 45 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

200. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–199, причем пациент правильно идентифицирует 42 слова или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

201. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–200, причем пациент правильно идентифицирует 40 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

202. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–201, причем пациент правильно идентифицирует 35 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

203. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–202, причем пациент правильно идентифицирует 30 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

204. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–203, причем пациент правильно идентифицирует 25 слов или меньше в ходе стандартного теста на распознавание слов, в котором используется 50 слов, перед лечением.

205. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем пациент имеет порог слышимости от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 16 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту.

206. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 205, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:

a. 14 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или
b. 12 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или
c. 10 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС.

207. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 206, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 14 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

208. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 206 или вариантом осуществления 207, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 12 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

209. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 206–208, причем пациент имеет аудиограмму с порогом слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 10 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

210. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–209, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, 50% или менее, 40% или менее или 30% или менее перед лечением.

211. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 116–210, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 90% или менее перед лечением.

212. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–211, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 80% или менее перед лечением.

213. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–212, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 70% или менее перед лечением.

214. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–213, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 60% или менее перед лечением.

215. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–214, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 50% или менее перед лечением.

216. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–215, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 40% или менее перед лечением.

217. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–216, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 30% или менее перед лечением.

218. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–217, причем пациент правильно идентифицирует 63 слова или меньше, 56 слов или меньше, 49 слов или меньше, 42 слова или меньше, 35 слов или меньше, 28 слов или меньше или 21 слово или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

219. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–218, причем пациент правильно идентифицирует 63 слова или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

220. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–219, причем пациент правильно идентифицирует 56 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

221. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–220, причем пациент правильно идентифицирует 49 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

222. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–221, причем пациент правильно идентифицирует 42 слова или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

223. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–222, причем пациент правильно идентифицирует 35 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

224. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–223, причем пациент правильно идентифицирует 28 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

225. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–224, причем пациент правильно идентифицирует 21 слово или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 70 слов, перед лечением.

226. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–225, причем пациент правильно идентифицирует 32 слова или меньше, 28 слов или меньше, 24 слова или

меньше, 21 слово или меньше, 17 слов или меньше, 14 слов или меньше или 11 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

227. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–226, причем пациент правильно идентифицирует 32 слова или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

228. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–227, причем пациент правильно идентифицирует 28 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

229. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–228, причем пациент правильно идентифицирует 24 слова или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

230. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–229, причем пациент правильно идентифицирует 21 слово или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

231. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–230, причем пациент правильно идентифицирует 17 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

232. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–231, причем пациент правильно идентифицирует 14 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

233. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–232, причем пациент правильно идентифицирует 11 слов или меньше в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, в котором используется 35 слов, перед лечением.

234. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 159–233, причем пациент имеет внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

235. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 234, причем пациент имеет внезапную нейросенсорную тугоухость.

236. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 234, причем пациент имеет индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

237. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении скрытой потери слуха у пациента-человека, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту.

238. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 237, причем пациент имеет:

(i) пороги слышимости менее чем 25 дБ нПС на частотах 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и

(ii) оценку восприятия слов на фоне шума 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, 50% или менее перед лечением;

и причем указанное лечение предполагает по меньшей мере улучшение оценки восприятия слов на фоне шума.

239. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения при лечении пациента-человека, причем пациент имеет:

(i) пороги слышимости менее чем 25 дБ нПС на частотах 0,25 кГц, 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц, 3 кГц, 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и

(ii) оценку восприятия слов на фоне шума 90% или менее, 80% или менее, 70% или менее, 60% или менее, 50% или менее перед лечением;

и причем указанное лечение предполагает по меньшей мере улучшение оценки восприятия слов на фоне шума, причем указанный агонист Wnt и указанный эпигенетический модулятор вводят пациенту.

240. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 238 или вариантом осуществления 239, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 90% или менее перед лечением.

241. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 238–240, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 80% или менее перед лечением.

242. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 238–241, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 70% или менее перед лечением.

243. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 238–242, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 60% или менее перед лечением.

244. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 238–243, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 50% или менее перед лечением.

245. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 237–244, причем пациент имеет порог слышимости от 40 дБ нПС до 70 дБ нПС на частоте 16 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

246. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 245, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в следующих диапазонах при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением:

a. 14 кГц – от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС; и/или
b. 12 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС; и/или
c. 10 кГц – от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС.

247. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 246, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 85 дБ нПС на частоте 14 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

248. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 246 или вариантом осуществления 247, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 12 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

249. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 246–248, причем пациент имеет аудиограмму с порогами слышимости в диапазоне от 40 дБ нПС до 95 дБ нПС на частоте 10 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

250. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–249, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 25 дБ, около 24 дБ, около 23 дБ, около 22 дБ, около 21 дБ, около 20 дБ, около 19 дБ, около 18 дБ, около 17 дБ, около 16 дБ, около 15 дБ, около 14 дБ, около 13 дБ, около 12 дБ, около 11 дБ, около 10 дБ, около 9 дБ, около 8 дБ, около 7 дБ или около 6 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

251. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 25 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

252. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 24 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

253. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 23 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

254. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 22 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

255. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 21 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

256. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 20 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

257. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 19 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

258. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 18 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

259. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 17 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

260. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 16 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

261. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 15 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

262. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум

(SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 14 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

263. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 13 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

264. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 209, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 12 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

265. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 11 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

266. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 10 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

267. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 9 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

268. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 8 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

269. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 7 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

270. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 250, причем соотношение сигнал/шум (SNR) пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума составляет около 6 дБ, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

271. Агонист Wnt для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–270, причем агонист Wnt отделен от эпигенетического модулятора.

272. Эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–270, причем эпигенетический модулятор отделен от агониста Wnt.

273. Агонист Wnt и эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–270, причем агонист Wnt и эпигенетический модулятор находятся в комбинации.

274. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK3 или его фармацевтически приемлемую соль.

275. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK3-α или его фармацевтически приемлемую соль.

276. Агонист Wnt и эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK3-β или его фармацевтически приемлемую соль.

277. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 274, причем ингибитор GSK3 представляет собой AZD1080 или его фармацевтически приемлемую соль.

278. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 274, причем ингибитор GSK3 представляет собой LY2090314 или его фармацевтически приемлемую соль.

279. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 274, причем ингибитор GSK3 представляет собой замещенный 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

280. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 274, причем ингибитор GSK3 представляет собой ингибитор GSK3 XXII или его фармацевтически приемлемую соль.

281. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-4-(2-(пиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1H-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

282. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

283. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-этинил-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

284. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-амино-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

285. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 1-(9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2-карбонил)пиперидин-4-карбальдегид или его фармацевтически приемлемую соль.

286. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-

карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

287. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

288. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

289. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(бензо[d]изоксазол-3-ил)-4-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

290. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой N-(7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

291. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-

2,5-дион представляет собой 3-(9-(дифторметил)-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

292. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

293. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

294. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

295. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 2-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

296. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

297. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

298. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

299. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(4-(аминометил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

300. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-9-

(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

301. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 2-(4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

302. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(3,3,4,4,5,5-гексафторпиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

303. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(3,3,5,5-тетрафторпиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

304. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(2,2,6,6-тетрафторморфолин-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

305. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-

а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(4,4-дифтор-3-гидроксипиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

306. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(4-(дифтор(гидрокси)метил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

307. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(6,6-дифтор-1,4-оксазепан-4-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

308. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)-4-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

309. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил-d10)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

310. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил-3,3,4,4-d4)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

311. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

312. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

313. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1H-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

314. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(4-аминопиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-

тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

315. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

316. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-9-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

317. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-(пиперидин-4-илметил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

318. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-илметил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

319. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-

а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 9-фтор-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

320. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-((1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

321. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(2-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

322. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(9-фтор-2-(8-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

323. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(2-(2,2,6,6-тетрафторморфолин-4-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

324. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 3-(2-(6,6-дифтор-1,4-оксазепан-4-карбонил)-9-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-7-ил)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1Н-пиррол-2,5-дион или его фармацевтически приемлемую соль.

325. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-карбонил)-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

326. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 9-циано-7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-N-метил-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-3,4-дигидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-2(1Н)-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

327. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 279, причем замещенный 3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-4-(1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино-[6,7,1-хи]индол-7-ил)пиррол-2,5-дион представляет собой 7-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-(8-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-[1,4]диазепино[6,7,1-хи]индол-9-карбонитрил или его фармацевтически приемлемую соль.

328. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой аналог LY2090314, известный в данной области техники.

329. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-1 или его фармацевтически приемлемую соль.

330. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-2/Irp или его фармацевтически приемлемую соль.

331. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-2b/13 или его фармацевтически приемлемую соль.

332. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-3/Int-4 или его фармацевтически приемлемую соль.

333. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-3a или его фармацевтически приемлемую соль.

334. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-4 или его фармацевтически приемлемую соль.

335. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-5a или его фармацевтически приемлемую соль.

336. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-5b или его фармацевтически приемлемую соль.

337. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-6 или его фармацевтически приемлемую соль.

338. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-7a или его фармацевтически приемлемую соль.

339. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-7b или его фармацевтически приемлемую соль.

340. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-8a/8d или его фармацевтически приемлемую соль.

341. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-8b или его фармацевтически приемлемую соль.

342. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-9a/14 или его фармацевтически приемлемую соль.

343. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-9b/14b/15 или его фармацевтически приемлемую соль.

344. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-10a или его фармацевтически приемлемую соль.

345. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-10b/12 или его фармацевтически приемлемую соль.

346. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-11 или его фармацевтически приемлемую соль.

347. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Wnt-16 или его фармацевтически приемлемую соль.

348. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой R-спондин 1/2/3/4 или его фармацевтически приемлемую соль.

349. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой норрин или его фармацевтически приемлемую соль.

350. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой BML-284 или его фармацевтически приемлемую соль.

351. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой IQ 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

352. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой DCA или его фармацевтически приемлемую соль.

353. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой QS 11 или его фармацевтически приемлемую соль.

354. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой WASP-1 или его фармацевтически приемлемую соль.

355. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой WAY 316606 или его фармацевтически приемлемую соль.

356. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой (диметиламино)пропил)-2-этил-5-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль.

357. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой циклоспорин A (CsA) или его фармацевтически приемлемую соль.

358. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой PSC833 (вальсподар) или его фармацевтически приемлемую соль.

359. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой аналог циклоспорина.

360. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой WAY-262611 или его фармацевтически приемлемую соль.

361. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой HLY78 или его фармацевтически приемлемую соль.

362. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой SKL2001 или его фармацевтически приемлемую соль.

363. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Cpd1 или его фармацевтически приемлемую соль.

364. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Cpd2 или его фармацевтически приемлемую соль.

365. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ISX 9 или его фармацевтически приемлемую соль.

366. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой селуметиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

367. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой радицикол или его фармацевтически приемлемую соль.

368. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой AT 7519 или его фармацевтически приемлемую соль.

369. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой AZD1080 или его фармацевтически приемлемую соль.

370. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой тивантиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

371. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой I5 или его фармацевтически приемлемую соль.

372. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой BRD4003, хиральн. или его фармацевтически приемлемую соль.

373. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой BRD1172 или его фармацевтически приемлемую соль.

374. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой BRD1652 или его фармацевтически приемлемую соль.

375. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой AR-A014418 или его фармацевтически приемлемую соль.

376. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой бикинин или его фармацевтически приемлемую соль.

377. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой гимениальдизин или его фармацевтически приемлемую соль.

378. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой алоизин A или его фармацевтически приемлемую соль.

379. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой алоизин B или его фармацевтически приемлемую соль.

380. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой TWS119 или его фармацевтически приемлемую соль.

381. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой CT20026 или его фармацевтически приемлемую соль.

382. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой CHIR99021 или его фармацевтически приемлемую соль.

383. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой CHIR98014 или его фармацевтически приемлемую соль.

384. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой CHIR98023 или его фармацевтически приемлемую соль.

385. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой CHIR98024 или его фармацевтически приемлемую соль.

386. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой CGP60474 или его фармацевтически приемлемую соль.

387. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой AZD2858 (AR28) или его фармацевтически приемлемую соль.

388. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой CID 755673 или его фармацевтически приемлемую соль.

389. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой TCS 2002 или его фармацевтически приемлемую соль.

390. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой дибромкантареллин или его фармацевтически приемлемую соль.

391. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ML320 или его фармацевтически приемлемую соль.

392. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой флавопиридол или его фармацевтически приемлемую соль.

393. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой гименидин или его фармацевтически приемлемую соль.

394. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой 6-броминдирубин-3-ацетоксим или его фармацевтически приемлемую соль.

395. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой индирубин-3’-моноксим или его фармацевтически приемлемую соль.

396. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой 5-йодо-индирубин-3’-моноксим или его фармацевтически приемлемую соль.

397. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой индирубин-5-сульфоновой кислоты натриевую соль или ее фармацевтически приемлемую соль.

398. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой индирубин или его фармацевтически приемлемую соль.

399. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой хлорид лития или его фармацевтически приемлемую соль.

400. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой бериллий или его фармацевтически приемлемую соль.

401. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой цинк или его фармацевтически приемлемую соль.

402. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой вольфрамат или его фармацевтически приемлемую соль.

403. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой GF109203x или его фармацевтически приемлемую соль.

404. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Ro318220 или его фармацевтически приемлемую соль.

405. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt

представляет собой бисиндолилмалеимид X HCl или его фармацевтически приемлемую соль.

406. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой энзастаурин или его фармацевтически приемлемую соль.

407. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой SB-216763 или его фармацевтически приемлемую соль.

408. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой SB-415286 или его фармацевтически приемлемую соль.

409. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой 3F8 или его фармацевтически приемлемую соль.

410. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой TCS 21311 или его фармацевтически приемлемую соль.

411. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой LY2090314 или его фармацевтически приемлемую соль.

412. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой IM-12 или его фармацевтически приемлемую соль.

413. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой KT 5720 или его фармацевтически приемлемую соль.

414. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой изогранулатимид или его фармацевтически приемлемую соль.

415. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой BIP-135 или его фармацевтически приемлемую соль.

416. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой CP21R7 или его фармацевтически приемлемую соль.

417. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой HB12 или его фармацевтически приемлемую соль.

418. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой DW12 или его фармацевтически приемлемую соль.

419. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой NP309 или его фармацевтически приемлемую соль.

420. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой (RRu)-HB1229 или его фармацевтически приемлемую соль.

421. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой (RRu)-NP549 или его фармацевтически приемлемую соль.

422. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой стауроспорин или его фармацевтически приемлемую соль.

423. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой манзамин A или его фармацевтически приемлемую соль.

424. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой TC-G 24 или его фармацевтически приемлемую соль.

425. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой SU9516 или его фармацевтически приемлемую соль.

426. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой AZD1080 или его фармацевтически приемлемую соль.

427. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой кенпауллон или его фармацевтически приемлемую соль.

428. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Соед 17b или его фармацевтически приемлемую соль.

429. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой азакенпауллон или его фармацевтически приемлемую соль.

430. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой альстерпауллон или его фармацевтически приемлемую соль.

431. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой альстерпауллон CN этил или его фармацевтически приемлемую соль.

432. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой казпауллон или его фармацевтически приемлемую соль.

433. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой FRATtide или его фармацевтически приемлемую соль.

434. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой L803 или его фармацевтически приемлемую соль.

435. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой L803-mts или его фармацевтически приемлемую соль.

436. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой AT 7519 или его фармацевтически приемлемую соль.

437. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой NSC 693868 или его фармацевтически приемлемую соль.

438. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой VP0 или его фармацевтически приемлемую соль.

439. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой палинурин или его фармацевтически приемлемую соль.

440. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой трикантин или его фармацевтически приемлемую соль.

441. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой NP031115 или его фармацевтически приемлемую соль.

442. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой NP031112 (тидеглусиб) или его фармацевтически приемлемую соль.

443. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой AR-A014418 или его фармацевтически приемлемую соль.

444. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой A-1070722 или его фармацевтически приемлемую соль.

445. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Соединение (R)-DW12 или его фармацевтически приемлемую соль.

446. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой Соединение лямбда-OS1 или его фармацевтически приемлемую соль.

447. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой GSK-3b XXII или его фармацевтически приемлемую соль.

448. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3β XVIII или его фармацевтически приемлемую соль.

449. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3β XVI или его фармацевтически приемлемую соль.

450. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3β XVII или его фармацевтически приемлемую соль.

451. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3 IX или его фармацевтически приемлемую соль.

452. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3 X или его фармацевтически приемлемую соль.

453. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

454. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3β XI или его фармацевтически приемлемую соль.

455. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой (RRu)-HB1229 или его фармацевтически приемлемую соль.

456. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой (RRu)-NP549 или его фармацевтически приемлемую соль.

457. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой NP309 или его фармацевтически приемлемую соль.

458. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3 II или его фармацевтически приемлемую соль.

459. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3 XIII или его фармацевтически приемлемую соль.

460. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–273, причем агонист Wnt представляет собой ингибитор GSK-3β I или его фармацевтически приемлемую соль.

461. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–460, причем агент, имеющий активность эпигенетического модулятора, представляет собой ингибитор LSD1 или его фармацевтически приемлемую соль.

462. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–460, причем агент, имеющий активность эпигенетического модулятора, представляет собой ингибитор HDAC или его фармацевтически приемлемую соль.

463. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–460, причем агент, имеющий активность эпигенетического модулятора, представляет собой ингибитор EZH2 или его фармацевтически приемлемую соль.

464. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–460, причем агент, имеющий активность эпигенетического модулятора, представляет собой ингибитор DOT1L или его фармацевтически приемлемую соль.

465. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–460, причем агент, имеющий активность эпигенетического модулятора, представляет собой ингибитор KDM или его фармацевтически приемлемую соль.

466. Агонист Wnt и/или активатор TAZ или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, как определено в любом из вариантов осуществления 157–270, причем указанный агонист Wnt и указанный активатор TAZ вводят пациенту.

467. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–460, причем агент, имеющий активность эпигенетического модулятора, представляет собой вальпроевую кислоту (VPA) или ее фармацевтически приемлемую соль, например, вальпроат натрия.

468. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор или активатор TAZ для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 157–467, причем также вводится второй эпигенетический модулятор.

469. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD1 представляет собой GSK2879552 или его фармацевтически приемлемую соль.

470. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD1 является необратимым.

471. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD1 представляет собой GSK-LSD1 или его фармацевтически приемлемую соль.

472. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD1 представляет собой транилципромин (TCP) или его фармацевтически приемлемую соль.

473. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD1 представляет собой фенелзина сульфат или его фармацевтически приемлемую соль.

474. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем агент, имеющий активность ингибитора LSD1, представляет собой ORY-2001 (вафидемстат) или его фармацевтически приемлемую соль.

475. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем агент, имеющий активность ингибитора LSD1, представляет собой SP-2577 (секлидемстат) или его фармацевтически приемлемую соль.

476. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем агент, имеющий активность ингибитора LSD1, представляет собой осимертиниб (AZD9291) или его фармацевтически приемлемую соль.

477. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем агент, имеющий активность ингибитора LSD1, представляет собой GCG-11047 (PG-11047) или его фармацевтически приемлемую соль.

478. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем агент, имеющий активность ингибитора LSD1, представляет собой ORY-1001 (RG6016, RO7051790, иададемстат) или его фармацевтически приемлемую соль.

479. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем агент, имеющий активность ингибитора LSD1, представляет собой IMG-7289 или его фармацевтически приемлемую соль.

480. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем агент, имеющий активность ингибитора LSD1, представляет собой CC-90011 или его фармацевтически приемлемую соль.

481. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем агент, имеющий активность ингибитора LSD1, представляет собой INCB059872 или его фармацевтически приемлемую соль.

482. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой TCP, транс-хиральный, из J. American Chemical Society (2010), 132(19), 6827-6833 или его фармацевтически приемлемую соль.

483. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой TCP, цис, из Bioorganic Medicinal Chemistry 2008, 16(15), 7148-7166 или его фармацевтически приемлемую соль.

484. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой TCP, цис-хиральный, или его фармацевтически приемлемую соль.

485. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой RN-1 из Medicinal Research Reviews 2013, 33(4), 873-910 или его фармацевтически приемлемую соль.

486. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 1 из PLoS One (2017), 12(2), e0170301 или его фармацевтически приемлемую соль.

487. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 45 из Medicinal Research Reviews 2013, 33(4), 873-910 или его фармацевтически приемлемую соль.

488. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой RN-7 из Epigenomics (2015), 7(8), 1379-1396 или его фармацевтически приемлемую соль.

489. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 5A из Future Med. Chem. (2017) 9(11), 1161–1174 или его фармацевтически приемлемую соль.

490. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 2 из Medicinal Research Reviews 2015, 35(3), 586-618 или его фармацевтически приемлемую соль.

491. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 12f из Med. Chem. Commun., 2015, 6, 665–670 или его фармацевтически приемлемую соль.

492. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой T-3775440 из Medicinal Research Reviews 2013, 33(4), 873-910 или его фармацевтически приемлемую соль.

493. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой OG-L002 или его фармацевтически приемлемую соль.

494. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой S2101 или его фармацевтически приемлемую соль.

495. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой NCL-1 или его фармацевтически приемлемую соль.

496. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 9A из Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 27 (2017) 2099–2101 или его фармацевтически приемлемую соль.

497. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 191 из Chem. Pharm. Bull. 63, 882–889 (2015) или его фармацевтически приемлемую соль.

498. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой NCD-25 или его фармацевтически приемлемую соль.

499. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой NCD-38 или его фармацевтически приемлемую соль.

500. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 14A из RSC Advances (2018), 8(3), 1666-1676 или его фармацевтически приемлемую соль.

501. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 15A из RSC Advances (2018), 8(3), 1666-1676 или его фармацевтически приемлемую соль.

502. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 15B из RSC Advances (2018), 8(3), 1666-1676 или его фармацевтически приемлемую соль.

503. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 4 из Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 28 (2018) 1001–1004 или его фармацевтически приемлемую соль.

504. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой паргилин или его фармацевтически приемлемую соль.

505. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой пептид, описанный в Nature Structural & Molecular Biology, 2007, 14(6), 535, или его фармацевтически приемлемую соль.

506. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой бизин или его фармацевтически приемлемую соль.

507. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 5a из Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 26 (2016) 4552–4557 или его фармацевтически приемлемую соль.

508. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 5n из Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 26 (2016) 4552–4557 или его фармацевтически приемлемую соль.

509. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой SP-2509 (HCI-2509) или его фармацевтически приемлемую соль.

510. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой LSD1-IN-32 из J. Med. Chem. 2017, 60, 7984−7999 или его фармацевтически приемлемую соль.

511. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой LSD1-IN-11p из Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 27 (2017) 3190–3195 или его фармацевтически приемлемую соль.

512. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой резвератрол или его фармацевтически приемлемую соль.

513. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой гидроксиламин или его фармацевтически приемлемую соль.

514. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 8c из Bioorganic Medicinal Chemistry 2018, 26, 6000 или его фармацевтически приемлемую соль.

515. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой CBB-1007 или его фармацевтически приемлемую соль.

516. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой намолин из Int. J. Cancer 2012, 131, 2704–2709 или его фармацевтически приемлемую соль.

517. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой GSK-354 из Future Medicinal Chemistry (2017), 9(11), 1227-1242 или его фармацевтически приемлемую соль.

518. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой GSK-690 из Future Medicinal Chemistry (2017), 9(11), 1227-1242 или его фармацевтически приемлемую соль.

519. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой E11 или его фармацевтически приемлемую соль.

520. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой MC2694 или его фармацевтически приемлемую соль.

521. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой альфа-мангостин или его фармацевтически приемлемую соль.

522. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 4 из European Journal of Medicinal Chemistry (2019), 162, 555–567 или его фармацевтически приемлемую соль.

523. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 10d из Bioorganic Chemistry 2018, 78, 7-16 или его фармацевтически приемлемую соль.

524. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1

представляет собой соединение 90 из J. Med. Chem. 2017, 60, 1673−1692 или его фармацевтически приемлемую соль.

525. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 46 J. Med. Chem. 2017, 60, 1693−1715 или его фармацевтически приемлемую соль.

526. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 49 J. Med. Chem. 2017, 60, 1693−1715 или его фармацевтически приемлемую соль.

527. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой соединение 50 J. Med. Chem. 2017, 60, 1693−1715 или его фармацевтически приемлемую соль.

528. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой полимиксин B из Future Medicinal Chemistry (2017), 9(11), 1227-1242 или его фармацевтически приемлемую соль.

529. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой полимиксин E из Future Medicinal Chemistry (2017), 9(11), 1227-1242 или его фармацевтически приемлемую соль.

530. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой байкалин или его фармацевтически приемлемую соль.

531. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1

представляет собой соединение 16Q из Med. Chem. Commun., 2013, 4, 1513 или его фармацевтически приемлемую соль.

532. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой ингибитор LSD1 24 или его фармацевтически приемлемую соль.

533. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой геранилгераноевую кислоту из Biochemical and Biophysical Research Communications 444 (2014) 24–29 или ее фармацевтически приемлемую соль.

534. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой геранилгераниол или его фармацевтически приемлемую соль.

535. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой тиокарбамат или его фармацевтически приемлемую соль.

536. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой тиомочевину или ее фармацевтически приемлемую соль.

537. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой тиенопиррол или его фармацевтически приемлемую соль.

538. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой 4SC-202 или его фармацевтически приемлемую соль.

539. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой ORY-3001 или его фармацевтически приемлемую соль.

540. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой JL1037 из Oncotarget 2017, 8(19), 31901-31914 или его фармацевтически приемлемую соль.

541. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой FLI-06 или его фармацевтически приемлемую соль.

542. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 461, причем ингибитор LSD-1 представляет собой комплекс родия 1 из J. Med. Chem. 2017, 60, 2597−2603 или его фармацевтически приемлемую соль.

543. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой фенилбутират или его фармацевтически приемлемую соль.

544. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой 2-гексил-4-пентиноевую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

545. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой бутират или его фармацевтически приемлемую соль.

546. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой AN-9 или его фармацевтически приемлемую соль.

547. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой энтиностат или его фармацевтически приемлемую соль.

548. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой моцетиностат или его фармацевтически приемлемую соль.

549. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой тацединалин или его фармацевтически приемлемую соль.

550. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой BML-210 или его фармацевтически приемлемую соль.

551. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой NKL 22 или его фармацевтически приемлемую соль.

552. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой RGFP109 или его фармацевтически приемлемую соль.

553. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой RGFP136 или его фармацевтически приемлемую соль.

554. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой RGFP966 или его фармацевтически приемлемую соль.

555. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой 4SC-202 или его фармацевтически приемлемую соль.

556. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC IV или его фармацевтически приемлемую соль.

557. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой хидамид или его фармацевтически приемлемую соль.

558. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой TC-H 106 или его фармацевтически приемлемую соль.

559. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ромидепсин или его фармацевтически приемлемую соль.

560. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой трапоксин A или его фармацевтически приемлемую соль.

561. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой токсин HC или его фармацевтически приемлемую соль.

562. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой апицидин или его фармацевтически приемлемую соль.

563. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой таиландепсин A или его фармацевтически приемлемую соль.

564. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой дигидрохламидоцин или его фармацевтически приемлемую соль.

565. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой (−)-депудецин или его фармацевтически приемлемую соль.

566. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой партенолид или его фармацевтически приемлемую соль.

567. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой трихостатин A (TSA) или его фармацевтически приемлемую соль.

568. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой SAHA (золинза, вориностат) или его фармацевтически приемлемую соль.

569. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой 4-йодо-SAHA или его фармацевтически приемлемую соль.

570. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой SBHA или его фармацевтически приемлемую соль.

571. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой CBHA или его фармацевтически приемлемую соль.

572. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой LAQ-824 или его фармацевтически приемлемую соль.

573. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой PDX-101 (белиностат) или его фармацевтически приемлемую соль.

574. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой LBH-589 (панобиностат) или его фармацевтически приемлемую соль.

575. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ITF2357 (гивиностат) или его фармацевтически приемлемую соль.

576. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой PCI-34051 или его фармацевтически приемлемую соль.

577. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой PCI-24781 (абексиностат) или его фармацевтически приемлемую соль.

578. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой тубастатин А или его фармацевтически приемлемую соль.

579. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой CUDC-101 или его фармацевтически приемлемую соль.

580. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой оксамфлатин или его фармацевтически приемлемую соль.

581. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ITF2357 или его фармацевтически приемлемую соль.

582. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой буфексамак или его фармацевтически приемлемую соль.

583. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой APHA, Соединение 8 или его фармацевтически приемлемую соль.

584. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой тубацин или его фармацевтически приемлемую соль.

585. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой бутирилгидроксамовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

586. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой MC 1568 или его фармацевтически приемлемую соль.

587. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой SB939 (працинoстат) или его фармацевтически приемлемую соль.

588. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой 4SC-201 (ресминостат) или его фармацевтически приемлемую соль.

589. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой тефиностат (CHR-2845) или его фармацевтически приемлемую соль.

590. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой CHR-3996 или его фармацевтически приемлемую соль.

591. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой NSC 57457 или его фармацевтически приемлемую соль.

592. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой CG200745 или его фармацевтически приемлемую соль.

593. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ACY1215 или его фармацевтически приемлемую соль.

594. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой некстурастат A или его фармацевтически приемлемую соль.

595. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой дроксиностат или его фармацевтически приемлемую соль.

596. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой скриптаид или его фармацевтически приемлемую соль.

597. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой BRD9757 или его фармацевтически приемлемую соль.

598. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой HPOB или его фармацевтически приемлемую соль.

599. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой CAY10603 или его фармацевтически приемлемую соль.

600. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC6 III или его фармацевтически приемлемую соль.

601. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой M 344 или его фармацевтически приемлемую соль.

602. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой 4-(диметиламино)-N-[6-(гидроксиамино)-6-оксогексил]-бензамид или его фармацевтически приемлемую соль.

603. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой (S)-HDAC-42 или его фармацевтически приемлемую соль.

604. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой HNHA или его фармацевтически приемлемую соль.

605. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой пироксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

606. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой LMK235 или его фармацевтически приемлемую соль.

607. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой HDAC-IN-1 или его фармацевтически приемлемую соль.

608. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой VAHA или его фармацевтически приемлемую соль.

609. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ратджадон A или его фармацевтически приемлемую соль.

610. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой TCS HDAC6 20b или его фармацевтически приемлемую соль.

611. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой PTACH или его фармацевтически приемлемую соль.

612. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой KD 5170 или его фармацевтически приемлемую соль.

613. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC XXII или его фармацевтически приемлемую соль.

614. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ингибитор SIRT1/2 VII или его фармацевтически приемлемую соль.

615. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой TMP269 или его фармацевтически приемлемую соль.

616. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой тасхинимод или его фармацевтически приемлемую соль.

617. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой 2-(проп-2-ин-1-ил)октановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

618. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой (S)-2-(проп-2-ин-1-ил)октановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

619. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой (R)-2-(проп-2-ин-1-ил)октановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

620. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой 2-(проп-2-ин-1-ил)гептановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

621. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой (S)-2-(проп-2-ин-1-ил)гептановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

622. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой (R)-2-(проп-2-ин-1-ил)гептановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

623. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой 2-фтор-2-пропил-пентановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

624. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC II или его фармацевтически приемлемую соль.

625. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC VI или его фармацевтически приемлемую соль.

626. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC XXIV или его фармацевтически приемлемую соль.

627. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 462, причем ингибитор HDAC представляет собой ингибитор HDAC6 III или его фармацевтически приемлемую соль.

628. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой GSK126 из GSK фазы I (GSK2816126) или его фармацевтически приемлемую соль.

629. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой SHR2554 или его фармацевтически приемлемую соль.

630. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой MAK683 или его фармацевтически приемлемую соль.

631. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой CPI-0169 или его фармацевтически приемлемую соль.

632. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой EPZ-011989 или его фармацевтически приемлемую соль.

633. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой EPZ-005687 или его фармацевтически приемлемую соль.

634. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой CPI-360 или его фармацевтически приемлемую соль.

635. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой CPI-169 или его фармацевтически приемлемую соль.

636. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой SKLB1049 или его фармацевтически приемлемую соль.

637. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой ZLD1039 или его фармацевтически приемлемую соль.

638. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой ZLD1122 или его фармацевтически приемлемую соль.

639. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой GSK503 из Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001,127(4), 447-452 или его фармацевтически приемлемую соль.

640. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой GSK926 из ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 1091−1096 или его фармацевтически приемлемую соль.

641. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой GSK343 из ACS Med. Chem. Lett. 2012, 3, 1091−1096 или его фармацевтически приемлемую соль.

642. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой EBI-2511 или его фармацевтически приемлемую соль.

643. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой (R)-OR-S1 или его фармацевтически приемлемую соль.

644. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой A-395 или его фармацевтически приемлемую соль.

645. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой астемизол или его фармацевтически приемлемую соль.

646. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой EED162 или его фармацевтически приемлемую соль.

647. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой CPI-0209 или его фармацевтически приемлемую соль.

648. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой EED226 или его фармацевтически приемлемую соль.

649. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой DZNep или его фармацевтически приемлемую соль.

650. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой UNC1999 или его фармацевтически приемлемую соль.

651. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой синефунгин или его фармацевтически приемлемую соль.

652. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой таншиндиол B или его фармацевтически приемлемую соль.

653. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой таншиндиол C или его фармацевтически приемлемую соль.

654. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой Соед 44 из ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 378−383 или его фармацевтически приемлемую соль.

655. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой MC1945 из Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001,127(4), 447-452 или его фармацевтически приемлемую соль.

656. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой MC1947 из Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001,127(4), 447-452 или его фармацевтически приемлемую соль.

657. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой MC1948 из Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001,127(4), 447-452 или его фармацевтически приемлемую соль.

658. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2

представляет собой куркумин, как описано в European Journal of Pharmacology 2010, 637, 16-21, или его фармацевтически приемлемую соль.

659. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой (-)-эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) из Carcinogenesis. 2011; 32: 1525-32 или его фармацевтически приемлемую соль.

660. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой сульфорафан из Mol Pharmacol. 2011, 80, 870-8 или его фармацевтически приемлемую соль.

661. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH-2 представляет собой SAH-EZH2 из Current Medicinal Chemistry (2016), 23(27), 3025-3043 или его фармацевтически приемлемую соль.

662. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH2 представляет собой ферментативный ингибитор.

663. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH2 представляет собой CPI-1205 или его фармацевтически приемлемую соль.

664. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH2 представляет собой El1 или его фармацевтически приемлемую соль.

665. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH2 представляет собой PF-06821497 или его фармацевтически приемлемую соль.

666. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат или его фармацевтически приемлемую соль.

667. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH2 представляет собой валеметостат (DS-3201b, (R)-OR-S2) или его фармацевтически приемлемую соль.

668. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 463, причем ингибитор EZH2 представляет собой EBI-2511 или его фармацевтически приемлемую соль.

669. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой SYC-687 или его фармацевтически приемлемую соль.

670. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой SYC-522 или его фармацевтически приемлемую соль.

671. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой EPZ002696 или его фармацевтически приемлемую соль.

672. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой EPZ004450 или его фармацевтически приемлемую соль.

673. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой CN SAH или его фармацевтически приемлемую соль.

674. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой SAH или его фармацевтически приемлемую соль.

675. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой бром-деаза-SAH или его фармацевтически приемлемую соль.

676. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой соединение 21 из ACS Medicinal Chemistry Letters (2018), 9(9), 895-900 – Peptides или его фармацевтически приемлемую соль.

677. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой соединение 28 из ACS Medicinal Chemistry Letters (2018), 9(9), 895-900 – Peptides или его фармацевтически приемлемую соль.

678. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой соединение 8H из Bioorganic Chemistry (2018), 80, 649-654 или его фармацевтически приемлемую соль.

679. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой конкурентный ингибитор S-аденозилметионин (SAM) или его фармацевтически приемлемую соль.

680. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой EPZ004777 или его фармацевтически приемлемую соль.

681. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L

представляет собой пинометостат (EPZ5676) или его фармацевтически приемлемую соль.

682. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой SGC0946 или его фармацевтически приемлемую соль.

683. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 464, причем ингибитор DOT1L представляет собой соединение 8H из Bioorganic Chemistry (2018), 80, 649-654 или его фармацевтически приемлемую соль.

684. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой IBS008738 или его фармацевтически приемлемую соль.

685. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой TM-25659 или его фармацевтически приемлемую соль.

686. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой TT10 или его фармацевтически приемлемую соль.

687. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой IBS003031 или его фармацевтически приемлемую соль.

688. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой TAZ12 или его фармацевтически приемлемую соль.

689. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой TM-53 или его фармацевтически приемлемую соль.

690. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой TM-54 или его фармацевтически приемлемую соль.

691. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой (-)-эпикатехин галлат или его фармацевтически приемлемую соль.

692. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой этакридин или его фармацевтически приемлемую соль.

693. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой кемпферол или его фармацевтически приемлемую соль.

694. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой KR62980 или его фармацевтически приемлемую соль.

695. Агонист Wnt и/или активатор TAZ для применения в соответствии с вариантом осуществления 466, причем активатор TAZ представляет собой форбакеталь A или его фармацевтически приемлемую соль.

696. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой AS 8351 или его фармацевтически приемлемую соль.

697. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой EPT-103182 или его фармацевтически приемлемую соль.

698. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой TC-E 5002 или его фармацевтически приемлемую соль.

699. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой CPI-455 или его фармацевтически приемлемую соль.

700. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой CPI-4203 или его фармацевтически приемлемую соль.

701. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой E67-2 или его фармацевтически приемлемую соль.

702. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой GSK-467 или его фармацевтически приемлемую соль.

703. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой GSK-J1 или его фармацевтически приемлемую соль.

704. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой GSK-J4 или его фармацевтически приемлемую соль.

705. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой KDM5-C49 или его фармацевтически приемлемую соль.

706. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой KDM5-C50 или его фармацевтически приемлемую соль.

707. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой KDOAM 25 или его фармацевтически приемлемую соль.

708. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой N11 или его фармацевтически приемлемую соль.

709. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой даминозид или его фармацевтически приемлемую соль.

710. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой JIB-04 или его фармацевтически приемлемую соль.

711. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой метилстат или его фармацевтически приемлемую соль.

712. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой N71 или его фармацевтически приемлемую соль.

713. Агонист Wnt и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 465, причем ингибитор KDM представляет собой NSC6369819 или его фармацевтически приемлемую соль.

714. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 0,001 мкМ до около 1000 мМ.

715. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 0,01 мкМ до около 100000 мкМ.

716. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 0,1 мкМ до около 10000 мкМ.

717. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 1 мкМ до около 1000 мкМ.

718. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 1 мкМ до около 10 мкМ.

719. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 10 мкМ до около 100 мкМ.

720. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 100 мкМ до около 1 мМ.

721. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 1 мМ до около 10 мМ, например, около 6,1 мМ, около 6,2 мМ, около 6,3 мМ, около 6,4 мМ, около 6,5 мМ, около 6,6 мМ, около 6,7 мМ, около 6,8 мМ, около 6,9 мМ, около 7,0 мМ, около 7,1 мМ, около 7,2 мМ, около 7,3 мМ, около 7,4 мМ, например, около 6,75 мМ.

722. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 10 мМ до около 100 мМ.

723. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 10 мМ до около 1000 мМ, например, около 550 мМ, около 560 мМ, около 570 мМ, около 580 мМ, около 590 мМ, около 600 мМ, около 610 мМ, около 620 мМ, около 630 мМ или около 640 мМ, около 650 мМ, около 660 мМ, около 670 мМ, около 680 мМ, например, около 615 мМ.

724. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации

волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 100 мМ до около 10000 мМ.

725. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 1000 мМ до около 100000 мМ.

726. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор присутствуют в концентрации от около 10000 мМ до около 1000000 мМ.

727. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 500%, по меньшей мере 600%, по меньшей мере 700%, по меньшей мере 800%, по меньшей мере 900%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

728. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 727, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%.

729. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 727 или вариантом осуществления 728, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 20%.

730. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 727–729, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 30%.

731. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 727–730, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 50%.

732. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 727–731, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 70%.

733. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 727–732, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 100%.

734. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из

предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание стандартных слов, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5, по меньшей мере 10, по меньшей мере 15 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе стандартного теста на распознавание слов, включающего в себя 50 слов, до лечения.

735. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 734, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание стандартных слов, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе стандартного теста на распознавание слов, включающего в себя 50 слов, до лечения.

736. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 734 или вариантом осуществления 735, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание стандартных слов, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе стандартного теста на распознавание слов, включающего в себя 50 слов, до лечения.

737. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 734–736, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавание стандартных слов, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 15 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе стандартного теста на распознавание слов, включающего в себя 50 слов, до лечения.

738. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента,

причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 100%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400%, по меньшей мере 500%, по меньшей мере 600%, по меньшей мере 700%, по меньшей мере 800%, по меньшей мере 900%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

739. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 738, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%.

740. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 738 или вариантом осуществления 739, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 20%.

741. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 738–740, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 30%.

742. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 738–741, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 50%.

743. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 738–742, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 70%.

744. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 738–743, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 100%.

745. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавания слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5, по меньшей мере 7, по меньшей мере 10 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 70 слов, до лечения.

746. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 745, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавания слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 70 слов, до лечения.

747. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 745 или вариантом осуществления 746, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавания слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 7 слов

по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 70 слов, до лечения.

748. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 745–747, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавания слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 70 слов, до лечения.

749. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавания слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 5 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 35 слов, до лечения.

750. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 749, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавания слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 2 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 35 слов, до лечения.

751. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 749 или вариантом осуществления 750, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавания слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 3 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 35 слов, до лечения.

752. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 749–751, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное распознавания слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 слов по сравнению с количеством слов, распознанных пациентом в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, включающего в себя 35 слов, до лечения.

753. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 0,5 дБ, по меньшей мере 1,0 дБ, по меньшей мере 1,5 дБ, по меньшей мере 2 дБ, по меньшей мере 2,5 дБ, по меньшей мере 3,0 дБ, по меньшей мере 3,5 дБ, по меньшей мере 4,0 дБ, по меньшей мере 4,5 дБ, по меньшей мере 5,0 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

754. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 753, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 0,5 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

755. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 753 или вариантом осуществления 754, причем указанное лечение

обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 1 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

756. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 753–755, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 1,5 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

757. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 753–756, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 2 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

758. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 753–757, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 2,5 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50%

правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

759. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 753–758, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 3 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

760. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 753–759, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 3,5 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

761. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 753–760, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 4 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

762. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов

осуществления 753–761, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 4,5 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

763. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 753–762, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенное соотношение сигнал/шум (SNR) для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с SNR пациента для прогнозируемого среднего значения 50% правильных слов в ходе теста на восприятие слов на фоне шума до лечения, причем SNR рассчитывают с помощью уравнения Спирмена-Карбера.

764. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 738–763, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц после лечения в случае проверки будет не более чем на 10 дБ выше среднего значения порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц до лечения, причем указанные пороги слышимости измеряются с помощью тональной аудиометрии.

765. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 738–763, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц после лечения в случае проверки будет не более чем на 5 дБ выше или ниже среднего значения порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц до лечения, причем указанные пороги слышимости измеряются с помощью тональной аудиометрии.

766. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает пациенту улучшенный порог слышимости на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ, по меньшей мере 10 дБ, по меньшей мере 20 дБ, по меньшей мере 30 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и/или 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

767. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 766, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 4 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 4 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

768. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 766 или вариантом осуществления 767, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 4 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 4 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

769. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–768, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 4 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 20 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 4 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

770. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–769, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 4 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 30 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 4 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

771. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–770, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 6 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 6 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

772. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–771, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 6 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 6 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

773. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–772, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 6 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 20 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 6 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

774. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–773, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный

порог слышимости на частоте 6 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 30 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 6 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

775. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–774, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

776. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–775, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

777. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–776, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 20 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

778. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 766–777, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 30 дБ по сравнению с порогом слышимости

пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

779. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает улучшение среднего значения порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20, 25, 30 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

780. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 779, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 1 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

781. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 779 или вариантом осуществления 780, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 2 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

782. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–781, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 3 дБ по сравнению со средним значением порогов

слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

783. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–782, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 4 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

784. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–783, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

785. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–784, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 6 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

786. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–785, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 7 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

787. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–786, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 8 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

788. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–787, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 9 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

789. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–788, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

790. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–789, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 12 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

791. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–790, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 15 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

792. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–791, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 20 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

793. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–792, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 25 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

794. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 779–793, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 30 дБ по сравнению со средним значением порогов слышимости пациента на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии до лечения.

795. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает пациенту пороги слышимости, которые обеспечивают среднее значение менее 40 дБ нПС на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии после лечения.

796. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 795, причем указанное лечение обеспечивает пациенту пороги слышимости, которые обеспечивают среднее значение менее 25 дБ нПС на частотах 4 кГц, 6 кГц и 8 кГц при измерении с помощью тональной аудиометрии после лечения.

797. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

798. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 727–797, причем указанное лечение или указанное улучшение наблюдается у отдельного пациента.

799. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 727–797, причем указанное лечение или указанное улучшение наблюдается как среднее значение для популяции пациентов.

800. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем улучшение слышимости обеспечивается через 15, 30, 60 или 90 дней.

801. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 800, причем улучшение слышимости обеспечивается через 15 дней, причем необязательно указанное улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 90 дней.

802. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 800, причем улучшение слышимости обеспечивается через 30 дней, причем необязательно указанное улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 90 дней.

803. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 800, причем улучшение слышимости обеспечивается через 60 дней, причем необязательно указанное улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 90 дней.

804. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 800, причем улучшение слышимости обеспечивается через 90 дней.

805. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 800–804, причем указанное улучшение слышимости определено в любом одном из вариантов осуществления 727–799.

806. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем лечение включает в себя одно

или более введений агента(-ов) для регенерации волосковых клеток, и/или агониста Wnt, и/или эпигенетического модулятора.

807. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 806, причем лечение включает в себя не более одного введения.

808. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 806, причем улучшение слышимости обеспечивается после однократного введения.

809. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем введение агента(-ов) для регенерации волосковых клеток, и/или агониста Wnt, и/или эпигенетического модулятора осуществляется в среднее ухо.

810. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 809, причем введение в среднее ухо осуществляют путем интратимпанальной инъекции.

811. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор находится в организме пациента в течение не более чем 24, или 12, или 6 часов после введения.

812. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 811, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор находится в организме пациента в течение не более чем 24 часов после введения.

813. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 811, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор находится в организме пациента в течение не более чем 12 часов после введения.

814. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 811, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор находится в организме пациента в течение не более чем 6 часов после введения.

815. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем необязательно среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет по меньшей мере 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

816. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 815, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

817. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 815 или вариантом осуществления 816, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

818. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–817, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента,

причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

819. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–818, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

820. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–819, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц после лечения в случае проверки будет не более чем на 5 дБ выше или ниже среднего значения порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц до лечения, причем указанные пороги слышимости измеряются с помощью тональной аудиометрии.

821. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–820, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии.

822. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–821, причем улучшение слышимости обеспечивается через 90 дней.

823. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–822, причем улучшение слышимости обеспечивается однократным введением.

824. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–823, причем указанное улучшение слышимости определено в любом одном из вариантов осуществления 818–821.

825. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–824, причем указанные соединения вводят в среднее ухо.

826. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 825, причем введение в среднее ухо осуществляется путем интратимпанальной инъекции.

827. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–826, причем фармацевтически приемлемая соль вальпроевой кислоты представляет собой вальпроат натрия.

828. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–827, причем CHIR99021 присутствует в

концентрации около 6,1 мМ, около 6,2 мМ, около 6,3 мМ, около 6,4 мМ, около 6,5 мМ, около 6,6 мМ, около 6,7 мМ, около 6,8 мМ, около 6,9 мМ, около 7,0 мМ, около 7,1 мМ, около 7,2 мМ, около 7,3 мМ, около 7,4 мМ, например, около 6,75 мМ.

829. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–828, причем VPA присутствует в концентрации около 465 мМ, около 475 мМ, около 485 мМ, около 495 мМ, около 505 мМ, около 515 мМ, около 525 мМ, около 535 мМ, около 545 мМ или около 555 мМ, около 565 мМ, около 575 мМ, около 585 мМ, около 595 мМ, около 605 мМ, например, около 533 мМ.

830. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 815–829, причем CHIR99021 и VPA составлены в виде одной композиции.

831. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 830, причем композиция содержит полоксамер, например, полоксамер 407.

832. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 800–814, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 90, 120, 180 или 365 дней.

833. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 832, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 90 дней.

834. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом

осуществления 832, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 120 дней.

835. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 832, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 180 дней.

836. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 832, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 365 дней.

837. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток представляет(-ют) собой ингибитор Notch.

838. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 837, причем ингибитор Notch представляет собой 3H4MB или его фармацевтически приемлемую соль.

839. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 837, причем ингибитор Notch представляет собой BMS-871 или его фармацевтически приемлемую соль.

840. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 837, причем ингибитор Notch представляет собой EDD3 или его фармацевтически приемлемую соль.

841. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 837, причем ингибитор Notch представляет собой ELN-46719 или его фармацевтически приемлемую соль.

842. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 837, причем ингибитор Notch представляет собой FLI-06 или его фармацевтически приемлемую соль.

843. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 837, причем ингибитор Notch представляет собой IMR-1 или его фармацевтически приемлемую соль.

844. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 837, причем ингибитор Notch представляет собой JLK6 или его фармацевтически приемлемую соль.

845. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 837, причем ингибитор Notch представляет собой TAPI-1 или его фармацевтически приемлемую соль.

846. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток представляет(-ют) собой активатор Atoh1.

847. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор вводят в объеме около 50 мкл, около 100 мкл, около 150 мкл или около 200 мкл.

848. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет представлять собой оценку, выходящую за пределы 85%, 90%, 95%, 97,5% или 99% доверительного интервала для оценки распознавания слов пациента до лечения, как определено в Thornton and Raffin (1978).

849. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 848, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет представлять собой оценку, выходящую за пределы 85% доверительного интервала для оценки распознавания слов пациента до лечения, как определено в Thornton and Raffin (1978).

850. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 848, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет представлять собой оценку, выходящую за пределы 90% доверительного интервала для оценки распознавания слов пациента до лечения, как определено в Thornton and Raffin (1978).

851. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 848, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет представлять собой оценку, выходящую за пределы 95% доверительного интервала для оценки распознавания слов пациента до лечения, как определено в Thornton and Raffin (1978).

852. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 848, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет представлять собой оценку, выходящую за пределы 97,5% доверительного интервала для оценки распознавания слов пациента до лечения, как определено в Thornton and Raffin (1978).

853. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом

осуществления 848, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет представлять собой оценку, выходящую за пределы 99% доверительного интервала для оценки распознавания слов пациента до лечения, как определено в Thornton and Raffin (1978).

854. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 6%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка } WR \text{ после лечения} - \text{ оценка } WR \text{ до лечения}}{\text{количество слов в стандартном тесте на распознавание слов}}\right)$$

855. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 854, причем лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 6%.

856. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 854 или вариантом осуществления 855, причем лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%.

857. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 854–856, причем лечение обеспечивает улучшенную стандартную

оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 20%.

858. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 854–857, причем лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 30%.

859. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 854–858, причем лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 40%.

860. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 854–859, причем лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 50%.

861. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 6%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка } WIN \text{ после лечения} - \text{ оценка } WIN \text{ до лечения}}{\text{количество слов в тесте на восприятие слов на фоне шума}}\right)$$

862. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом

осуществления 861, причем лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 6%.

863. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 861 или вариантом осуществления 862, причем лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%.

864. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 861–863, причем лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 20%.

865. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 861–864, причем лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 30%.

866. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 861–865, причем лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 40%.

867. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 861–866, причем лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 50%.

868. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из предшествующих вариантов осуществления, причем указанное улучшение наблюдается у по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% пациентов популяции.

869. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 848–868, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 90, 120, 180 или 365 дней.

870. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 869, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 90 дней.

871. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 869, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 120 дней.

872. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 869, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 180 дней.

873. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток, и/или агонист Wnt, и/или эпигенетический модулятор для применения в соответствии с вариантом осуществления 869, причем улучшение сохраняется в течение по меньшей мере 365 дней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной

тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

2. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

3. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

4. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

5. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем
нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость;
среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и
стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением или оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

6. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–5, причем среднее значение порогов слышимости пациента

на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

7. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–5, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

8. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–7, причем улучшение слышимости обеспечивается через 90 дней.

9. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–8, причем улучшение слышимости обеспечивается однократным введением.

10. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–9, причем указанные соединения вводят в среднее ухо.

11. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 10, причем введение в среднее ухо осуществляется путем интратимпанальной инъекции.

12. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–11, причем фармацевтически приемлемая соль вальпроевой кислоты представляет собой вальпроат натрия.

13. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA)

или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–12, причем CHIR99021 и VPA составлены в виде одной композиции.

14. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 13, причем композиция содержит полоксамер 407.

15. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

16. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 15, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

17. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 15, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

18. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–17, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

19. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из

вариантов осуществления 1–18, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

20. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

21. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 20, причем звон в ушах был диагностирован с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

22. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 20 или вариантом осуществления 21, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой легкую, умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

23. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантами осуществления 20–22, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

24. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 20–22, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

25. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 20–22, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

26. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 20–22, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

27. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 20–26, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

28. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 27, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

29. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 27, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая CHIR99021 или его фармацевтически приемлемую соль и VPA или ее фармацевтически приемлемую соль, для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая CHIR99021 или его фармацевтически приемлемую соль и VPA или ее фармацевтически приемлемую соль, для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая CHIR99021 или его фармацевтически приемлемую соль и VPA или ее фармацевтически приемлемую соль, для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая CHIR99021 или его фармацевтически приемлемую соль и VPA или ее фармацевтически приемлемую соль, для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая CHIR99021 или его фармацевтически приемлемую соль и VPA или ее фармацевтически приемлемую соль, для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем
нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость;
среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и
стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением или оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

35. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–34, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

36. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–34, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

37. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–36, причем улучшение слышимости обеспечивается через 90 дней.

38. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–37, причем улучшение слышимости обеспечивается однократным введением.

39. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–38, причем указанные соединения вводят в среднее ухо.

40. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с вариантом осуществления 39, причем введение в среднее ухо осуществляется путем интратимпанальной инъекции.

41. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–40, причем фармацевтически приемлемая соль вальпроевой кислоты представляет собой вальпроат натрия.

42. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–41, причем композиция содержит полоксамер 407.

43. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–42, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

44. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с вариантом осуществления 43, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

45. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с вариантом осуществления 43, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

46. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–45, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

47. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 30–46, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

48. Фармацевтическая композиция, содержащая CHIR99021 или его фармацевтически приемлемую соль и VPA или ее фармацевтически приемлемую соль, для лечения звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

49. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с вариантом осуществления 48, причем звон в ушах был диагностирован с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

50. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с вариантом осуществления 48 или вариантом осуществления 49, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой легкую, умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

51. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов

осуществления 48–50, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

52. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 48–50, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

53. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 48–50, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

54. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 48–50, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

55. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 48–54, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

56. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с вариантом осуществления 55, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

57. Фармацевтическая композиция для применения в соответствии с вариантом осуществления 55, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

58. Способ лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека путем введения CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и вальпроевой кислоты (VPA) или ее фармацевтически приемлемой соли указанному пациенту, причем

нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

59. Способ лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека путем введения CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и вальпроевой кислоты (VPA) или ее фармацевтически приемлемой соли указанному пациенту, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

60. Способ лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека путем введения CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и вальпроевой кислоты (VPA) или ее фармацевтически приемлемой соли указанному пациенту, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

61. Способ лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека путем введения CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и вальпроевой кислоты (VPA) или ее фармацевтически приемлемой соли указанному пациенту, причем оценка восприятия слов на фоне шума пациента составляет 50% или менее до лечения.

62. Способ лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека путем введения CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и вальпроевой кислоты (VPA) или ее фармацевтически приемлемой соли указанному пациенту, причем
нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость;
среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и
стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением или оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

63. Способ по любому из вариантов осуществления 58–62, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной

аудиометрии перед лечением.

64. Способ по любому из вариантов осуществления 58–62, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

65. Способ по любому из вариантов осуществления 58–64, причем улучшение слышимости обеспечивается через 90 дней.

66. Способ по любому из вариантов осуществления 58–65, причем улучшение слышимости обеспечивается однократным введением.

67. Способ по любому из вариантов осуществления 58–66, причем указанные соединения вводят в среднее ухо.

68. Способ по варианту осуществления 67, причем введение в среднее ухо осуществляется путем интратимпанальной инъекции.

69. Способ по любому из вариантов осуществления 58–68, причем фармацевтически приемлемая соль вальпроевой кислоты представляет собой вальпроат натрия.

70. Способ по любому из вариантов осуществления 58–69, причем CHIR99021 и VPA составлены в виде одной композиции.

71. Способ по варианту осуществления 70, причем композиция содержит полоксамер 407.

72. Способ по любому из вариантов осуществления 58–71, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

73. Способ по варианту осуществления 72, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

74. Способ по варианту осуществления 72, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

75. Способ по любому из вариантов осуществления 58–74, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

76. Способ по любому из вариантов осуществления 58–76, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

77. Способ лечения звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью путем введения CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и вальпроевой кислоты (VPA) или ее фармацевтически приемлемой соли указанному пациенту, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

78. Способ по варианту осуществления 77, причем звон в ушах был диагностирован с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

79. Способ по варианту осуществления 77 или варианту осуществления 78, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой легкую, умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

80. Способ по любому из вариантов осуществления 77–79, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

81. Способ по любому из вариантов осуществления 77–79, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

82. Способ по любому из вариантов осуществления 77–79, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

83. Способ по любому из вариантов осуществления 77–79, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

84. Способ по любому из вариантов осуществления 77–83, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

85. Способ по варианту осуществления 84, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

86. Способ по варианту осуществления 84, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

87. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для производства фармацевтической композиции для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

88. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для производства фармацевтической композиции для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение

порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

89. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для производства фармацевтической композиции для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

90. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для производства фармацевтической композиции для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

91. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для производства фармацевтической композиции для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем
нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость;
среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и
стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением или оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

92. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

93. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС

при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

94. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

95. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

96. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для лечения нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем
нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость;
среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и
стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением или оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

97. Применение любого из вариантов осуществления 87–96, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

98. Применение любого из вариантов осуществления 87–96, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

99. Применение любого из вариантов осуществления 87–98, причем улучшение

слышимости обеспечивается через 90 дней.

100. Применение любого из вариантов осуществления 87–99, причем улучшение слышимости обеспечивается однократным введением.

101. Применение любого из вариантов осуществления 87–100, причем указанные соединения вводят в среднее ухо.

102. Применение варианта осуществления 101, причем введение в среднее ухо осуществляется путем интратимпанальной инъекции.

103. Применение любого из вариантов осуществления 87–102, причем фармацевтически приемлемая соль вальпроевой кислоты представляет собой вальпроат натрия.

104. Применение любого из вариантов осуществления 87–103, причем CHIR99021 и VPA составлены в виде одной композиции.

105. Применение варианта осуществления 104, причем композиция содержит полоксамер 407.

106. Применение любого из вариантов осуществления 87–105, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

107. Применение варианта осуществления 106, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

108. Применение варианта осуществления 106, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

109. Применение любого из вариантов осуществления 87–108, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых

звоном в ушах ограничений (THQ).

110. Применение любого из вариантов осуществления 87–109, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

111. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для производства фармацевтической композиции для лечения звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

112. Применение CHIR99021 или его фармацевтически приемлемой соли и VPA или ее фармацевтически приемлемой соли для лечения звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

113. Применение варианта осуществления 111 или варианта осуществления 112, причем звон в ушах был диагностирован с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

114. Применение любого из вариантов осуществления 111–113, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой легкую, умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

115. Применение любого из вариантов осуществления 111–114, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

116. Применение любого из вариантов осуществления 111–114, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

117. Применение любого из вариантов осуществления 111–114, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

118. Применение любого из вариантов осуществления 111–114, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

119. Применение любого из вариантов осуществления 111–118, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

120. Применение варианта осуществления 119, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

121. Применение варианта осуществления 119, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

122. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

123. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

124. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

125. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

126. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 122–125, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

127. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 122–126, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

причем указанное улучшение необязательно также обеспечивает улучшение, указанное в варианте осуществления 126.

128. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 122–127, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости

пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии, причем указанное улучшение необязательно также обеспечивает улучшение, указанное в варианте осуществления 126 или варианте осуществления 127.

129. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

130. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

причем указанное улучшение необязательно также обеспечивает улучшение, указанное в варианте осуществления 129.

131. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии, причем указанное улучшение необязательно также обеспечивает улучшение, указанное в варианте осуществления 129 или варианте осуществления 130.

132. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 122–131, причем улучшение слышимости обеспечивается через 90 дней.

133. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 122–132, причем улучшение слышимости обеспечивается однократным введением.

134. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 122–133, причем указанные соединения вводят в среднее ухо.

135. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 134, причем введение в среднее ухо осуществляется путем интратимпанальной инъекции.

136. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 122–135, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток представляет(-ют) собой комбинацию агентов, составленных в виде одной композиции.

137. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления 122–136, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

138. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния

звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

139. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения в соответствии с вариантом осуществления 138, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой легкую, умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

2. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

3. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

4. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

5. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем
нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость;
среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением; и
стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением или оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

6. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–5, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

7. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–5, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

8. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–7, причем улучшение слышимости обеспечивается через 90 дней.

9. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–8, причем улучшение слышимости обеспечивается однократным введением.

10. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–9, причем указанные соединения вводят в среднее ухо.

11. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 10, причем введение в среднее ухо осуществляется путем интратимпанальной инъекции.

12. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–11, причем фармацевтически приемлемая соль вальпроевой кислоты представляет собой вальпроат натрия.

13. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–12, причем CHIR99021 и VPA составлены в виде одной композиции.

14. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 13, причем композиция содержит полоксамер 407.

15. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–14, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

16. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 15, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

17. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 15, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

18. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–17, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

19. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 1–18, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

20. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

21. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 20, причем звон в ушах был диагностирован с применением функционального индекса звона в ушах (TFI).

22. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 20 или п. 21, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой легкую, умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

23. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по пп. 20–22, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

24. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 20–22, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 25 дБ нПС и не более чем 40 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

25. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 20–22, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 55 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

26. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 20–22, причем среднее значение порогов слышимости пациента на частотах 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 55 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

27. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по любому из пп. 20–26, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость или индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

28. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 27, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой внезапную нейросенсорную тугоухость.

29. CHIR99021 или его фармацевтически приемлемая соль и вальпроевая кислота (VPA) или ее фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 27, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой индуцированную шумом нейросенсорную тугоухость.

30. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

31. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем среднее значение порогов слышимости пациента для частот 0,5 кГц, 1 кГц, 2 кГц и 4 кГц составляет более чем 40 дБ нПС и не более чем 70 дБ нПС при измерении с помощью тональной аудиометрии перед лечением.

32. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем стандартная оценка распознавания слов у пациента составляет 60% или менее перед лечением.

33. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем оценка восприятия слов на фоне шума у пациента составляет 50% или менее перед лечением.

34. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по любому из пп. 30–33, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

35. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по любому из пп. 30–34, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

причем указанное улучшение необязательно также обеспечивает улучшение, указанное в п. 34.

36. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по любому из пп. 30–35, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии, причем указанное улучшение необязательно также обеспечивает улучшение, указанное в п. 34 или п. 35.

37. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении

нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную стандартную оценку распознавания слов у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ распознавания слов пациента до лечения}} - 1\right)$$

38. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанное лечение обеспечивает улучшенную оценку восприятия слов на фоне шума у пациента, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 10%, причем указанное процентное улучшение рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$100 \times \left(\frac{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента после лечения}}{\text{оценка}t' \text{ восприятия слов на фоне шума у пациента до лечения}} - 1\right)$$

причем указанное улучшение необязательно также обеспечивает улучшение, указанное в п. 37.

39. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении нейросенсорной тугоухости у пациента-человека, причем указанное лечение обеспечивает улучшенный порог слышимости на частоте 8 кГц, причем указанное улучшение в случае проверки будет составлять по меньшей мере 5 дБ по сравнению с порогом слышимости пациента на частоте 8 кГц до лечения, причем указанный порог слышимости измеряется с помощью тональной аудиометрии, причем указанное улучшение необязательно также обеспечивает улучшение, указанное в п. 37 или п. 38.

40. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по любому из пп. 30–39, причем улучшение слышимости обеспечивается через 90 дней.

41. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по любому из пп. 30–40, причем улучшение слышимости обеспечивается однократным введением.

42. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по любому из пп. 30–41, причем указанные соединения вводят в среднее ухо.

43. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по п. 42, причем введение в среднее ухо осуществляется путем интратимпанальной инъекции.

44. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по любому из пп. 30–43, причем агент(-ы) для регенерации волосковых клеток представляет(-ют) собой комбинацию агентов, составленных в виде одной композиции.

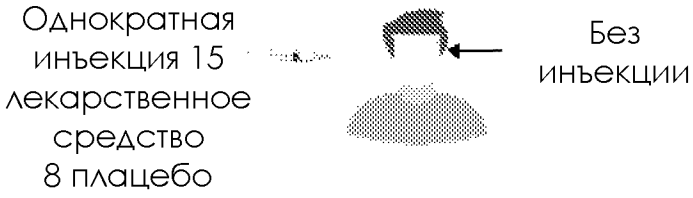
45. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по любому из пп. 30–44, причем указанное лечение также обеспечивает лечение звона в ушах, как оценивают с применением одного или более показателей, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

46. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения при лечении звона в ушах у пациента-человека с нейросенсорной тугоухостью, причем звон в ушах был диагностирован с применением одного или более способов, выбранных из группы, состоящей из: функционального индекса звона в ушах (TFI), шкалы оценки влияния звона в ушах (THI), опросника по реакции на звон в ушах (TRQ), индекса тяжести звона в ушах (TSI) и опросника накладываемых звоном в ушах ограничений (THQ).

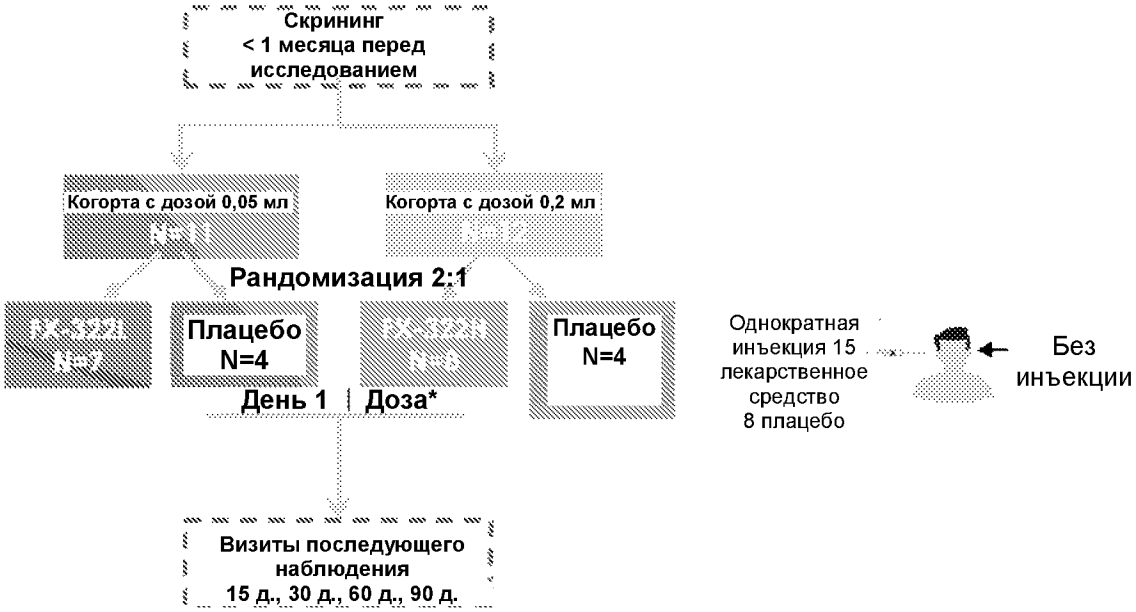
47. Агент(-ы) для регенерации волосковых клеток для применения по п. 47, причем нейросенсорная тугоухость представляет собой легкую, умеренную или умеренно тяжелую нейросенсорную тугоухость.

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОТЕРИ СЛУХА

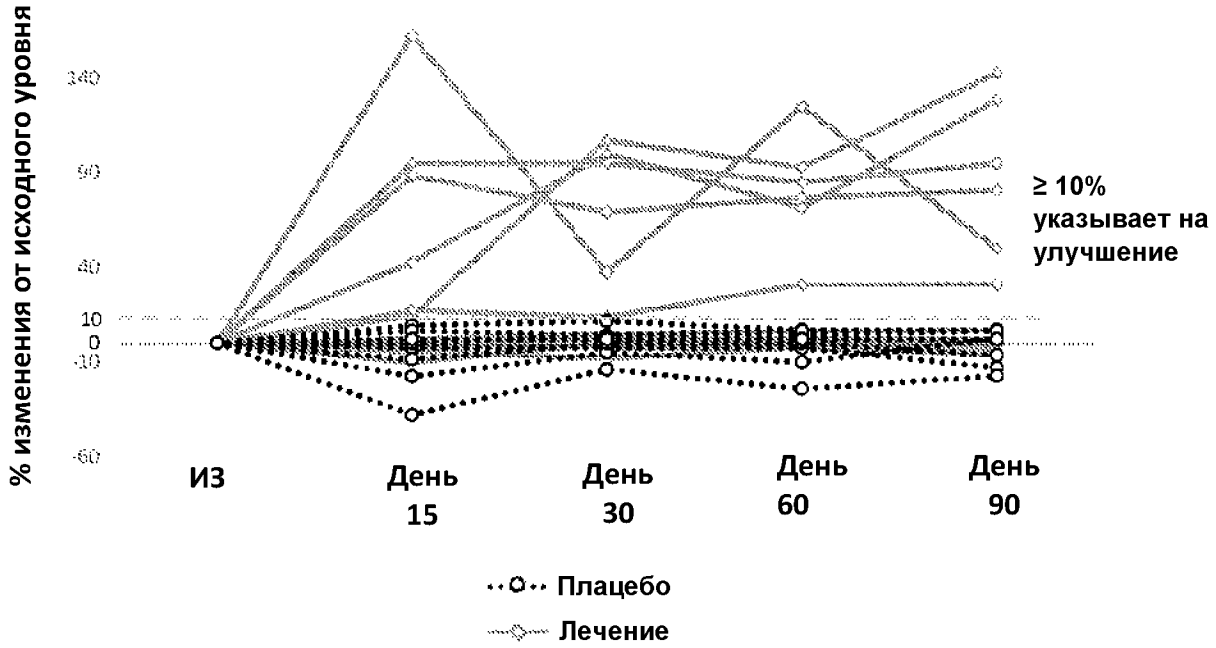
Фиг. 1А



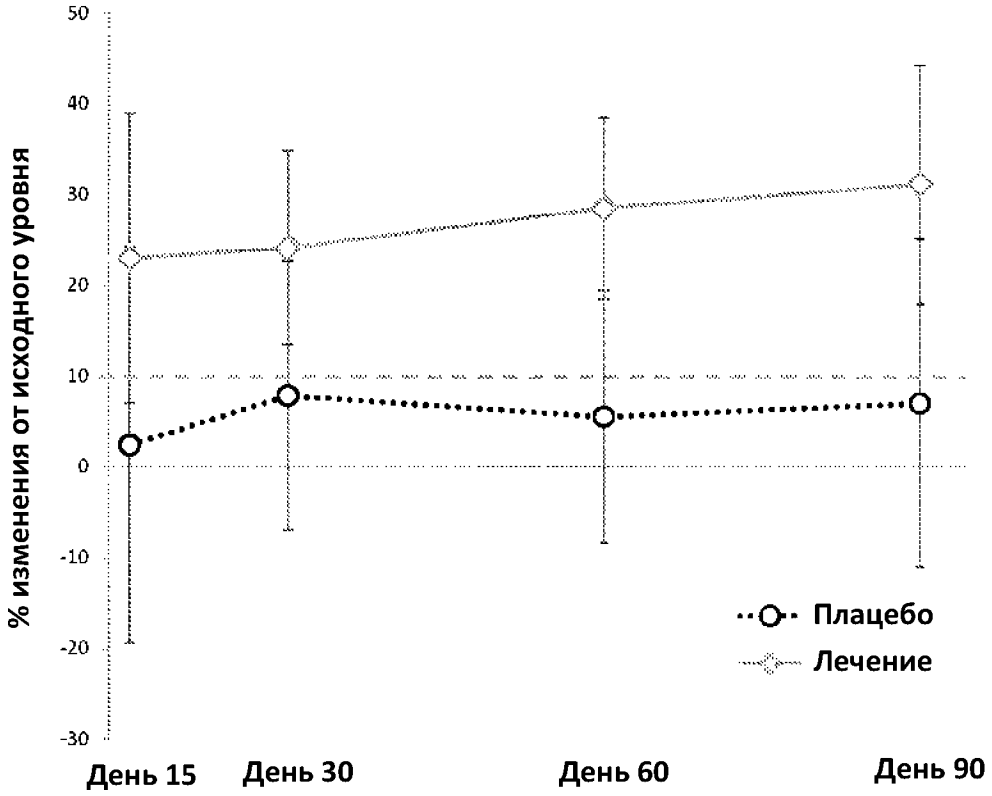
Фиг. 1B


Скрининг
< 1 месяца перед исследованием
Когорта с дозой 0,05 мл
Когорта с дозой 0,2 мл
Рандомизация 2:1
Плацебо
N=4
Плацебо
N=4
Однократная инъекция 15 лекарственное средство 8 плацебо
Без инъекции
День 1
Доза*
Визиты последующего наблюдения
15 д., 30 д., 60 д., 90 д.

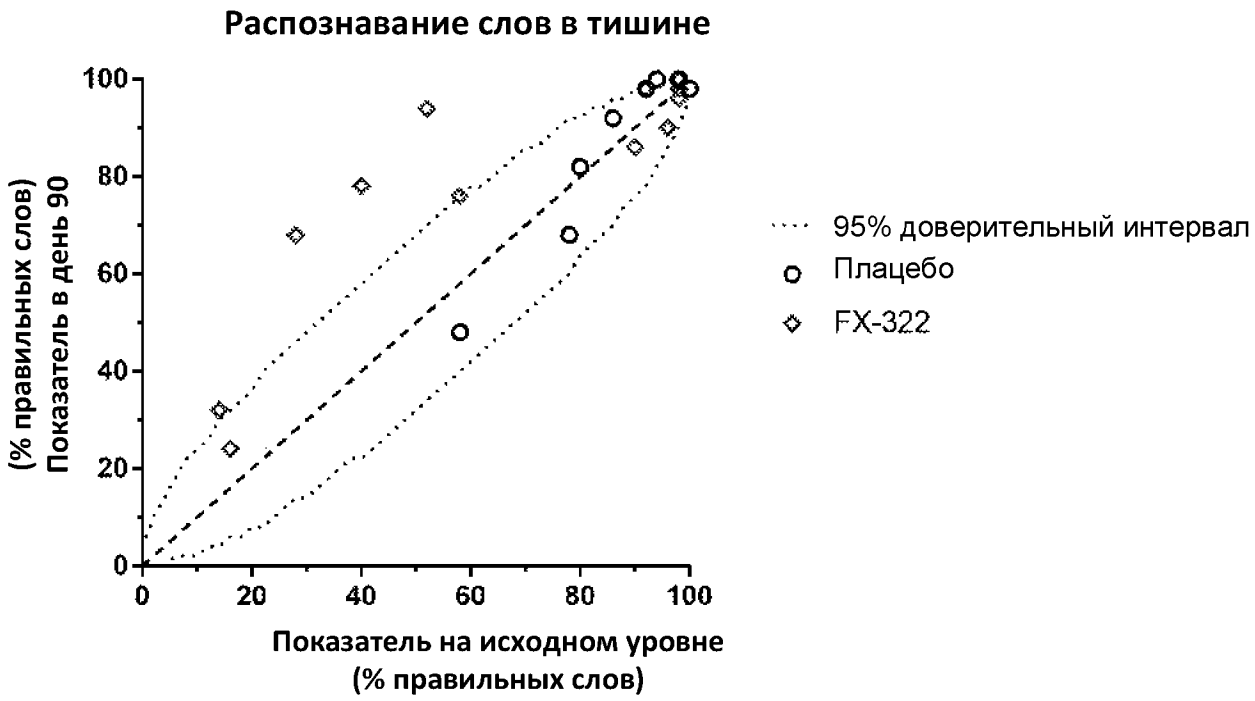
Фиг. 2A **Распознавание слов по группам лечения и по дням исследования**
(обработанное ухо)



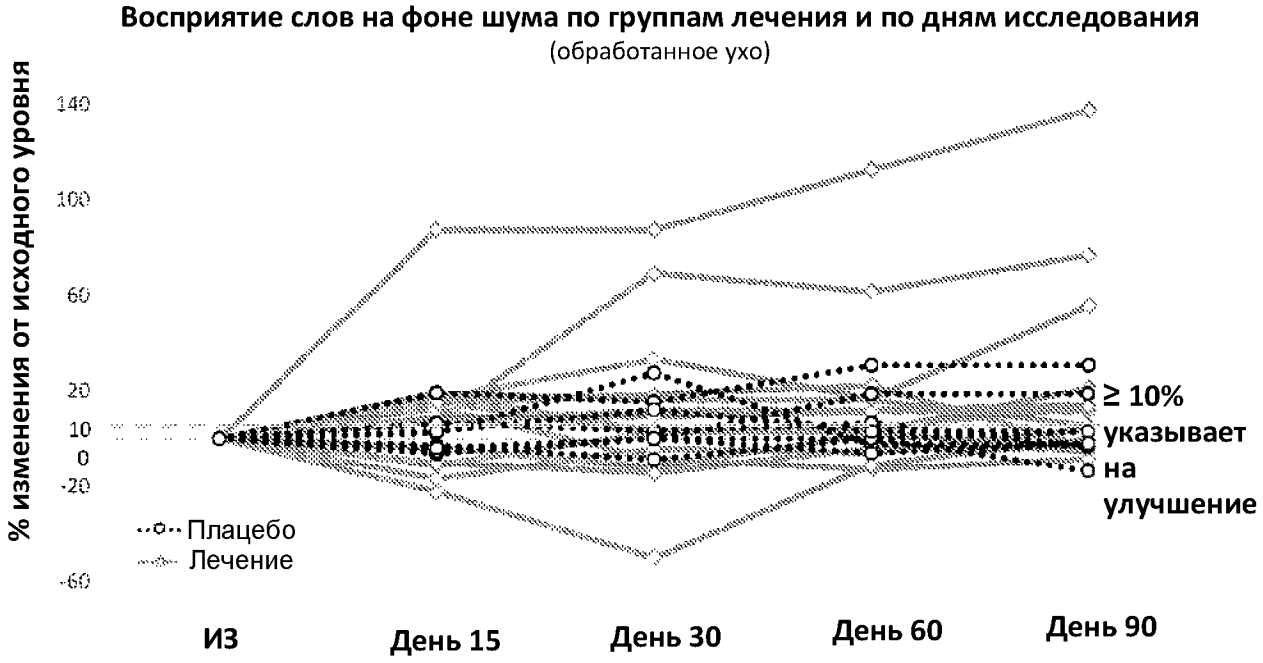
Фиг. 2B **% изменения от исходного уровня скорректированного среднего распознавания слов**
(95% ДИ — статистическое сравнение смешанной модели)



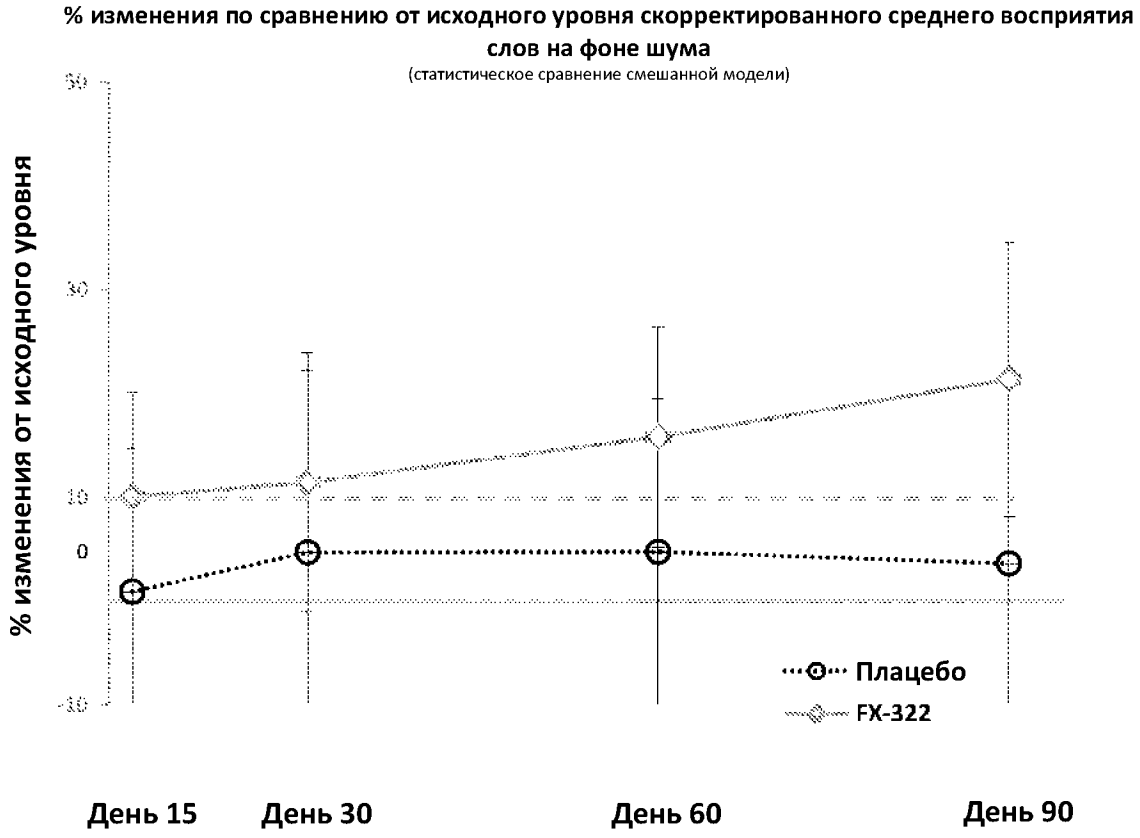
Фиг. 2C


Распознавание слов в тишине
(% правильных слов)
Показатель в день 90
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
Показатель на исходном уровне
(% правильных слов)
95% доверительный интервал
Плацебо
FX-322

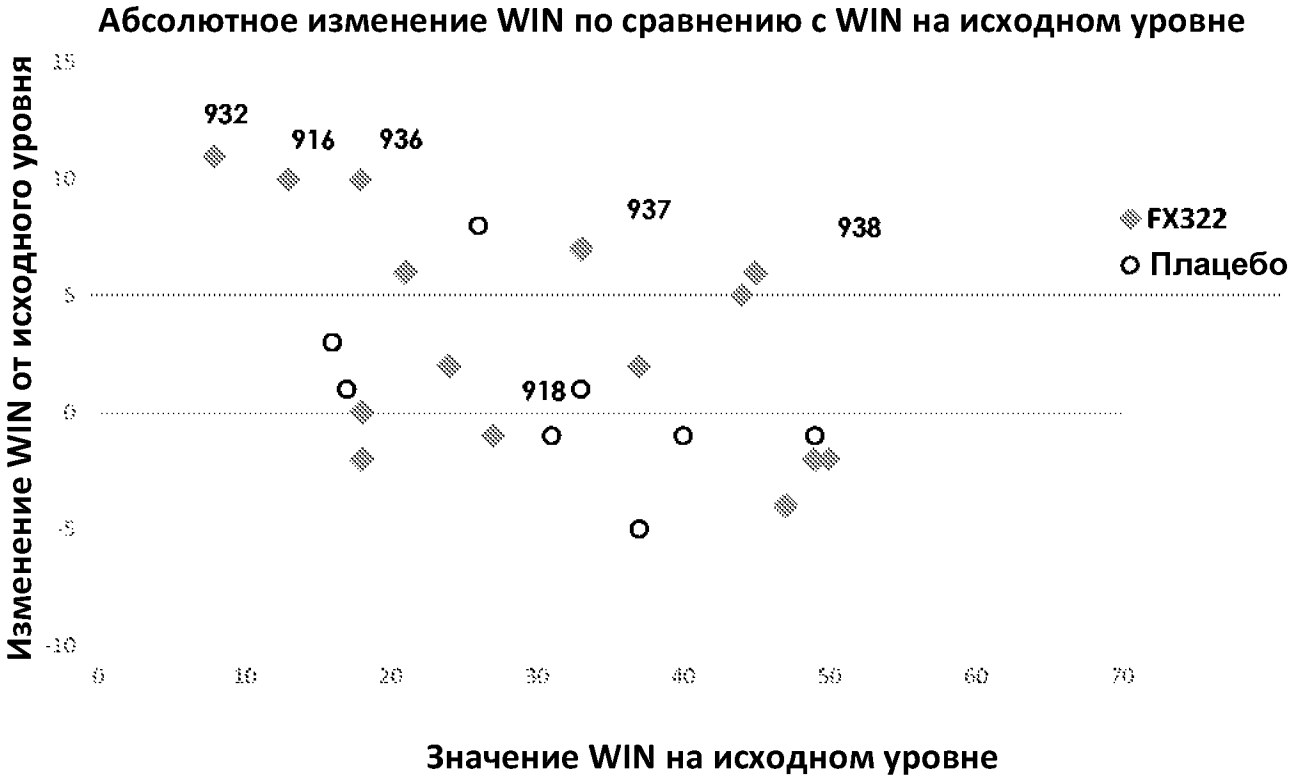
Фиг. 3A


Восприятие слов на фоне шума по группам лечения и по дням исследования
(обработанное ухо)
% изменения от исходного уровня
140
100
60
20
10
0
-20
-60
≥ 10% указывает на улучшение
Плацебо
Лечение
ИЗ
День 15
День 30
День 60
День 90

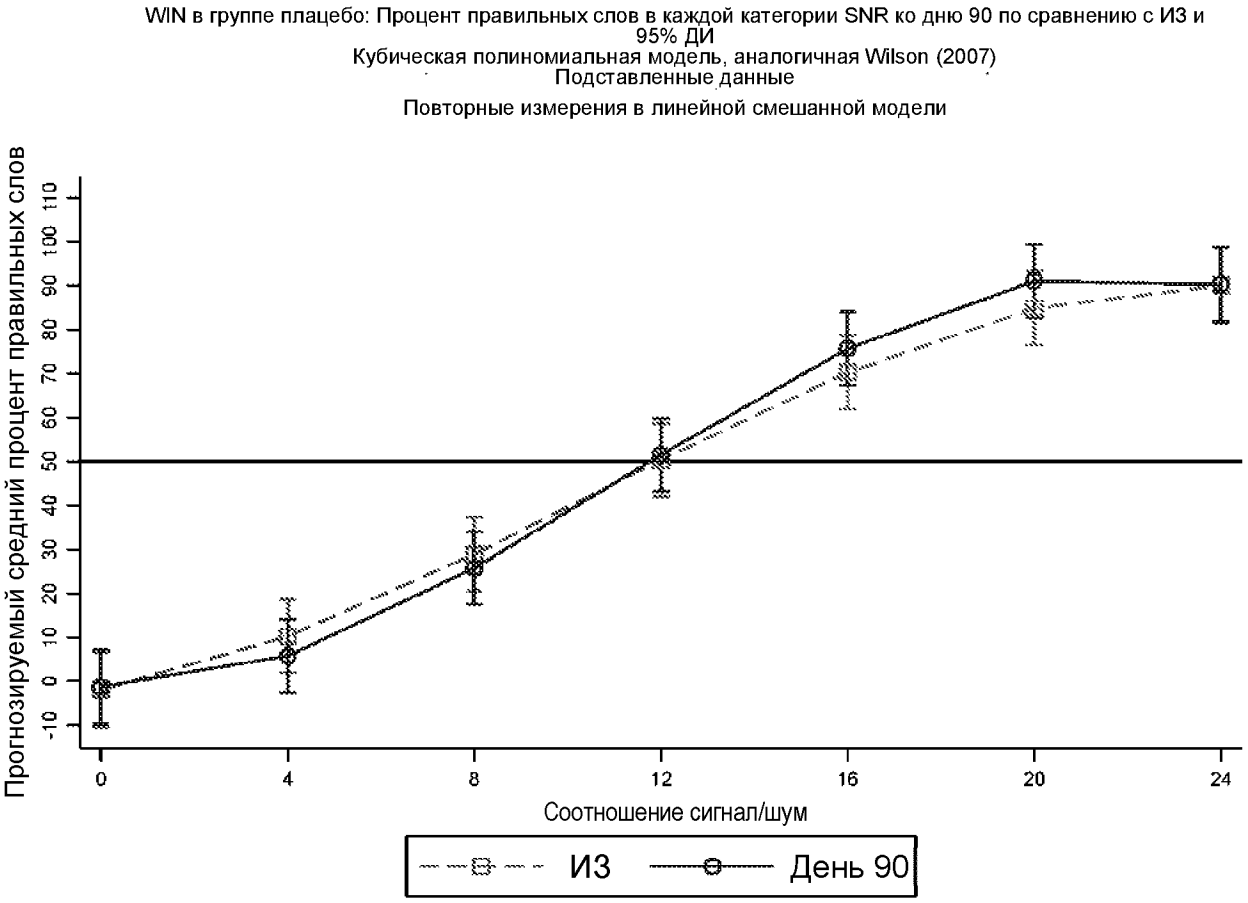
Фиг. 3B


% изменения по сравнению от исходного уровня скорректированного среднего восприятия слов на фоне шума
(статистическое сравнение смешанной модели)
% изменения от исходного уровня
30
10
0
-10
Плацебо
FX-322
День 15
День 30
День 60
День 90

Фиг. 4

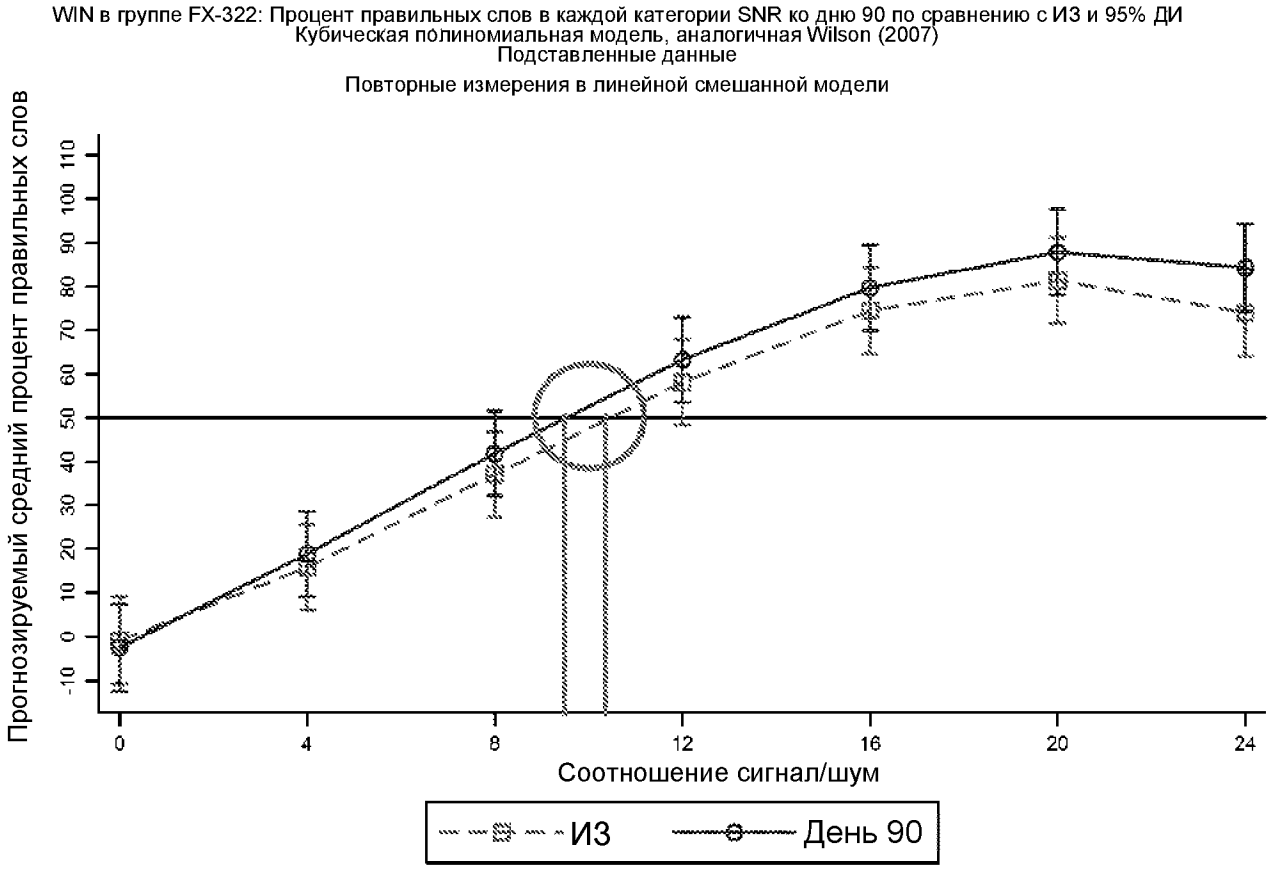

Абсолютное изменение WIN по сравнению с WIN на исходном уровне
Изменение WIN от исходного уровня
15
10
5
0
-5
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
932
916
936
937
938
918
FX322
Плацебо
Значение WIN на исходном уровне

Фиг. 5



pgrm: imp_snr_spearman_polynomials.do: дата: 1 марта 2019 г.

Фиг. 5, продолжение



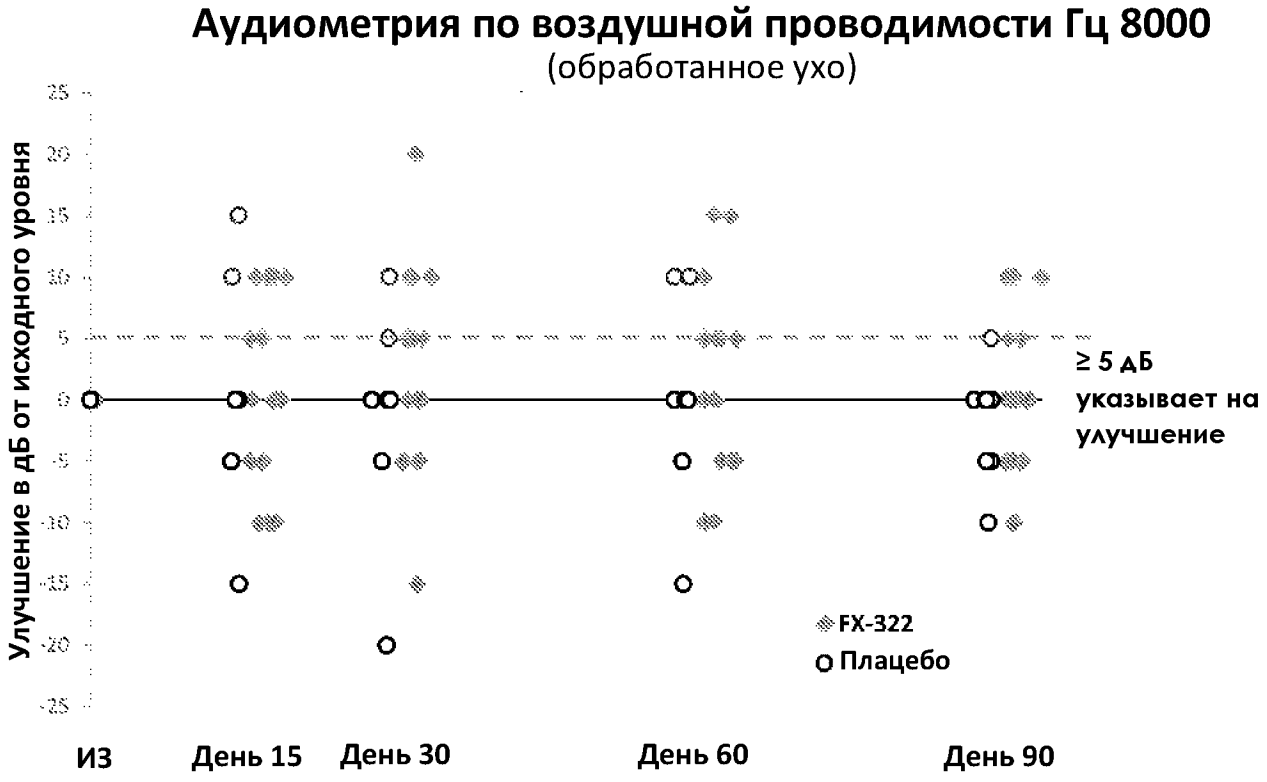
pgrm: imp_snr_spearman_polynomials.do, дата: 1 марта 2019 г.

Оценки 50% порога по Спирмену-Карберу
Подставленные данные для средних значений (СП)

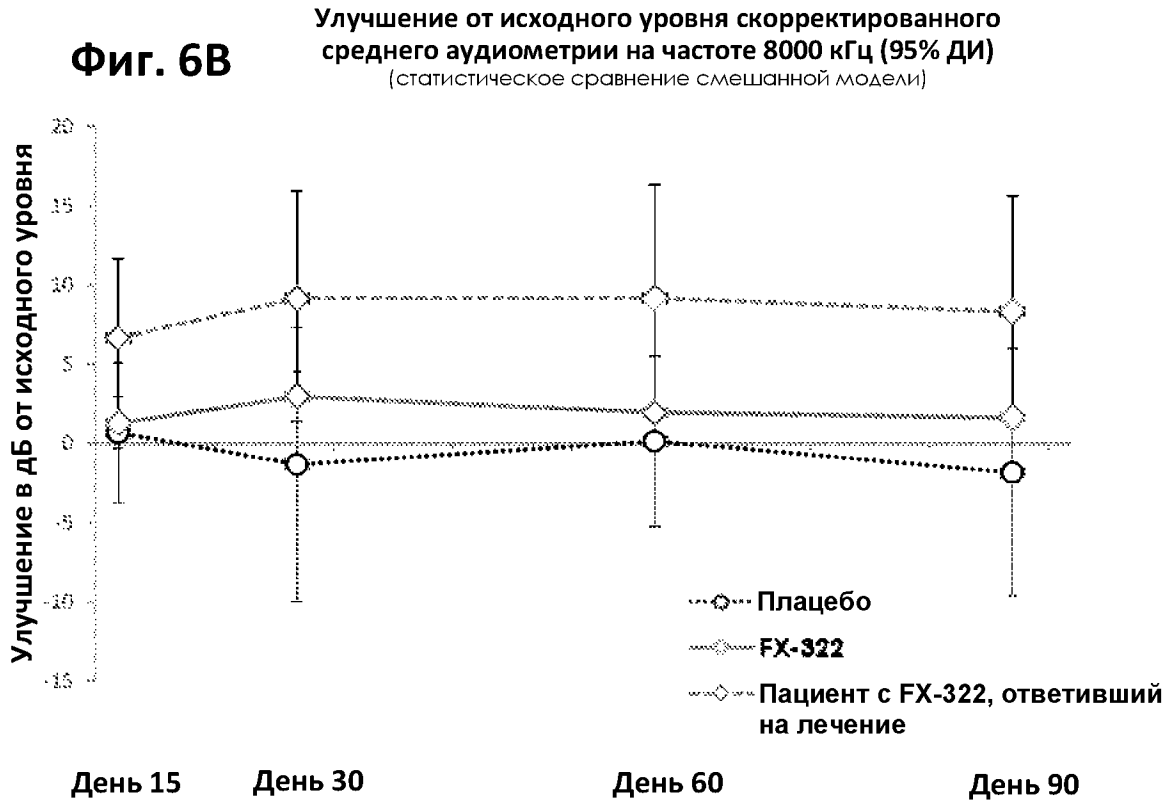
	FX-322	Плацебо		
	(N=14)	(N=8)		
Исходный уровень	12.34 (1.41)	12.70 (1.86)		
День 90	11.06 (1.19)	12.45 (1.57)		
Дельта	-1.29 (0.51)	-0.25 (0.68)	p = 0.223	Значения дельта между группами в тесте
Исходный уровень по сравнению с д. 90 в тесте	p = 0.012	p = 0.712		

Результаты на основе анализа повторных измерений в смешанной модели P-значения являются двусторонними.

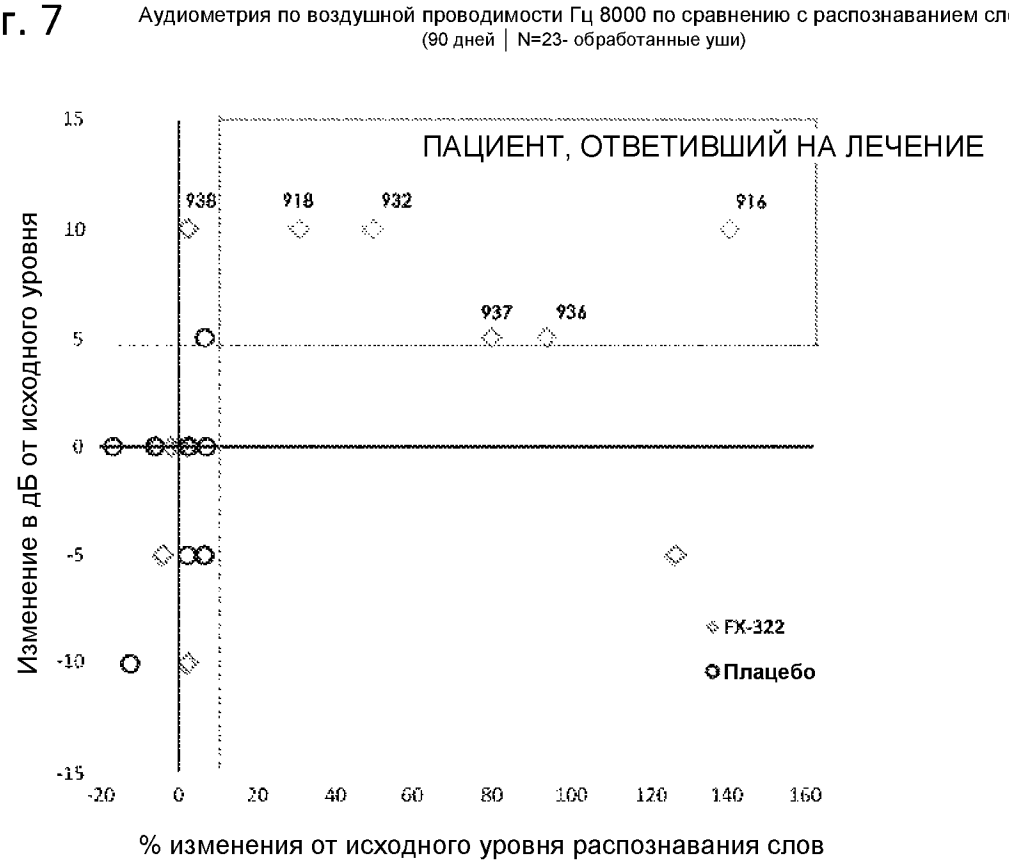
Фиг. 6А

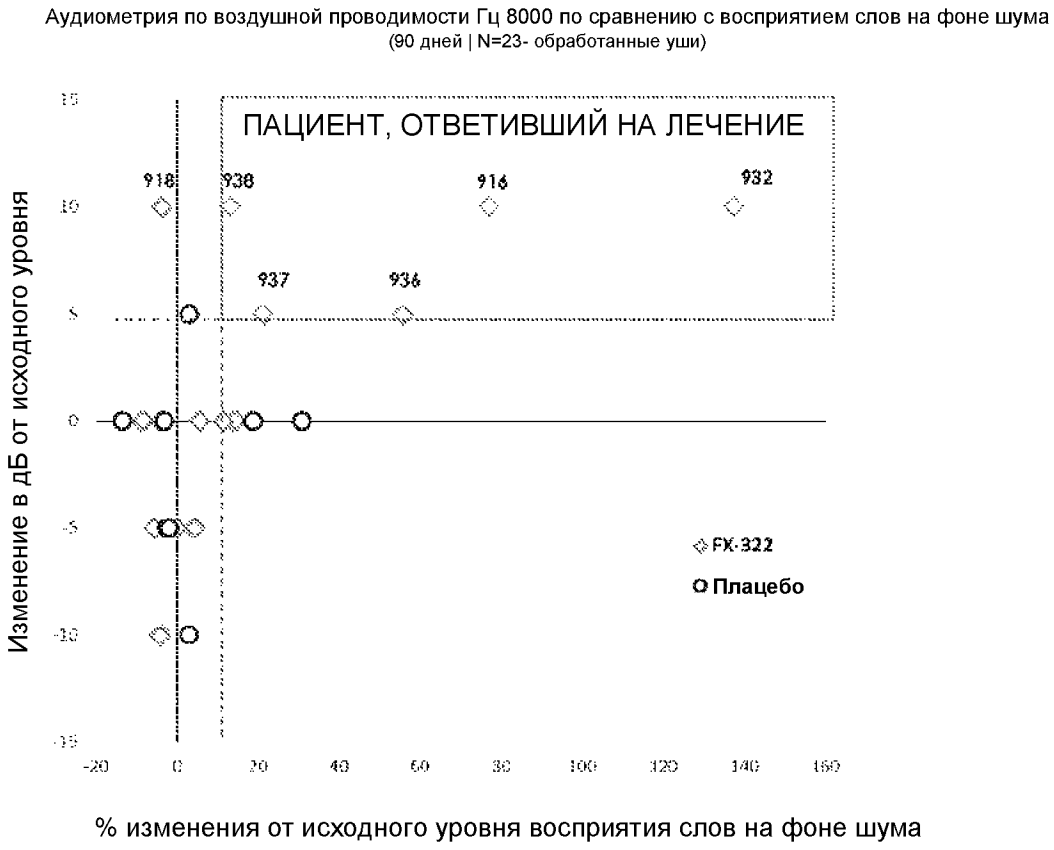

Аудиометрия по воздушной проводимости Гц 8000
(обработанное ухо)
Улучшение в дБ от исходного уровня
25
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
≥ 5 дБ указывает на улучшение
FX-322
Плацебо
ИЗ
День 15
День 30
День 60
День 90

Фиг. 6В

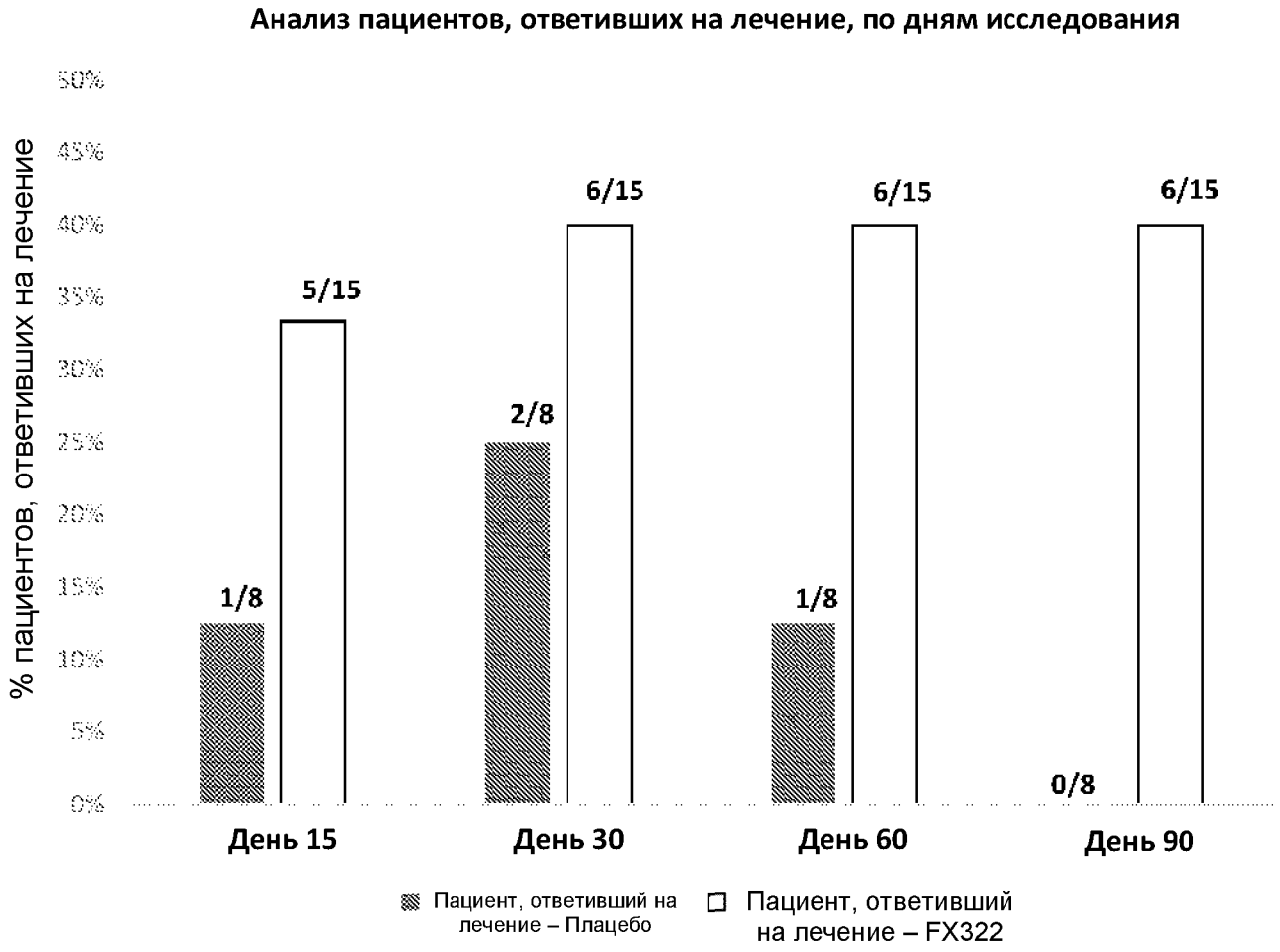

Улучшение от исходного уровня скорректированного среднего аудиометрии на частоте 8000 кГц (95% ДИ)
(статистическое сравнение смешанной модели)
Улучшение в дБ от исходного уровня
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
Плацебо
FX-322
Пациент с FX-322, ответивший на лечение
День 15
День 30
День 60
День 90

Фиг. 7

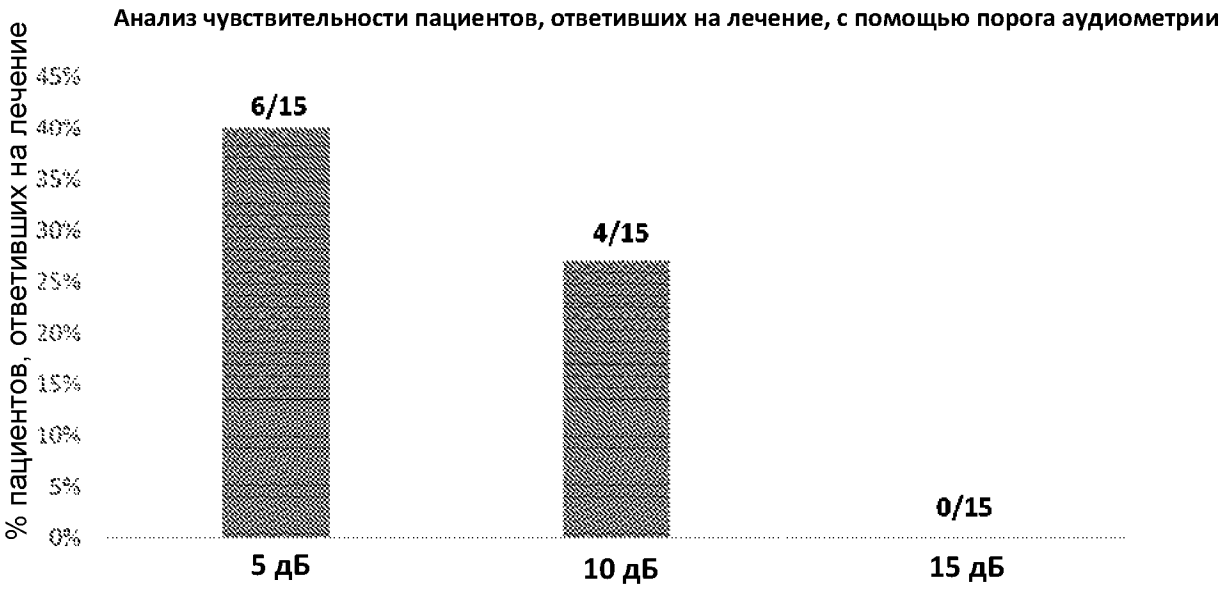

Аудиометрия по воздушной проводимости Гц 8000 по сравнению с распознаванием слов
(90 дней | N=23- обработанные уши)
ПАЦИЕНТ, ОТВЕТИВШИЙ НА ЛЕЧЕНИЕ
938
918
932
916
937
936
FX-322
Плацебо
Изменение в дБ от исходного уровня
% изменения от исходного уровня распознавания слов


Аудиометрия по воздушной проводимости Гц 8000 по сравнению с восприятием слов на фоне шума
(90 дней | N=23- обработанные уши)
ПАЦИЕНТ, ОТВЕТИВШИЙ НА ЛЕЧЕНИЕ
918
938
916
932
937
936
FX-322
Плацебо
Изменение в дБ от исходного уровня
% изменения от исходного уровня восприятия слов на фоне шума

Фиг. 8

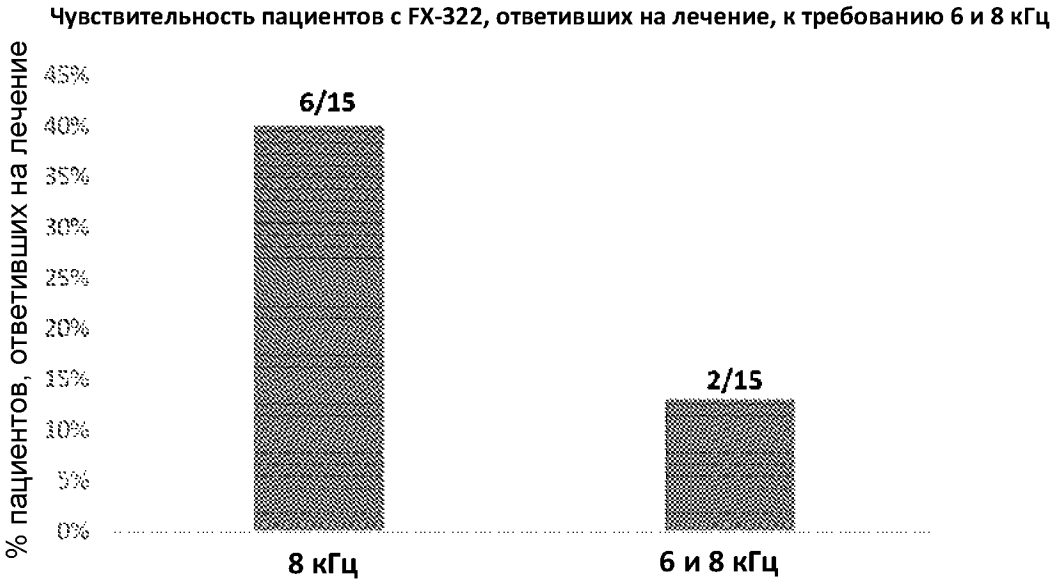

Анализ пациентов, ответивших на лечение, по дням исследования
% пациентов, ответивших на лечение
50%
45%
40%
35%
30%
25%
20%
15%
10%
5%
0%
1/8
5/15
2/8
6/15
1/8
6/15
0/8
6/15
День 15
День 30
День 60
День 90
Пациент, ответивший на лечение – Плацебо
Пациент, ответивший на лечение – FX322

Фиг. 9A



Порог аудиометрии в дБ, необходимый для ответа в день 90

Фиг. 9B



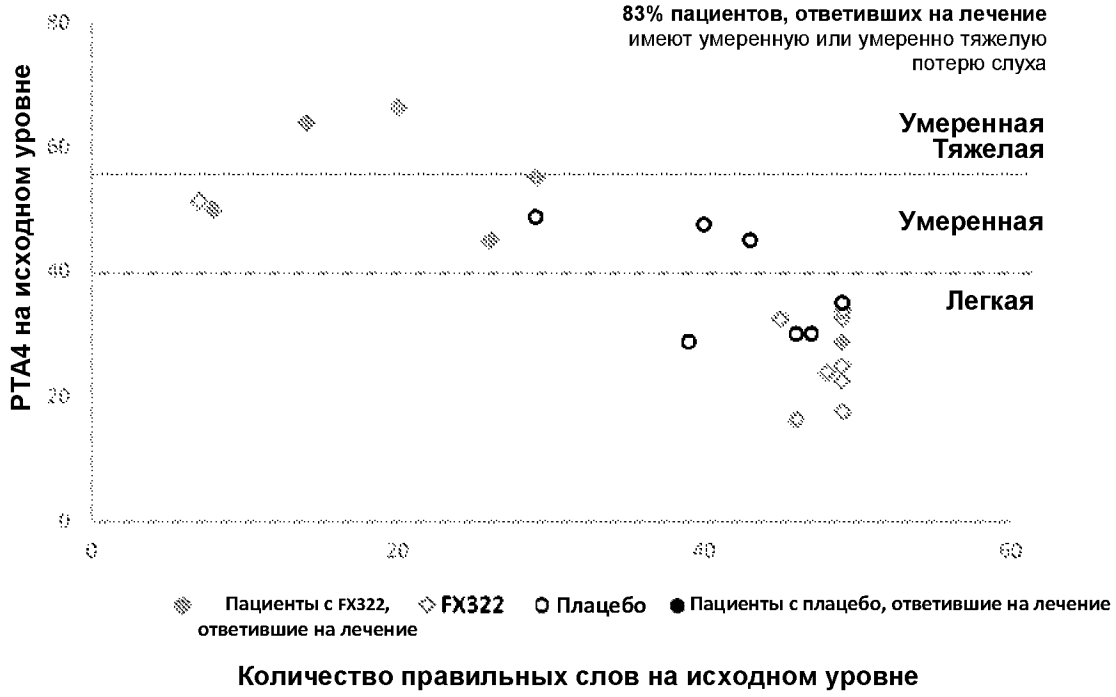
Пороги на разных частотах для ответа в день 90

Фиг. 10A

Частота в циклах в секунду (Гц) — среднее значение чистого тона

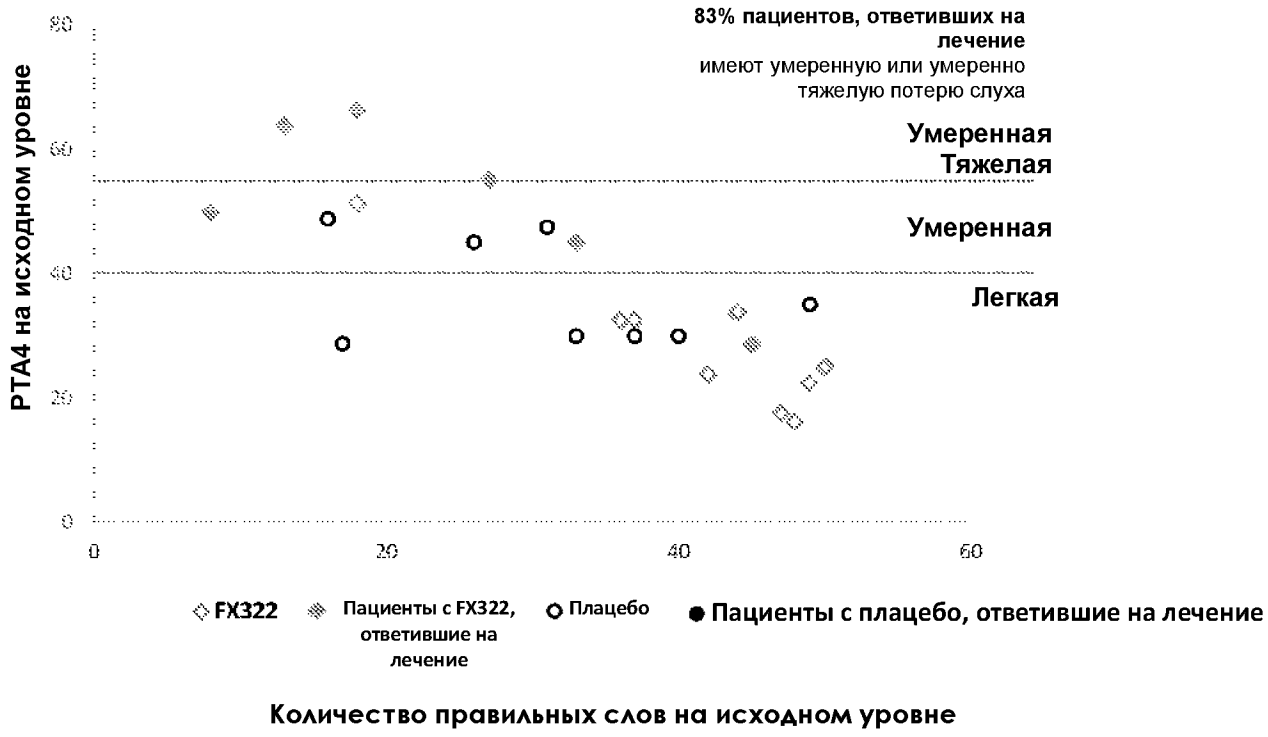
250	500	1000	2000	3000	4000	6000	8000

Фиг. 10B **PTA4 на исходном уровне против распознавания слов на исходном уровне**



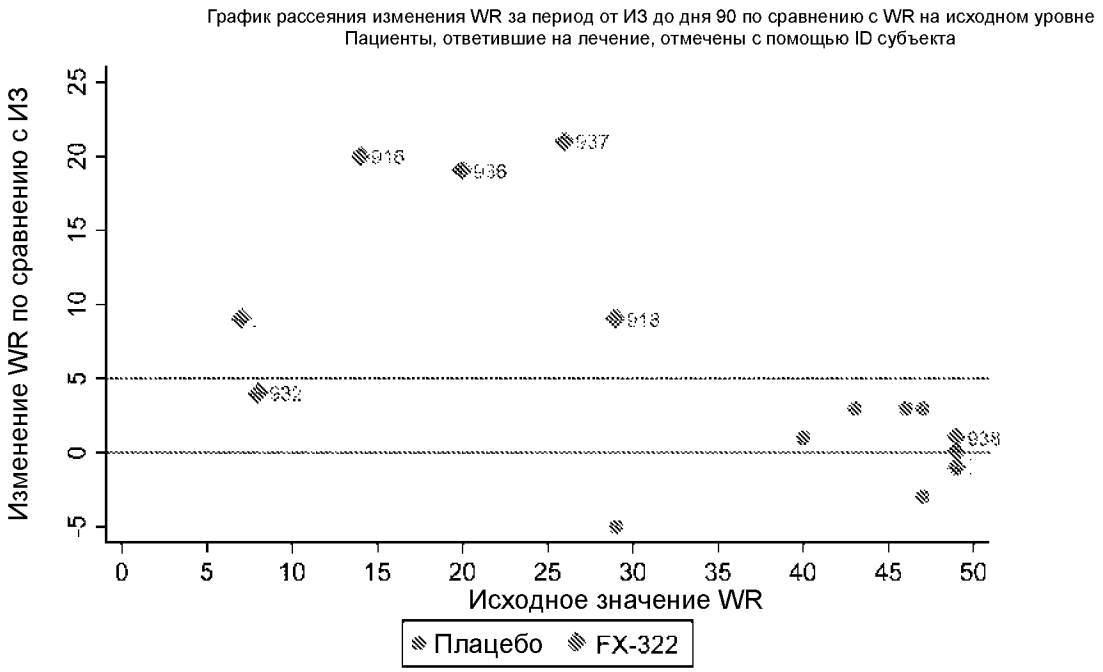
Фиг. 10C

PTA4 на исходном уровне по сравнению с восприятием слов на фоне шума на исходном уровне



Фиг. 11

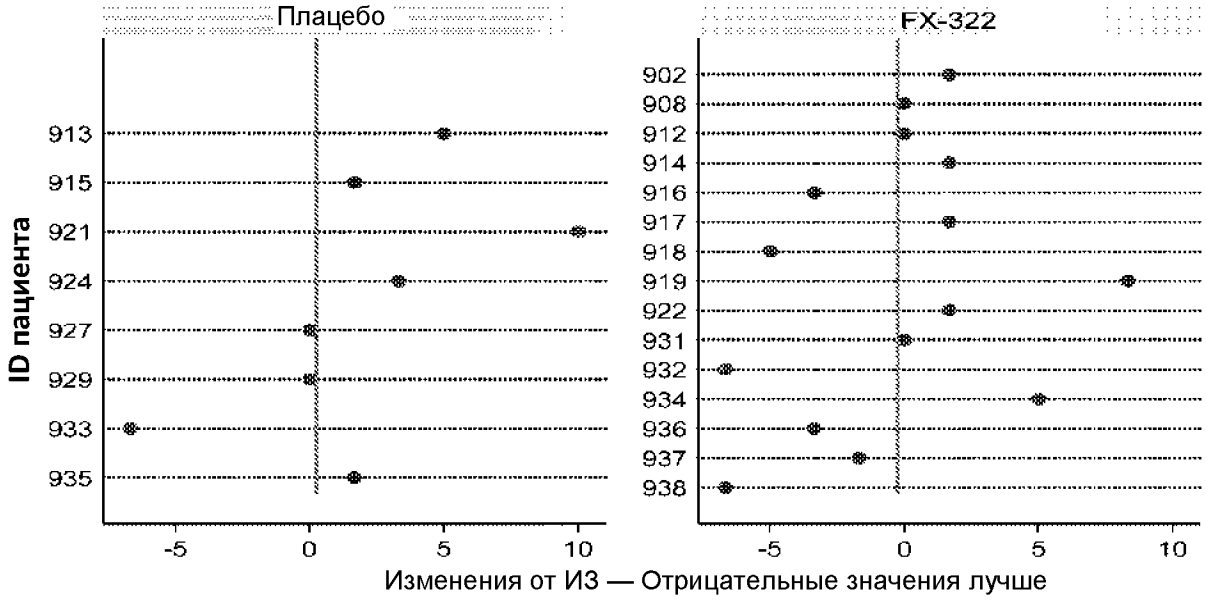
Изменение распознавания слов по сравнению с WR на исходном уровне



Фиг. 12

Изменение от исходного уровня HF-PTA (4, 6 и 8 кГц)

Абсолютное изменение от ИЗ в день 90 для PTA 4000 6000 8000
по субъекту и группе лечения

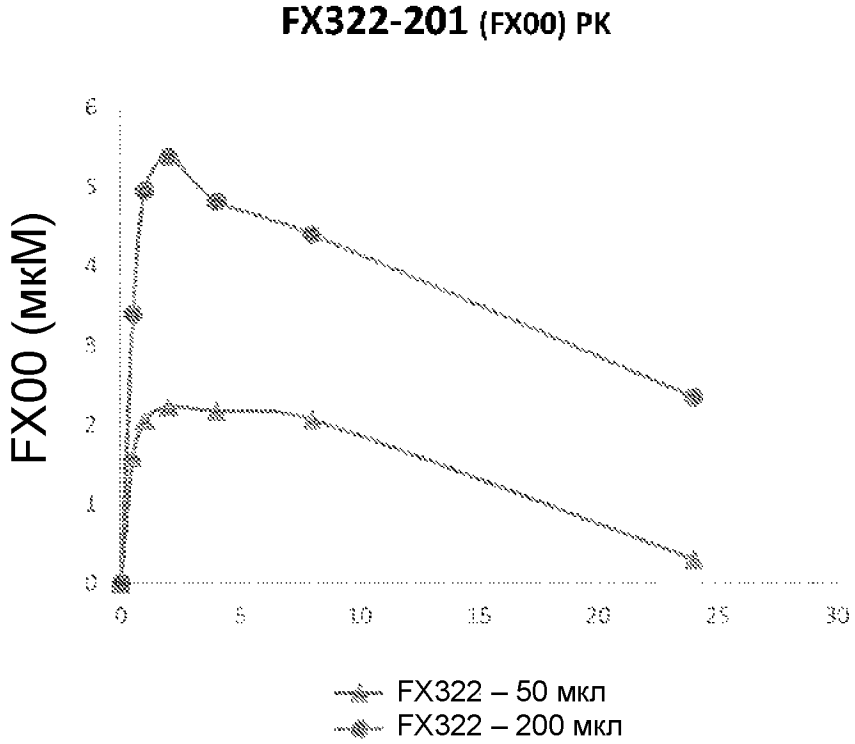


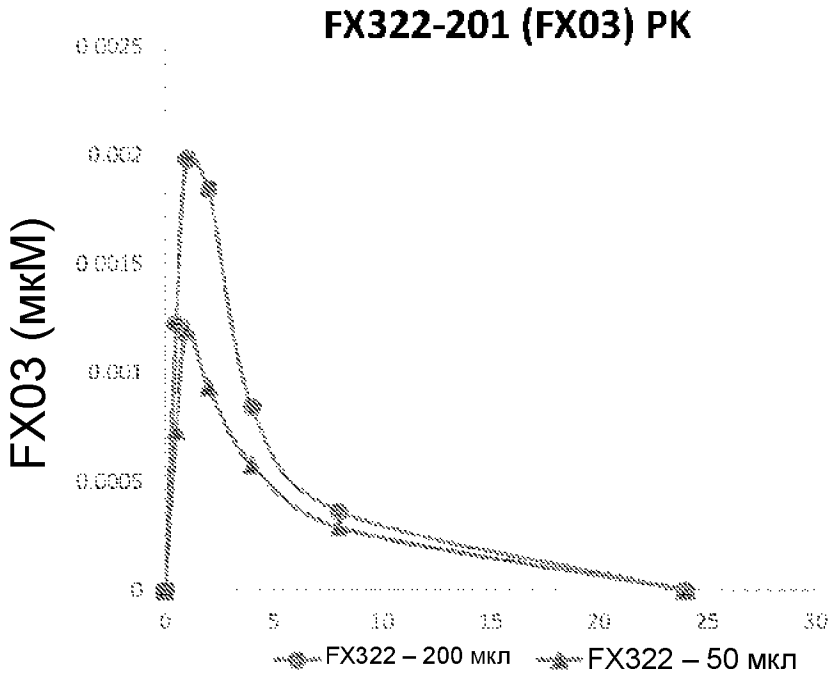
grm: pta468.do date: 21 февраля 2019 г.

Среднее значение для плацебо = 1,9
Среднее значение для всех групп FX-322 = –0,4
Среднее значение для 6 пациентов с FX-322, ответивших на лечение = –4,4

p = 0,12 (односторонний t-критерий)

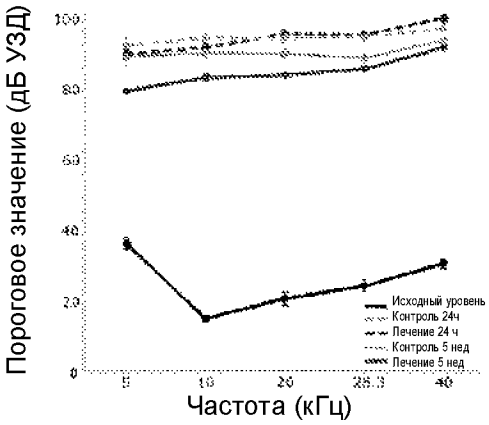
Фиг. 13


FX322-201 (FX00) PK
FX00 (мкМ)
0
1
2
3
4
5
6
0
5
10
15
20
25
30
FX322 – 50 мкл
FX322 – 200 мкл

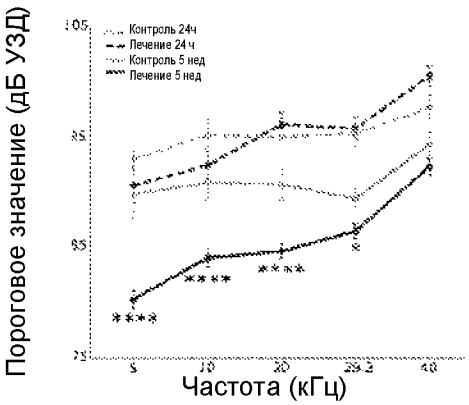

FX322-201 (FX03) PK
FX03 (мкМ)
0
0.0005
0.001
0.0015
0.002
0.0025
0
5
10
15
20
25
30
FX322 – 200 мкл
FX322 – 50 мкл

Фиг. 14A

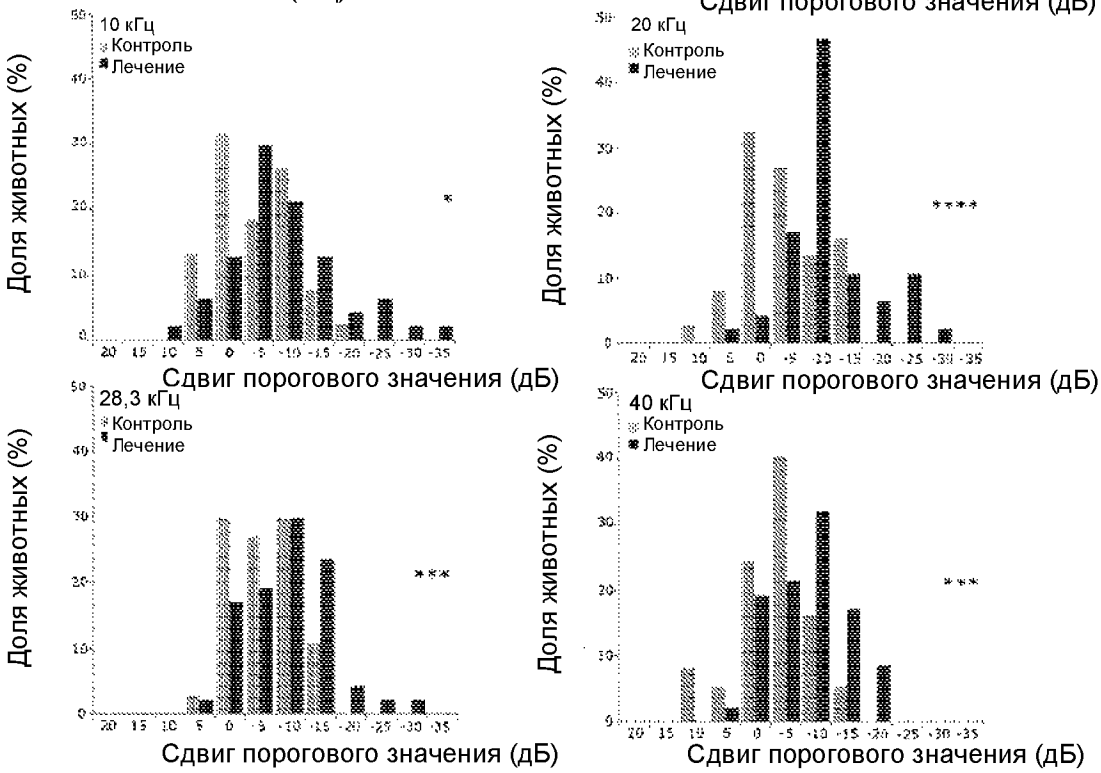
Фиг. 14B



Фиг. 14C

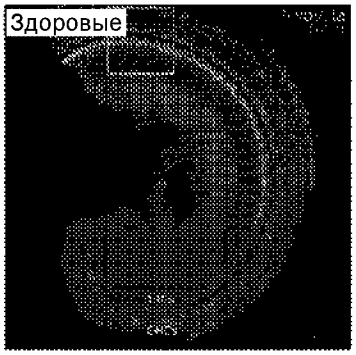


Фиг. 14D

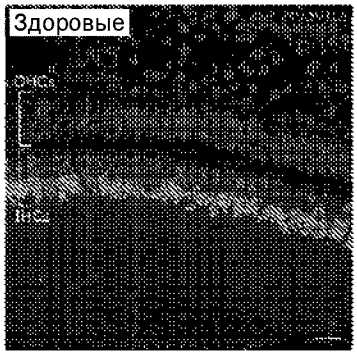


КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОТЕРИ СЛУХА

Фиг. 15A

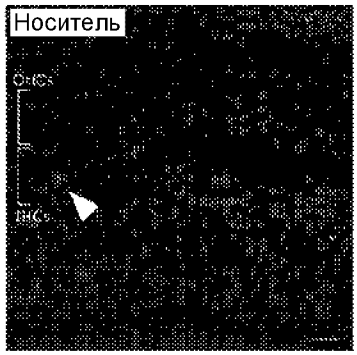


Фиг. 15B

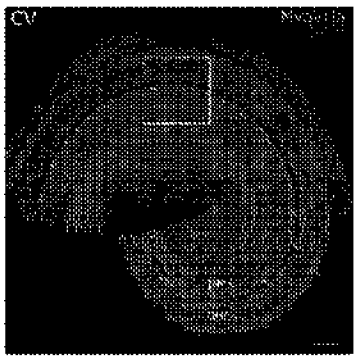


Фиг. 15C

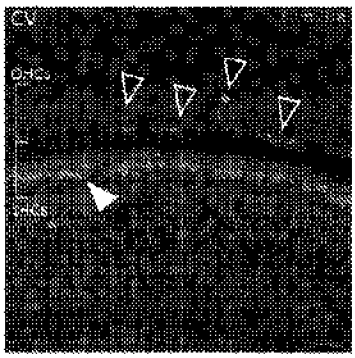
Фиг. 15D



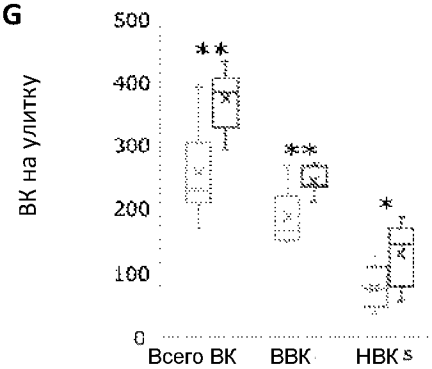
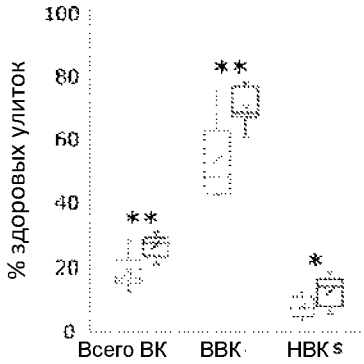
Фиг. 15E



Фиг. 15F



Фиг. 15G



Фиг. 15H