



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **119033**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/571 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2017 02116**

(22) Дата подання заявки: **06.03.2017**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.09.2017**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.09.2017, Бюл.№ 17**

(72) Винахідник(и):

**Бондаренко Гліб Михайлович (UA),
Нікітенко Інна Миколаївна (UA),
Кондакова Ганна Костянтинівна (UA),
Кутова Валентина Василівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА ВЕНЕРОЛОГІЇ
НАМНУ",
вул. Чернишевського, 7/9, м. Харків, 61057
(UA)**

(74) Представник:

Євтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ НОРМАЛІЗАЦІЇ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ ЛАТЕНТНИХ ФОРМАХ СИФІЛІТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

(57) Реферат:

Спосіб нормалізації функції ендотелію при сифілітичній інфекції включає дію на продукцію оксиду азоту метаболічних ендотелій-протекторних засобів, причому при латентних формах сифілітичної інфекції рівень продукції оксиду азоту нормалізують тівортін аспаратом, який призначають в комплексній терапії, під контролем концентрації нітрит-аніону в сироватці венозної крові із ліктьової вени до та після лікування.

UA 119033 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до венерології, і може бути використана для нормалізації функції ендотелію при латентних формах сифілітичної інфекції.

Сучасний сифіліс характеризується подовженням інкубаційного періоду, превалюванням прихованих та рецидивних форм. У структурі захворюваності на сифіліс приховані форми становлять до 40 %. За період 2010-2015 р.р. реєструється зниження захворюваності на сифіліс. Доля активних форм сифілісу знизилась з 72,1 % у 2010 р. до 59,5 % у 2015 р., у той час, як доля прихованих форм сифілісу зросла з 27,9 % у 2010 р. до 40,4 % у 2015 р.

Збільшення кількості прихованих форм сифілісу за останнє десятиріччя потребує не тільки адекватних протиепідемічних заходів, але й удосконалення лікування. Латентні форми сифілітичної інфекції за рівнем захворюваності, медико-соціальною значущістю, тяжкістю діагностики та лікування посідають важливе місце не лише серед інфекційних захворювань, які передаються статевим шляхом, але й серед усієї інфекційної патології [Мавров І.І. Половые болезни: руководство для врачей, интернов и студентов / И.И. Мавров.-5-е изд. перераб. и дополн. - Х.: Факт.-2005.-760 с; Мавров Г.И. Скрытый сифилис на современном этапе / Г.И. Мавров, Ю.В. Щербакова // Український журнал дерматології, венерології, косметології.-2003. - №4 (11). - С. 58-62].

Головною мішенню при сифілітичній інфекції для збудника є судинна система, насамперед ендотелій судин.

Дисфункція ендотелію, визначається як дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з однієї сторони (оксид азоту (NO), простагліцин, тканинний активатор плазміногену), і вазоконстриктивних, протромботичних і проліферативних факторів (ендотелін-1, фактора фон Віллебранда, ангіотензин IV, тромбосан А2) - з іншої сторони.

Цілісність ендотелію судин, збереження виборчої проникності відносно фагоцитів, тромбоцитів і факторів згортання мають принципову значимість для повноцінної мікроциркуляції, оптимальної підтримки гомеостазу, які відіграють провідну роль наприкінці патологічного процесу, викликаного інфекційним агентом [Головченко Ю.І. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Cons. med. Ukr.-2008. - № 11. - С. 38-40; Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // Physiol. Rev.-2007. - Vol. 87. - P. 315-424].

Нітрит-аніон є інтегральним показником стану функціонування системи оксиду азоту й сьогодні використовується як маркер системної ендотеліальної дисфункції. Нормалізація рівня продукції оксиду азоту має важливе значення насамперед у профілактиці соматичних ускладнень сифілітичної інфекції. Так, відомо, що оксид азоту при умовах надлишкового синтезу й розвитку системних запальних, гіпоксично-ішемічних змінах перетворюється з універсального судинного регулятора в токсичний продукт - пероксинітрит-аніон, який запускає каскад реакцій оксидантного й нитрозативного стресів, які у свою чергу потенціюють розвиток змін серцево-судинної, нервової, сечовидільної, травної систем. Для нормалізації функції ендотелію використовують метаболічні ендотелії - протекторні засоби [Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet // Physiol. Rev.-2007. - Vol. 87. - P. 315-424; Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of cardiac oxygen metabolism / J. Trochu, J.B. Bouhour, G. Kaley, T.H. Hintze // Circulation Research.-2000. - Vol. 87. - P. 1108-1117].

Даний спосіб нормалізації функції ендотелію при сифілітичній інфекції є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів нормалізації функції ендотелію при латентних формах сифілітичної інфекції.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі нормалізації функції ендотелію при сифілітичній інфекції, який включає дію на продукцію оксиду азоту метаболічних ендотелій-протекторних засобів, згідно з корисною моделлю, при латентних формах сифілітичної інфекції рівень продукції оксиду азоту нормалізують тивортин аспаратом, який призначають в комплексній терапії, під контролем концентрації нітрит-аніону в сироватці венозної крові із ліктьової вени до та після лікування.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу способів нормалізації функції ендотелію при латентних формах сифілітичної інфекції, обумовлений синергізмом засобів, які заявляються. При розвитку прихованих форм сифілісу спостерігаються суттєві зміни в балансі компонентів системи оксиду азоту, зокрема зростання рівня продукції NO, що проявляється підвищенням вмісту метаболітів оксиду азоту в крові, і може вказувати на наявність у них системної ендотеліальної дисфункції.

Призначення препаратів, що нормалізують стан ендотеліальної системи, в комплексній терапії латентних форм сифілісу, обґрунтоване насамперед необхідністю ефективно попереджувати розвиток ряду ускладнень з боку органів серцево-судинної системи, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту. Серед численних метаболічних ендотелій-протекторних засобів, особливу увагу привертає препарат вітчизняного виробництва тівортін аспартат. Його активним метаболітом є амінокислота L-аргінін аспартат. Аргінін це незамінна амінокислота, яка є активним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. L-аргінін є субстратом для NO-синтази, ферменту який каталізує вироблення NO в ендотеліоцитах. Він проникає з ендотеліальних клітин в клітини гладеньких м'язів судинної стінки, активізує гуанілатциклазу, що веде до підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату, який призводить до нормалізації процесів гемодинаміки.

Спосіб виконують наступним чином: При латентних формах сифілітичної інфекції рівень продукції оксиду азоту нормалізують тівортін аспартатом, який призначають в комплексній терапії, під контролем концентрації нітрит-аніону в сироватці венозної крові із ліктьової вени до та після лікування.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

Під спостереженням знаходилось 20 пацієнтів з прихованими формами сифілісу, які перебували на стаціонарному лікуванні. З них чоловіків - 10 осіб, жінок - 10 осіб, віком від 32 до 60 років. Контрольну групу склали 20 пацієнтів з прихованим пізнім сифілісом, які отримували традиційну терапію, без призначення L-аргініну. При встановленні діагнозу всім хворим проводилося серологічне обстеження, що включало: реакцію мікропреципітації, реакцію прямої гемаглютинації, реакцію імунофлюоресценції (РІФ)-200, РІФ-абс, імуноферментний аналіз (IgM, G до Tg. Pallidum). Всі пацієнти були з діагнозом "сифіліс прихований пізній".

Рівень продукції ендогенного оксиду азоту оцінювали за концентрацією нітрит-аніону в сироватці крові, який визначали за допомогою реакції з реактивом Гріса.

Матеріалом для дослідження була венозна кров із ліктьової вени, яку забирали вранці, натщесерце, застосовуючи завжди однакову методику дослідження. Показники вивчали в динаміці (при надходженні в стаціонар та після лікування).

Для оцінки стану функції ендотелію у хворих з прихованими формами сифілісу використовували сумарний вміст нітрит-аніону - основного стабільного метаболіту оксиду азоту, в сироватці крові пацієнтів. Аналіз результатів показав достовірне зростання на 56,9 % у порівнянні з контролем ($p < 0,05$) концентрації кінцевого метаболіту оксиду азоту - нітрит-аніону, в сироватці крові пацієнтів перед початком лікування, що підтверджує наявність в даної групи пацієнтів системної ендотеліальної дисфункції. Встановлено, що при розвитку латентних форм сифілісу спостерігається зростання рівня продукції NO, що проявляється підвищенням вмісту нітрит-аніону в крові. У хворих на приховані форми сифілісу рівень метаболітів оксиду азоту вищий за контрольні показники у 1,28 разу.

Оксид азоту приймає активну участь в регуляції судинного тонуусу та циркуляції крові, системної та регіональної гемодинаміки. Тому підвищений вміст метаболітів оксиду азоту в крові пацієнтів з прихованими формами сифілісу може виникати не тільки внаслідок запальних реакцій, але і розглядатись як реакція, спрямована на компенсацію або нормалізацію порушень гемодинаміки.

При проведенні комплексного етіотропного лікування (препаратом пеніцилін G) та патогенетичного (препаратом L-аргінін аспартат) на 20 добу перебування в стаціонарі сироваткові концентрації нітрит-аніону зменшились на 25,0 % у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,01$), і лише на 18,0 % перевищували відповідний показник в групі здорових осіб ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування препарату метаболічної дії (L-аргінін аспартату) в комплексному лікуванні латентних форм сифілісу є обґрунтованим і ефективно усуває ознаки системної ендотеліальної дисфункції. Нормалізація рівня продукції оксиду азоту має важливе значення насамперед в профілактиці соматичних ускладнень сифілітичної інфекції.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб нормалізації функції ендотелію при сифілітичній інфекції, який включає дію на продукцію оксиду азоту метаболічних ендотелій-протекторних засобів, який **відрізняється** тим, що при латентних формах сифілітичної інфекції рівень продукції оксиду азоту нормалізують тівортін аспартатом, який призначають в комплексній терапії, під контролем концентрації нітрит-аніону в сироватці венозної крові із ліктьової вени до та після лікування.

Комп'ютерна верстка О. Рябо

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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