

Винахід стосується медицини, а саме кардіології, і може бути використаний для підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи.

Ендотеліальна ізоформа оксиду азоту синтази, що міститься в ендотеліальних клітинах, служить основним джерелом утворення оксиду азоту в серцево-судинній системі. В умовах норми, ендотеліальна ізоформа оксиду азоту синтази утворює достатню кількість оксиду азоту необхідну для підтримання фізіологічних процесів вазорелаксації судин. Однак, при розвитку патологічних процесів, які спостерігаються при багатьох захворюваннях серцево-судинної системи відбувається порушення процесів синтезу оксиду азоту. При розвитку патологічних процесів кількість оксиду азоту, що синтезує ендотеліальна ізоформа оксиду азоту синтази, є недостатньою для підтримання фізіологічних процесів вазорелаксації судин в організмі людини. Ці порушення являються однією з важливих причин розвитку захворювань серцево-судинної системи, тому важливо застосування методів які допоможуть нормалізувати та підвищити синтез оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази в організмі людини, що призведе до покращення стану хворих з серцево-судинними захворюваннями.

Відомий спосіб підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази, що полягає в наступному:

1. Забивають лабораторну тварину.
2. Після забою лабораторної тварини відпрепаровують артеріальні судини.
3. Вирізають фрагмент артеріальної судини.
4. Фрагмент артеріальної судини монтують у механотроні.
5. В середину фрагмента артеріальної судини вводять органічну сполуку, яка підвищує синтез оксиду азоту - ацетилхолін у концентрації 10^{-4} моль/л.
(Varin R., Mulder P., Richard V. et al. Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure // Circulation. - 1999. - Vol.99. - P.2951-2957.)

Суттєвими ознаками аналогу винаходу, що збігаються, є такі:

1. Застосування органічної сполуки, яка підвищує синтез оксиду азоту.

Однак, при використанні цього способу підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази, широко застосовуються методи гострого експерименту. Важливою характеристикою цих методів є те, що для одержання біологічного матеріалу, який містить ендотеліальну ізоформу оксиду азоту синтази можливо тільки при використанні матеріалу, отриманого в короткий проміжок часу після забою досліджуваної тварини, що робить цей спосіб отримання біологічного матеріалу неможливим для використання в клінічних дослідженнях. Одержання біологічного матеріалу за допомогою біопсії, дозволяє використовувати цей спосіб в клінічних дослідженнях, однак проведення біопсії у людини це процес, котрий супроводжується нанесенням пошкоджень, що негативно позначиться на стани здоров'я досліджуваного, та потребує проведення додаткової терапії для зменшення негативного ефекту після проведення біопсії.

Найбільш близьким за сутністю та досягаємим технічним результатом є спосіб підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази у людини, що полягає в наступному:

1. У людини катетеризують поверхнево розташовану артерію.
2. Готують розчин органічної сполуки, яка підвищує синтез оксиду азоту - ацетилхолін, в концентрації 1 мкМоль/л.
3. Внутрішньоартеріально вводять розчин ацетилхоліну зі швидкістю 3 мл/хв.
(Avogaro A., Piarulli I., Valerio A. et al. Forearm nitric oxide balance, vascular relaxation, and glucose metabolism in NIDDM patients // Diabetes. - 1997. - Vol.46. - P.1040-1046.)

Спільними суттєвими ознаками прототипу і способу, що заявляється є:

1. Застосування органічної сполуки, яка підвищує синтез оксиду азоту.

Незважаючи на те, що таким способом можливо здійснити підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази у людини, однак застосування в якості органічної сполуки, яка підвищує синтез оксиду азоту - ацетилхоліну, ускладнено тим, що ацетилхолін нестійка хімічна сполука і в живому організмі швидко піддається руйнуванню. Процеси синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази будуть прямо залежати від рівня ацетилхоліну який не піддався руйнуванню. Висока швидкість руйнування ацетилхоліну може привести до порушення процесів синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази. Для подолання цих труднощів, використовують введення в організм високих доз ацетилхоліну, необхідних для підтримки процесів синтезу оксиду, однак це може викликати у досліджуваного об'єкта розвиток негативних фізіологічних реакцій, що вносить додаткові помилки в дослідженні та знижує ефективність застосування цієї органічної сполуки.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази у людини шляхом використання іншої органічної сполуки, яка підвищує синтез оксиду азоту та зміни путей її введення, що забезпечить підвищення ефективності процесів синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази у людини.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази у людини, що полягає в застосуванні органічної сполуки, яка підвищує синтез оксиду азоту, новим є те, що в якості органічної сполуки використовують аскорбінову кислоту,водячи її перорально.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, і технічним результатом, що досягається полягає в наступному: у запропонованому способі підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази, в якості органічної сполуки, яка здатна підвищувати синтез оксиду азоту в організмі, використовують антиоксидантну сполуку - аскорбінову кислоту. Для протікання процесів синтезу оксиду азоту, які здійснюються ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази, треба велика кількість кофакторів. Однак, при розвитку в організмі патологічних процесів які зменшують доступність кофакторів або приводять до їх руйнування, активність ендотеліальної ізоформи оксиду азоту синтази зменшується, що є причиною зменшення синтезу оксиду азоту. Аскорбінова кислота здатна стабілізувати та захистити від руйнування важливі кофактори, які необхідні для синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази, тому її застосування призведе до підвищення активності ендотеліальної ізоформи оксиду азоту синтази та покращенню процесів синтезу оксиду азоту. Ведення аскорбінової кислоти в організм людини, у відмінності від інших хімічних сполук, не призведе до розвитку негативних фізіологічних реакцій. З іншої сторони, більшість хімічних сполук, які

застосовуються для підвищення синтезу оксиду азоту речовини нестабільні і легко руйнуються, що робить їх незручними для застосування, тому що вимагають готування спеціальних розчинів і внутрішньосудинне введення цих розчинів в організм людини. Введення високих доз органічних сполук, що підвищують синтез оксиду азоту негативно впливають на систему гемостазу організму. Пероральне введення аскорбінової кислоти дозволяє уникнути негативного впливу на систему гемостазу, оскільки відбувається більш щадяще для організму залучення до кровотоку аскорбінової кислоти, а також більш плавне насичення крові аскорбіновою кислотою у відмінності від застосування інших органічних сполук. В цілому запропонований спосіб дозволяє підвищити ефективність синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази у людини.

Спосіб здійснюють таким чином:

1. Введення аскорбінової кислоти в організм людині здійснюється перорально.
2. Аскорбінова кислота застосовується однократно, в дозі 15мг/кг.

Приклад: Хворий С. 43 років надійшов у кардіологічне відділення Запорізької обласної клінічної лікарні з скаргами на запаморочення, головний біль, "мільтішиння цяток" перед очима, дзвін у вухах, задишку при фізичному навантаженні. Вважає собі хворим протягом 8 років, коли вперше, без видимої заподій, було зареєстровано носову кровотечу, яка супроводжувалася підвищенням артеріального тиску до 190 та 120мм рт ст. Згодом хворий неодноразово знаходився на стаціонарному лікуванні з приводу гіпертонічної хвороби, одержував амбулаторну терапію β -блокаторами і діуретиками. За тиждень до надходження в клініку, після сильного психоемоційного потрясіння, з'явилися вищезазначені скарги на тлі високих цифр артеріального тиску (до 180 і 110мм рт ст), і хворий був госпіталізований для купірування гіпертонічного кризу та корекції проводимої терапії. Анамнез життя - без особливостей, мати хворого страждала гіпертонічною хворобою, іншої спадкової патології в родині не виявлено. Пацієнт палити протягом 13 років, інші шкідливі звички заперечує, алергологічний анамнез не обтяжений. Об'єктивно спостерігаються наступні зміни. Артеріальний тиск у момент надходження 180 і 100мм рт ст на лівій і 185 і 110мм рт ст на правій плечових артеріях, пульс 84 ударів у хвилину, задовільних властивостей. При пальпації верхівний поштовх визначається на 2-2,5 див зовні від середньоключичної лінії з лівої сторони в 6 міжреб'ї, поширений, збільшений по висоті, посилений. Перкуторно - розширення границь відносної серцевої тупості, аускультативно - діяльність серця правильна, посилений I тон на верхівці серця, у легенях дихання везикулярне, жорсткувате, у нижніх відділах з обох боків одиничні вологі дрібнобулькасті неконсонуючі хрипи. Частота дихання 20 у 1 хвилину, дихання поверхневе. На електрокардіограмі - ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, порушення процесів реполяризації в лівих грудних відведеннях. При ехокардіографічному дослідженні спостерігається збільшення кінцеводіастолічного і кінцевосістолічного об'ємів лівого шлуночка, помірне зниження його скорочувальних властивостей, потовщення задньої стінки лівого шлуночка та міжшлуночкової перетинки, наявна гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (індекс маси міокарда лівого шлуночка 123г/м^3). При рентгенологічному дослідженні в легенях посилений судинний малюнок, корені структурні, тяжисті, більше з правої сторони. При дослідженні очного дна визначається звуження і склерозування артерій, вени повнокровні, поширені, феномен Салюса-Гуна II-III ступеня. Дані інших інструментальних та лабораторних досліджень без особливостей. Враховуючи скарги хворого, клінічну картину захворювання, дані об'єктивного дослідження і зважаючи на результати додаткових способів дослідження, хворому був поставлений клінічний діагноз - Гіпертонічна хвороба, II стадія. Враховуючи часту асоціацію порушення активності оксиду азоту синтази та підвищення артеріального тиску, з метою оптимізації застосовуємої протигіпертензивної терапії, у хворого було проведено підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази відповідно до способу, що пропонується. У досліджуваного перед застосуванням органічної сполуки, що підвищує синтез оксиду азоту - аскорбінової кислоти, рівень кінцевих метаболітів оксиду азоту склав $15,4\text{ мкмоль/л}$. цей показник рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту був нижче показників норми в цій віковій групі. Після застосування органічної сполуки, яка підвищує синтез оксиду азоту - аскорбінової кислоти рівень кінцевих метаболітів оксиду азоту склав $17,1\text{ мкмоль/л}$. Таким чином, використання способу, що пропонується, дозволило провести підвищення синтезу оксиду азоту ендотеліальною ізоформою оксиду азоту синтази, що привело до поліпшення вазомоторних реакцій в організмі та сприяло запобіганню появи ускладнень.