



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109684** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 38/00
A61P 9/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 03405	(72) Винахідник(и): Дорофєєва Наталя Олександрівна (UA), Коцюрубa Анaтoлій Вікторoвич (UA), Мoгильницькa Лiлiя Анaтoлiївнa (UA), Малинa Альянa Едуардiвнa (UA), Кoрнелюк Олександр iвaнoвич (UA), Сагач Вaдим Федoрoвич (UA)
(22) Дaтa пoдaння зaявки: 01.04.2016	
(24) Дaтa, з якoї є чинними пpaвa нa кoрисну мoдeль: 25.08.2016	
(46) Публiкaцiя вiдoмoстей пpo вiдaчу пaтeнту: 25.08.2016, Бюл.№ 16	(73) Власник(и): ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ НАНУ, вул. Богомольця, 4, м. Київ-24, 01601 (UA)

(54) СПОСІБ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

(57) Реферат:

Спосіб покращення функціонального стану серця при артеріальній гіпертензії базується на внутрішньовенному введенні пептиду. Використовують ендотеліальний моноцитаактивуючий фактор ІІ (ЕМАР ІІ), який вводять одноразово концентрацією 2,8 мкг/кг.

UA 109684 U

Корисна модель належить до медицини і кардіології, і може бути використана для корекції порушень кардіогемодинаміки при лікуванні артеріальної гіпертензії.

В даний час артеріальна гіпертензія є найбільш поширеним захворюванням серцево-судинної системи. За результатами 20-річного проспективного дослідження "Інституту кардіології імені М.Д. Стражеско" в Україні наявність артеріальної гіпертензії підвищує ризик загальної смертності в 4,5 рази у чоловіків та в 2,0 рази у жінок [1,2]. Незважаючи на багаторічні дослідження, артеріальна гіпертензія та її ускладнення залишаються серед головних причин смертності в усьому світі [3]. Розвиток артеріальної гіпертензії призводить до зниження енергезабезпечення міокарда, ураження органів мішеней, в першу чергу серця. Порушення діастолічної функції лівого шлуночка відзначаються вже на ранніх стадіях артеріальної гіпертензії і полягають у зниженні релаксації і розтяжності міокарда, при збільшенні постнавантаження на лівий шлуночок. Але вже ці зміни призводять до зниження адаптаційних можливостей серця. Пізніше розвиваються порушення насосної і скоротливої функції серця. Прогресування артеріальної гіпертензії сприяє розвитку хронічної серцевої недостатності і серцево-судинних ускладнень.

Наші дослідження показали, що у спонтанно гіпертензивних щурів відмічалася діастолічна дисфункція, (про що свідчить збільшення кінцево-діастолічної жорсткості міокарда, подовження константи активного розслаблення), зниження показників насосної функції серця при підвищенні вдвічі артеріальної жорсткості (периферичного опору судин). Серце щурів з генетично детермінованою артеріальною гіпертензією працювало менш ефективно з більшим споживанням кисню [4].

Тому актуальною задачею залишається пошук нових лікарських засобів, здатних корегувати і покращувати функціональний стан серця і судин при артеріальній гіпертензії, тим самим запобігати розвитку ускладнень.

Для покращення кардіогемодинаміки використовуються деякі засоби: коензім Q, урокортін, токоферол, ресвератрол, але лікування потребує тривалого часу, а ефект в більшості випадків короткотривалий.

За прототип вибрано використання урокортину - судинно-активного пептиду, який теж покращує систолічну і діастолічну функцію лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії [5]. Урокортін - це судинно-активний пептид, який має у своєму складі 40 амінокислотних залишки і належить до родини Кортикотропін-релізінг фактора. Позитивна дія урокортину в серцево-судинній системі пов'язана з інгібуванням відкриття L-типа кальцієвих каналів та зниженням концентрації кальцію в кардіоміocyтах. Урокортін знижує кінцево-систолічний тиск і збільшує показники скоротливої активності міокарда $dP/dt \max$, покращує функцію розслаблення серця.

Даний спосіб використання урокортину для покращення функціонального стану серця є найбільш близьким до запропонованої корисної моделі, тому що обидві сполуки належать до пептидів, вводяться внутрішньовенно, мають подібні ефекти, збільшують показники скоротливої активності міокарда $dP/dt \max$, покращують функцію розслаблення серця. Недоліком даного способу є довготривала терапія впродовж 2 тижнів, внутрішньовенне ведення в високих концентраціях (1 мкг / кг / добу, 3,5 мкг / кг / добу або 7 мкг/кг/добу 5мг/кг), відсутність позитивної дії хронічного лікування на артеріальну жорсткість.

Задачею корисної моделі є покращення показників функціонального стану серця і судин.

Технічним результатом корисної моделі є покращення процесу релаксації лівого шлуночка, стимуляція скоротливої активності міокарда і насосної функції серця, лікування артеріальної гіпертензії та запобігання ускладнень.

Поставлена задача вирішується завдяки застосуванню ліофілізованого рекомбінантного білка ендотеліальний моноцитаактивуючий фактор II (EMAP II) та його одноразового внутрішньовенного введення.

Приклад.

Дослідження проводили на щурах-самцях віком 6 міс. лінії Вістар та зі спонтанною гіпертензією. Всі експериментальні процедури виконано згідно з Європейською Директивою Ради Громад від 24 листопада 1986 р. (86/609/ЕЕС). Щурів наркотизували за допомогою уретану (1,25 г/кг, внутрішньочеревинно). Застосовували Ендотеліальний моноцитаактивуючий поліпептид II (EMAP II), отриманий у відділі білкової інженерії та біоінформатики Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (керівник - член-кор. НАН України А.І. Корнелюк) методом бактеріальної експресії. Ендотеліальний моноцит-активуючий поліпептид II (EMAP II) був експресований в бактеріальній системі клітин *E. coli* в штамі BL21(DE3)pLysE, очищений методом металхелатуючої хроматографії на колонці з Ni-NTA агарозою. Ступінь чистоти отриманого рекомбінантного цитокину EMAP II (98,5 %) визначали методом гель-електрофорезу в денатуруючих умовах за Леммлі. EMAP II має у своєму складі 168 амінокислотних залишки і

молекулярну вагу 18535 Да. [6]. ЕМАР II вводили одноразово (внутрішньовенно по 10 мкл розчину, що містив 0,85 мкг цього фактора в 0,5 мл 0,9 %-го NaCl).

Реєстрацію функціональних показників кардіогемодинаміки у щурів *in vivo* проводили за допомогою ультрамініатюрного катетера 2F.

5 Введення ЕМАР II сприяло поліпшенню показників насосної функції серця у спонтанно гіпертензивних щурів: ударний об'єм збільшився на 18,2 %, хвилинний об'єм крові - на 22 % (Фіг. 1). При цьому, артеріальна жорсткість знижувалась на 23,2 % (див. фіг. 2), що свідчить про
10 зниження периферичного опору судин. Відмічалось збільшення показників скоротливої активності міокарда. Так, максимальна швидкість наростання тиску лівого шлуночка ($dP/dt \max$) після введення ЕМАР II у щурів зі спонтанною гіпертензією збільшилася на 14,8 % ($P < 0,05$).

Після введення ЕМАР II у щурів зі спонтанною гіпертензією в 4,7 рази знижувалась кінцево-діастолічна жорсткість міокарда, яка визначає наповнення шлуночка в період пізньої діастолі, що може вказувати на поліпшення релаксації серця (див. фіг. 2). Максимальна швидкість
15 зниження тиску і константа активного розслаблення при цьому достовірно не змінювалися.

Таким чином, при гіпертензії введення ЕМАР II сприяло зниженню артеріальної, кінцево-сistolічної і максимальної жорсткості міокарда, збільшенню показників насосної функції серця, поліпшенню процесу релаксації лівого шлуночка унаслідок зниження в 4,7 рази кінцево-діастолічної жорсткості міокарда.

Основною перевагою даного способу шляхом введення ендотеліального моноцитоактивуючого фактору II перед іншими є ефективна дія після одноразового
20 внутрішньовенного введення, стимуляція скоротливої активності міокарда, насосної функції серця, поліпшення процесу релаксації лівого шлуночка.

Джерела інформації:

1. Горбась І.М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії. // Укр.
25 кардіол. ж. - 2010. - № 1.

2. Кваша О.О. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: Автореф. дис. д-ра мед. наук. - К., 2008. - 40 с.

3. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization,
30 2014.

4. Дорофеева Н.О., Кузьменко М.О., Сагач В.Ф. Кардіогемодинаміка і ефективність механізму Франка-Старлінга у щурів зі спонтанною гіпертензією//Фізіологічний журнал.-2012.- №4.-С. 44-51.

5. Liu C, Liu X., Yang J, Duan Y., Yao H., Li F., Zhang X. The effects of vasoactive peptide urocortin 2 on hemodynamics in spontaneous hypertensive rat and the role of L-type calcium channel and CRFR2 // Pharmacol Rep. 2015 Apr; 67(2): 394-398.
35

6. А.Л. Дубровский, Дж. Браун, А.И. Корнелюк, Дж.К. Мюррей, Г.Х. Мацука Бактериальная экспрессия полноразмерных и усеченных форм цитокина ЕМАР-2 и цитокиноподобного домена тирозил-тРНК синтетазы млекопитающих // Биополимеры и клетка. - 2000. - 16, № 3. - С. 229-
40 235.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб покращення функціонального стану серця при артеріальній гіпертензії, що базується на
45 внутрішньовенному введенні пептиду, який **відрізняється** тим, що використовують ендотеліальний моноцитоактивуючий фактор II (ЕМАР II), який вводять одноразово концентрацією 2,8 мкг/кг.

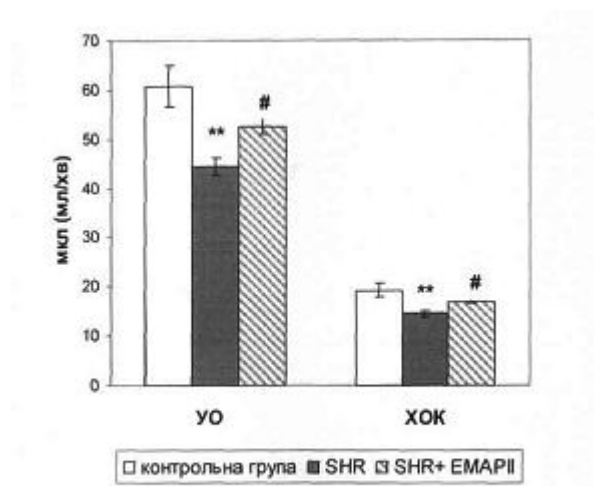


Fig. 1

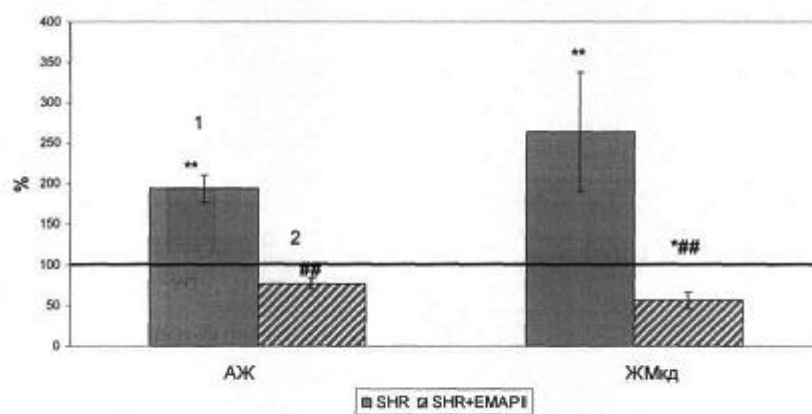


Fig. 2

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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