



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **112581**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 36/704 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 05772**

(22) Дата подання заявки: **30.05.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **26.12.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **26.12.2016, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Чекаліна Наталія Ігорівна (UA),
Казаков Юрій Михайлович (UA),
Кайдашев Ігор Петрович (UA),
Мамонтова Тетяна Василівна (UA),
Боряк Віктор Петрович (UA),
Весніна Людмила Едуардівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА
МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА
АКАДЕМІЯ",
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)**

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця включає застосування біологічно активної добавки, дотримання дієти, дозованих фізичних навантажень та припинення паління. Як біологічно активну речовину застосовують ресвератрол у дозі 100 мг на добу, протягом двох місяців.

UA 112581 U

Корисна модель належить до галузі біології та медицини, а саме до кардіології.

Може бути використана для лікування ішемічної хвороби серця а також інших хвороб, у патогенезі яких має місце ендотеліальна дисфункція (ЕД).

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є однією з найважливіших ланок у патогенезі атеросклерозу (АС). Порушення вазомоторних, гемостатичних, адгезійних, ангіогенних властивостей ендотелію (ЕТ) виникає в результаті прямого або опосередкованого пошкодження клітинних мембран вільними радикалами, окислювально модифікованими ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ), антигенними комплексами, моноцитами-макрофагами, цитокінами (ЦК), що призводить до активації ендотеліоцитів (ЕЦ) з можливим подальшим апоптозом [Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов // Клинич. лаб. консилиум. - 2007. - № 18. - С. 31-36].

Тривала дія активуючих чинників призводить до формування стійкого дисбалансу всіх ендотелій-залежних функцій. Хронічне низькоінтенсивне запалення, що є патогенетичною основою АС, підтримує ЕД. При цьому ЕТ, який володіє потужною паракринною функцією, опосередковує і реалізує прозапальні реакції, утворюючи порочне коло формування судинного ушкодження [Lin P.J. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases / Lin P.J., Chang C.H. // Changcheng Yi Xue Za Zhi. - 1994. - Vol. 17, №3. - P. 198-210]. ЕД є як найбільш раннім етапом атерогенезу, так і відіграє провідну роль у прогресуванні судинних змін, формуванні атероматозної бляшки, її дестабілізації та розвитку атеротромбозу, тому, корекція ЕД є запорукою ефективності профілактичних та лікувальних заходів.

АС коронарних артерій є морфологічним субстратом ішемічної хвороби серця (ІХС). Фармакологічні мішені АС - дисліпідемія, системне запалення, вільнорадикальне окислення, вазоконстрикція, гіперкоагуляція, адгезивні властивості судинної стінки, що в сукупності є причиною і проявом ЕД [Haller H. Modulation of endothelial function: strategy for long-term cardiovascular protection / H. Haller // J. Hypertens. Suppl. - 1996. - Vol. 14, № 4.-С 27-32].

Корекція ЕД при ІХС полягає як у модифікації способу життя (відмова від паління і зловживання алкоголем, оптимізації харчування й ваги, фізична активність, контроль за рівнем артеріального тиску), так і медикаментозне лікування [Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії / [за ред. проф. Ю.М. Мостового]. - Київ: Центр ДЗК, 2014. - 680 с].

Позитивний вплив на стан ЕТ мають поліненасичені жирні кислоти, фолієва кислота, L-аргінін, антиоксиданти. Атеропротекторні ефекти біологічно активних природних речовин гальмують процеси окислення ліпопротеїнів, впливають на регуляцію експресії кандидатних генів, що забезпечують відновлення порушених функцій ЕТ [Залесский В.Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: монография / В.Н. Залесский, Н.В. Великая, С.Т. Омельчук. - Винница: Нова Книга, 2014. - 736 с].

Серед фармакологічних засобів корекції ЕД при АС найбільш доведена ефективність статинів завдяки їх гіполіпідемічній дії та плейотропним ефектам [Reduction of stroke events with pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project / Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F. [et al.] // Circulation. - 2001. - Vol. 103, № 3. - P. 387-392]. Статини підвищують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), інгібують проліферацію гладеньком'язових клітин в інтимі артерій, активують супероксиддисмутазу, сприяють зниженню експресії молекул адгезії, утворення прозапальних цитокінів (ЦК), підвищують кількість циркулюючих стовбурових прогеніторних ендотеліальних клітин, сприяючи регенерації ЕТ [Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т.5, № 6. - С. 129-136].

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту також покращують функцію ЕТ шляхом зниження вазоконстрикції завдяки перешкодженню утворення ангіотензину II, зменшення активності вільно-радикального окислення, збільшення рівня брадикініну, який індукує утворення NO [Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress / J.R. Sowers // N. Engl.J. Med. - 2002. - Vol. 346, № 25. - P. 1999-2001]. Також, регулюють експресію eNOS і зменшують вираженість системного запалення антагоністи кальцію та р - блокатори III покоління, забезпечуючи ендотеліопротекцію.

Проте, проблема АС залишається важливим і досі не вирішеним завданням клінічної медицини. Про це свідчать невтішні статистичні дані. ІХС продовжує очолювати список 10 провідних причин смертності в світі і становить 12,8 %. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності населення в Україні (67,3 %), серед яких лідирує ІХС (68,8 %)

[Коваленко В.М. Стрес і хвороби системи кровообігу: [посібник] / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // - К.: ДУ "ННЦ "Інститут кардіології імені акад. М.Д.Стражеска", 2015. - 354 с].

Виходячи з вищевикладеного, пошук ефективних коректорів ЕД як профілактичного, так і лікувального дії, є перспективним напрямком сучасної медицини.

Існує спосіб корекції ЕД, при якому поряд з нормалізацією способу життя (дієта, фізична активність, відмова від паління), використовують статини [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Секция атеросклероза ВНОК. Москва, 2004. Приложение к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". - 2004. - № 2. - С.3-35]. Проте, прийом статинів може супроводжуватися побічними реакціями у вигляді болів у животі, запорів, діареї, підвищення печінкових ферментів та іншими [Сорокин Е.В. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск / Е.В. Сорокин, Ю.А. Карпов // Рус. мед. журн. 2001. - Т.9, №9. - С. 352-353]. Тож, є актуальним комбінована терапія, яка б потенціювала ендотеліопротекторні ефекти статинів.

Запропоновано спосіб корекції ЕД у хворих на ДСС в післяінфарктний період, що полягає у застосування на тлі базисної терапії на протязі 30 днів щоденно 0,3 мг фолієвої кислоти, 5 мг піридоксину, 100 мг аскорбінової кислоти, 40 мг а-токоферолу та 0,1 мг селенометіоніну двічі на день [Патент ВУ 14474 СІ]. Вітаміни-антиоксиданти протистоять інактивації NO-синтази, знижують вільнорадикальне окислення, що гальмує наслідки системного запалення. Проте є протиріччя у однозначній оцінці ефективності антиоксидантів [Duvall W.L. Endothelial dysfunction and antioxidants / W.L. Duvall // Mt. Sinai J. Med. - 2005. - Vol.72, № 2.-P.71-80].

Відомий спосіб поліпшення функціонального стану ендотелію шляхом призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) за рахунок індукції АТ2 - рецепторів, стимуляції синтезу і вивільнення NO [Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. -1998. - № 9. - С. 68-80; Vita J.A. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors coronary artery disease / J.A. Vita, C.B. Treasure, E.G. Nabel [et al]. // Circulation. - 1990. - No. 81. - P. 491-497]. Проте, стимуляція цих рецепторів призводить до утворення також супероксиданіон-радикалів.

Відомо про спосіб корекції ЕД із застосуванням антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду, які сприяють збільшенню NO внаслідок антиоксидантної їх дії [Dhein S. Dual mode of action of dihydropyridine calcium antagonists a role of nitric oxide / S. Dhein, A. Salameh, R. Bercels [at al.] // Drugs. - 1999. - 58. - 397-404]. Недоліком способу є те, що антагоністи кальцію не впливають на рівень гомоцистеїну в плазмі крові.

Існує спосіб позитивного впливу на ЕТ шляхом призначення препаратів, які спрямовані на зниження холестерину (ХС) ліНТЦ [Погорелова О.А. Дуплексное сканирование в оценке функции эндотелия на фоне медикаментозных воздействий // О.А. Погорелова / Визуализация в клинике. - 2000, № 6 - С. 11-16; O'Driscoll G.Simvastatin, an HMG coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month // G.O'Driscoll, D. Green, R.R. Taylor // Circulation. - 1997. - Vol. 95. - P. 1126-1131].

Пропонується спосіб корекції ЕД при ІХС, який полягає у додаванні у вигляді розчину у питній воді коензиму Q10, рослинних екстрактів на протязі 60 днів [Патент KZ 24221 A4]. Недоліком способу є складнощі у стандартизації компонентів впливу, а відтак - і відтворюваності способу.

Найбільш близьким до способу, який пропонується, є спосіб корекції ЕД, що полягає у тому, що на тлі дотримання дієти, дозованих фізичних навантажень та припинення паління додатково вводять прийом біологічно активної добавки "Тимарін" в дозі 5 мл 2 рази на день до їжі курсом 21 день. Спосіб забезпечує скорочення часу корекції ендотеліальної дисфункції, а також покращення міжклітинного матриксу за рахунок збільшення рівня оксиду та зниження рівня матриксних металопротеїназ [Патент RU 2 359 686 (13) С2]. БАД "Тімарін" є джерелом антиоксидантів і вітаміну С і являє собою етанольний екстракт Морського їжака, діючою субстанцією якого є ехінохром А, і додатково "Тімарін" містить аскорбінову кислоту. Крім ехінохрому А в екстракті визначені фосфоліпіди, вільні амінокислоти і пептиди, вуглеводи, селен, макро- і мікроелементи.

Недоліком запропонованого способу є відсутність верифікації дози діючої речовини та чіткої хімічної ідентифікації усіх компонентів БАД.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити існуючий спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця для зменшення собівартості та строків лікування і покращення якості життя.

Корисна модель дозволяє розширити арсенал способів корекції ЕД при ІХС та потенціювати позитивні плейотропні ефекти статинів щодо ЕТ як засобів базисної терапії ІХС.

Поставлена задача вирішуватися тим, що застосовують розроблений спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, що включає застосування біологічно активної добавки, дотримання дієти, дозованих фізичних навантажень та припинення паління відрізняється тим, що як біологічно активна речовина застосовується ресвератрол (Евелор, "Medochemie Ltd", Кіпр) у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців.

Ресвератрол є природною речовиною з можливістю хімічного синтезу, з відомою хімічною формулою, що дозволяє чітко верифікувати його вміст у лікарській формі та стандартизувати лікувальний підхід при його використанні.

Спосіб виконують наступним чином:

Хворим на ішемічну хворобу серця на фоні традиційної терапії проводилось введення лікувального засобу ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців per os.

Ресвератрол - (3,4,5-тригідрокси-транс-стильбен), біофлавоноїд, фітоалексин, що в природних умовах виробляється рослинами за умов їхнього інфікування бактеріями або грибами [Baur J.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence / J.A. Baur, D.A. Sinclair // Nat. Rev. Drug Discov. - 2006, V.5. - P. 493-506].

Ресвератрол блокує ПОЛ, підвищує активність ферментів циклооксигенази та ліпоксигенази, факторів транскрипції, таких як NF-κB (nuclear factor kappa B) та API, що беруть участь у процесі запалення [Vernon W. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1/ W. Vernon, Ph.D. Dolinsky, Y.M. Anita // Circulation. - 2009. - V. 119, № 12. - P. 1643-1652].

Дані наукових досліджень свідчать, що ресвератрол має ендотеліопротекторну дію за рахунок активації ферменту eNOS [Imamura G. Pharmacologic preconditioning with resveratrol: An insight with iNOS knockout mice / G. Imamura, A.A. Bertelli, A. Bertelliet // Am. J. Physiol. - 2002. - Vol. 282.-P. 1996-2003].

Недостатня продукція NO у судинному руслі може бути пов'язана з недостатністю L-аргініну, зі зниженням активності NO-синтази, з підвищенням вмісту її інгібіторів, й особливо, з надлишком вільних радикалів кисню, що утворюють з NO пероксинітрит (ONOO⁻) [Provinciali M. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice / M. Provinciali, F. Re, A. Donnini, F. Orlando [et al.] // Int. J. Cancer. 2005. - V.I. - P. 832-841].

Пероксинітрит руйнує мембрани та ДНК клітин, сприяє мутаціям та перекисному окисненню ліпідів. Оксидативний стрес, що виникає за таких умов, активує хемокіни, фактори росту, фактор транскрипції NF-κB (nuclear factor kappa B), який, поряд з іншими факторами впливу, підвищує експресію адгезивних молекул ендотелію (ICAM-1, VCAM-1) [Кайдашев І.П. Активация NF-κB при метаболическому синдроме [Огляд] / І.П. Кайдашев // Физиологический журнал.-2012.- №1 – С. 93-101].

Ресвератрол блокує циклооксигеназу та ліпооксигеназу, гальмуючи процес запалення, а також активує супероксиддисмутазу 2 (СОD2), яка перетворює супероксид-аніон радикал (O²⁻) у H₂O₂, що забезпечує його антиоксидантну активність [Cao C SIRT1 confers protection against UVB-and H2O2-induced cell death via modulation of p53 and JNK in cultured skin keratinocytes / C. Cao, S. Lu, R. Kivlin [et al.] // J. Cell. Moі. Med. - 2009. - V. 13, №9.-P. 3632-3643].

При використанні заявленого способу досягається досягнення корекції ЕД у термін 2 місяці від початку терапії.

Проведено обстеження 66 осіб. У групу дослідження було включено 53 пацієнти обох статей (26 жінок та 18 чоловіків) віком від 48 до 72 років з діагнозом: Ішемічна хвороба серця (ІХС): стенокардія напруги стабільна, ФКІІ, СН 0-1, ризик середній. Групу контролю складали 20 практично здорових осіб, відповідних до групи дослідження статі та віку.

Діагноз ІХС був підтверджений клінічно, даними ехокардіографії та велоергометрії. Усі хворі отримували стандартну терапію ІХС: поряд з рекомендаціями щодо способу життя (дієтотерапія, дозовані фізичні навантаження, відмова від паління), медикаментозна терапія - бета-блокатори, статини, аспірин, нітрати. 33 особи склали групу порівняння, 20 осіб додатково отримували ресвератрол в дозі 100 мг на добу у один прийом після сніданку на протязі двох місяців.

За період проведення дослідження ускладнень, алергічних реакцій, індивідуальної непереносимості лікувальних засобів у пацієнтів обох груп дослідження не виявлено.

Для підтвердження реалізуємості та якості способу, що заявляється, нами проведено дослідження маркерів ЕД та системного запалення. У якості маркеру пошкодження ЕТ обрано вміст циркулюючих ендотеліальних мікрочасточок (ЦЕМ) CD32⁺/CD40⁺ у периферичній крові шляхом проточної цитофлуометрії [Патент UA № 58648]. Для оцінки хронічного системного запалення (ХСЗ) визначали концентрацію фактору некрозу пухлини (TNFa) в сироватці крові шляхом імуноферментного аналізу. Також, оцінювали вміст загального ХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ фотометричним методом.

Результати дослідження наведені у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Вміст циркулюючих ендотеліальних мікрочасточок CD32⁺/CD40⁺ у периферичній крові

№ п/п	Група дослідження	Показник	Перед лікуванням, $\times 10^7/\text{л}$	Після лікування	P	Метод статистичного аналізу
1	Група порівняння. ІХС. стандартне лікування	Me	1,73	1,85	>0,05	Wilcoxon 0,570
		^s Me	$\pm 0,23$	$\pm 0,19$		
		Q	(0,97-4,00)	(0,94-3,56)		
		X	2,7	2,19	>0,05	Steel Test 0,547
		σ	$\pm 2,61$	$\pm 1,54$		
2	Група дослідження 1.ІХС. Прийом ресвератролу	s_x	$\pm 0,698$	$\pm 0,413$	<0,05	Wilcoxon 0,044
		Me	1,93	1,40		
		^s Me	$\pm 0,20$	$\pm 0,13$		
		Q	(1,25-4,55)	(1,09-2,59)	<0,05	Steel Test 0,038
		X	2,74	1,87		
		σ	$\pm 2,23$	$\pm 1,40$		
		s_x	$\pm 0,594$	$\pm 0,480$		

Визначення ЦЕК за поверхневими антигенними маркерами апоптозу та активації ендотеліоцитів є сучасним високочутливим методом верифікації ЕД. У здорових осіб, за даними різних авторів, вміст ЦВМ складає $1,73-2,0 \times 10^7$ [Effect of periodic alterations in shear on vascular macromolecular uptake / M.H. Friedman, J.M. Henderson, J.A. Aukerman [et al.] // Biorheology. - 2000. -Vol. 37, № 4. - P. 265-277]. Підвищення ЦЕК, визначене за різними специфічними маркерами, відповідає ЕД при різних патологічних станах [Куценко Н.Л. Определение содержания циркулирующих CD32⁺CD40⁺ - микрочастиц - модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток / Н.Л. Куценко, Л.Г. Савченко, Э.И. Кайдашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - №7. - С. 20-23; Endothelial microparticles in diseases / G.N. Chironi, C.M. Boulanger, A. Simon [et al.] // Cell. Tissue Res. -2009. -Vol. 335, №1.- P. 143-151].

Таблиця 2

Концентрація TN Fa у сироватці крові

№ п/п	Група дослідження	Перед лікуванням, пг/мл $X \pm \sigma$ $\pm s_x$	Після лікування, пг/мл $X + \sigma$ $\pm s_x$	t-Тест для парних порівнянь в апроксимації Саттервайта, P
1	Група порівняння. ІХС. Стандартне лікування	8,53 $\pm 3,24$ $\pm 1,079$	8,34 $\pm 2,17$ $\pm 0,723$	>0,05
2	Група дослідження 1. ІХС. Прийом ресвератролу	9,69 $\pm 1,86$ $\pm 0,535$	7,28 $\pm 2,33$ $\pm 0,672$	<0,05

Як видно з таблиці 1, незважаючи на дані літературних джерел про ендотеліопротекторну дію статинів, за 2 місяці стандартної терапії у хворих на ІХС вміст ЦЕМ у периферичній крові не змінився. Статини підвищують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), інгібують проліферацію гладеньком'язових клітин в інтимі артерій, активують супероксиддисмутазу, сприяють зниженню експресії молекул адгезії, утворення прозапальних ЦК, підвищують кількість ендотеліальних прогеніторних клітин, сприяючи регенерації ЕТ [Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьёва, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т.5, № 6. - С. 129-136].

більші дози статинів, максимальні, які переносяться хворим, згідно з сучасними рекомендаціями. Проте, такий підхід, попри покращення прогнозу для хворих на ІХС, збільшує відсоток побічних ефектів.

За даними аналізу ліпідного спектру крові, у групі, що отримувала базисну терапію, вірогідно знизився рівень ХС ($4,7 \pm 0,59$ проти $5,4 \pm 1,10$ ммоль/л) та рівень ХС ЛПНЩ ($2,38 \pm 0,44$ проти $3,25 \pm 0,82$ ммоль/л), що є основним патогенетичним напрямком дії статинів. Рівень ХС ЛПВЩ залишився незмінним.

Під впливом ресвератролу вірогідно знизився вміст ЦЕМ CD32⁺/CD40⁺ у периферичній крові (табл.1) та зменшилася концентрація TNFα (табл.2).

Молекулярними мішенями ресвератролу є NF-κB, сиртуїн-1, СИРТ-1, NO, eNOS, аденозинові рецептори, вільні радикали, молекули адгезії ICAM, VCAM, E - селектин, і багато інших [Залесский В.Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: монография / В.Н. Залесский, Н.В. Великая, СТ. Омельчук. - Винница: Нова Книга, 2014. - 736 с; Ungvari Z. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 / Z. Ungvari, Z. Bagi, A. Feher // American Journal of Physiology. - 2010. - Vol. 299, № 1. - P. 18-24].

Завдяки широкому спектру біологічної активності, ресвератрол вже через 2 місяці лікування демонструє позитивний вплив на функцію ЕТ та рівень системного запалення, що є одним з головних чинників та механізмів, що підтримує ЕД. Ендотеліопротекторна дія ресвератролу може бути опосередкована через зниження ним TNFα-залежної індукції NF-κB сигналізації та адгезії моноцитів до ЕТ, що, поряд з прямою антиоксидантною дією відновлює функціональний стан ендотеліальних клітин [Lin P.J. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases / Lin P.J., Chang C.H. // Changcheng Yi Xue Za Zhi. - 1994. - Vol. 17, №3. - P. 198-210; Кайдашев І.П. Активация NF-κB при метаболическом синдроме [Обзор] / И.П. Кайдашев // Физиологический журнал. - 2012. - № 1 - С. 93-101].

Також, під впливом ресвератролу вірогідно знизився рівень ХС ($4,5 \pm 0,75$ проти $5,4 \pm 0,90$ ммоль/л) та рівень ХС ЛПНЩ ($2,28 \pm 0,44$ проти $3,27 \pm 0,76$ ммоль/л), рівень ХС ЛПВЩ не змінився, що відповідало даним пацієнтів, які отримували базисну терапію.

Тож, ресвератрол може забезпечувати антиішемічний ефект при ІХС за рахунок регуляції внутрішньоклітинних каскадів, що підтримують метаболізм клітини, зниження окислювальної модифікації ЛПНЩ, покращення функції ЕТ, уповільнення формування атеросклеротичного ушкодження, обмеження ішемічних змін міокарду.

Приклад 1.

Хворий М., 62 роки. Діагноз: ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СНІ, без значущого порушення систолічної функції, ризик середній. Лабораторні дані: рівень ХС $5,7$ ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ $3,61$ ммоль/л, TNFα- $9,1$ пг/мл, ЦЕМ CD32⁺/CD40⁺- $2,9 \times 10^7$ /л.

Хворому призначено стандартну терапію (бісопролол 5 мг на добу, аторвастатин 10 мг на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу, нітрати короткої дії за вимогою). Додатково призначено ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом 2 місяців.

По закінченні курсу терапії відмічалось покращення загального стану хворого, підвищення фізичної активності, покращення працездатності. Отримані результати лабораторних досліджень: рівень ХС $4,1$ ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ $2,67$ ммоль/л, TNFα- $7,0$ пг/мл, ЦЕМ CD32⁺/CD40⁺- $2,1 \times 10^7$ /л.

Приклад 2.

Хвора М., 54 роки. Діагноз: ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СНО, ризик середній, гіпертонічна хвороба, І ст. Має обтяжливу спадковість за ССЗ. Лабораторні дані: рівень ХС $5,1$ ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ $3,21$ ммоль/л, TNFα- $10,4$ пг/мл, ЦЕМ CD32⁺/CD40⁺- $3,2 \times 10^7$ /л.

Хворій проводилося стандартне лікування (бісопролол 5 мг на добу, аторвастатин 10 мг на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу, нітрати короткої дії за вимогою). Додатково було призначено ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом 2 місяців.

Наприкінці курсу лікування хвора відмічала покращення загального самопочуття, покращення настрою, підвищення фізичної активності. Результати лабораторних досліджень: рівень ХС $4,0$ ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ $2,14$ ммоль/л, TNFα- $6,8$ пг/мл, ЦЕМ CD32⁺/CD40⁺- $2,4 \times 10^7$ /л.

Отримані результати лабораторних досліджень свідчать про покращення функції ЕТ під впливом ресвератролу, що, вірогідно, опосередковує покращення загального стану хворих на ІХС. Додавання ресвератролу до базисної терапії ІХС дозволяє досягти ендотеліопротекторного та протизапального ефекту, чого не було виявлено через 2 місяці терапії статинами.

Враховуючи безпечність, широку біологічну активність та отримані нами результати дослідження, ресвератрол у дозі 100 мг на добу курсом 2 місяці може бути запропонований для застосування у комплексній терапії ІХС як ефективний ендотеліопротектор.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця, що включає застосування біологічно активної добавки, дотримання дієти, дозованих фізичних навантажень та припинення паління, який **відрізняється** тим, що як біологічно активну речовину застосовують ресвератрол у дозі 100 мг на добу, протягом двох місяців.

10

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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

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