



УКРАЇНА

(19) UA (11) 30078 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61B 5/0205  
G01N 33/487  
G01N 33/483

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ МОКРОТИННЯ ЯК БІОЛОГІЧНОГО МАРКЕРА ПОРУШЕНЬ МУКОЦИЛІАРНОГО КЛІРЕНСУ**

1

(21) u200711537

(22) 18.10.2007

(24) 11.02.2008

(72) ПЕРЦЕВА ТЕТЯНА ОЛЕКСІЇВНА, UA, ЛИХОЛАТ ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА, UA, ГУРЖІЙ ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA

2

(73) ПЕРЦЕВА ТЕТЯНА ОЛЕКСІЇВНА, UA, ЛИХОЛАТ ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА, UA, ГУРЖІЙ ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA

(57) Застосування молекул середньої маси мокротиння як біологічного маркера порушень мукоциліарного кліренсу.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема, до визначення, вимірювань або реєстрації даних з діагностичною ціллю, досліджень або аналізу біоматеріалів, наприклад, мокротиння шляхом *in vitro*, до біохімічного аналізу та може бути використаною в пульмонології.

Відомий спосіб діагностики порушень мукоциліарного кліренсу (МЦК), що включає анестезію, відбір біоптатів слизової оболонки бронхів і дослідження морфологічних характеристик бронхіального епітелію шляхом електронної мікроскопії. За цих умов відоме рішення дозволяє встановити активність атрофічних, регенеративних і диспластичних процесів війчастого епітелію. Але інвазивний характер відбору біоптатів, вплив анестезії й дослідження лише морфологічних характеристик бронхіального епітелію без урахування взаємодії ланки МЦК з іншими, знижують точність діагностування. Цей спосіб діагностики порушень МЦК ґрунтується на впливі на слизову оболонку носа сахарином та констатації *in vivo* моменту відчуття солодкого смаку під час ковтання [2]. Проте, відсутність достовірних числових критеріїв, що корелюють з МЦК бронхів і слизової оболонки носа, недостатня кількість оцінних аргументів також стримують точність кінцевого результату.

З досліджуваного рівня техніки встановлений спосіб діагностики порушень МЦК, що включає анестезію слизової оболонки дихальних шляхів, введення радіоактивних індикативних засобів, бронхоскопію і візуалізацію їхнього пересування повздовж слизової оболонки в часі за допомогою рентгенографічних відбитків [3]. Однак, і за цих

умов точність кінцевого результату залишається неперевершеною, з-поза відсутності достовірних числових критеріїв і оцінки порушень МЦК за результатом візуалізації, адже МЦК є вельми чутливим до анестезії та механічного подразнення слизової оболонки твердими радіоактивними засобами (тефлоновими дисками, танталовим порошком тощо), використовуваними під час бронхоскопії, а залучення радіоактивних засобів є небезпечним для здоров'я людини.

Також відомий спосіб діагностики порушень МЦК, що містить інгаляцію слизової оболонки дихальних шляхів радіофармпрепаратом, реєстрацією його розподілу і формування висновку за інтенсивністю елімінації гамма-опромінення препарату [4]. Застосування інгаляції радіофармпрепаратом виключає анестезію та механічне подразнення слизової оболонки твердими радіоактивними засобами, що разом з показниками інтенсивності елімінації гамма-опромінення, як маркера порушень МЦК, дещо підвищує точність діагностування МЦК у різних регіонах легень. Проте, як і попередньому аналогу, з-поза використання гамма-опромінюючого препарату, відомому рішенням задачі бракує умов безпечного використання.

З науково-технічних повідомлень відомо, що безпечні властивості притаманні поширеному серед об'єктів аналогічного призначення способу діагностики порушень мукоциліарного кліренсу, що включає відбір певної кількості аутокрові, виділення з неї гемоглобіну, готування водної залізоутримуючої суміші на основі останнього, ультразвукову інгаляцію дихальних шляхів залізоутримуючою сумішшю, забір мокротиння, як біологічного мате-

(19) UA (11) 30078 (13) U

ріалу, його дослідження біохімічним шляхом і визначення часу виведення залізоутримуючої субстанції з дихальних шляхів як показника порушення МЦК [5]. Застосування останнього як показника порушення МЦК у цьому випадку сприяло виключенню гамма-опромінюючого препарату без втрати інформативності. Однак, відсутність кореляції часу виведення залізоутримуючої субстанції з активністю муцинів мокротиння, його реологічними характеристиками, особливо, під час прогресування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) виявляє невикористаний резерв підвищення точності, а застосування аутокрові є небезпечним, з-поміж ризику інфікування обслуговуючого персоналу та пацієнтів. Натомість, низка маніпуляцій, щодо виділення гемоглобіну, підготовки маркерного розчину до інгаляції, розрахунок обсягу збірної кількості крові, необхідність в ретельній стерилізації обладнання ускладнюють і погіршують оперативність способу.

Узагальнюючи властивості вищезазначених аналогів, слід підкреслити, що еволюція об'єктів досліджуваного напрямку зв'язувалась, здебільшого, з введенням (*in vivo*) сторонніх засобів у дихальні шляхи, що позначалося на погіршенні здоров'я людини.

В основу корисної моделі поставлена задача знайти біологічний маркер порушень мукоциліарного кліренсу, застосування якого за новим призначенням сприяло б підвищенню точності, оперативності, спрощенню дослідження за рахунок кореляції з реологічними властивостями мокротиння й концентрацією муцинів і розширенню меж його використання.

Вищезазначений технічний результат досягається застосуванням молекул середньої маси мокротиння, вперше, як біологічного маркера порушень мукоциліарного кліренсу, що відповідає критерію «новизна».

Раніш маркерні властивості молекул середньої маси (МСМ) використали в діагностиці метаболічної інтоксикації, завдяки їхній чутливості до патологічних змін білкового метаболізму, але МСМ виділялися із сироватки крові [6].

Застосування МСМ мокротиння для індикації порушень МЦК зумовлене переважно тим, що їх утворення в бронхіальному секреті відбувається внаслідок протеолізу деформованих білкових метаболітів та продуктів, маючих у своєму складі вуглеводні компоненти - муцинів (глікопротеїнів). До накопичення цих компонентів у бронхіальному секреті призводить перебудова слизової оболонки трахеобронхіального дерева (збільшення кількості келихоподібних клітин, підвищення активності слизепродукуючих клітин), що відбувається під час прогресування патологічного процесу у дихальних шляхах (наприклад, ХОЗЛ) [4]. Тобто, прогресування бронхіальної обструкції збільшує тяжкість перебігу захворювання та супроводжується зростанням концентрації МСМ у мокротинні, а дослідження проб останнього шляхом *in vitro* надає можливість контролювати появу порушень в системі мукоциліарного транспорту.

У відповідності з пропонованим рішенням задачі, застосування МСМ зумовлює максимальну безпечність, оскільки допускає реєстрацію патоло-

гічних змін за межами організму без необхідності забору крові, як чинника можливого інфікування, або введення сторонніх засобів у дихальні шляхи.

Отже, прямопропорційна залежність мукоциліарного транспорту від реологічних властивостей мокротиння і вмісту муцинів в останньому дозволила використати МСМ за новим призначенням. За цих умов збільшується точність діагностування на 20-25%, очевидними є спрощення і покращення оперативності дослідження, внаслідок підвищення безпеки та виключення маніпуляцій, зв'язаних з виділенням гемоглобіну, підготовкою маркерного розчину й розрахунком обсягу збірної крові.

Таким чином, застосування МСМ за новим призначенням має причинно-наслідковий зв'язок з отриманням вищезазначеного технічного результату і розширює межі їх використання.

Виявлення порушень МЦК, наприклад, під час прогресування ХОЗЛ, за допомогою МСМ мокротиння можливе наступним чином.

Для біохімічного дослідження мокротиння за-лучають трихлоруксусну кислоту (виробництва „Spofa“, Чехія) та спектрофотометр („Ломо“, Росія).

Дослідження може бути відтворене багаторазово в амбулаторних умовах.

Для діагностики порушень МЦК відбирають проби мокротиння. При його біохімічному дослідженні *in vitro* визначають концентрацію МСМ за допомогою стандартної методики по визначенню МСМ в сироватці крові з використанням трихлоруксусної кислоти. Дослідження рівня МСМ у мокротинні хворих на ХОЗЛ довело залежність стану МЦК від ступеня тяжкості захворювання. Так, при 2 стадії ХОЗЛ рівень МСМ у мокротинні складає  $1256,71 \pm 48,20$ , при 3 стадії -  $1425,04 \pm 45,37$  мг/л, відповідно (підвищення на 13,4%),  $p=0,03$ . Тобто, прогресування бронхіальної обструкції, яке супроводжується більш тяжким перебігом захворювання, призводить до зростання концентрації МСМ у мокротинні, що відображає більш значні порушення у системі мукоциліарного транспорту.

Застосування МСМ мокротиння як біологічного маркера порушень МЦК в пульмонології зумовлює збільшення точності діагностування на 20-25%, покращує оперативність і спрощує дослідження, а діагностичні висновки сприяють оптимізації терапії мукоциліарної недостатності.

Приклад. Хворий А., 57 років. Діагноз: ХОЗЛ 2 стадії, ф. ремісії, ЛН 1ст.

Хворий Г., 60 років. Діагноз: ХОЗЛ 3 стадії, ф. ремісії, емфізема, пневмофіброз, ЛН 2 ст.

Діагностика. Зібрані проби ранкового мокротиння були направлені до біохімічної лабораторії на дослідження концентрації МСМ шляхом *in vitro*. У хворого А рівень МСМ склав 1245,7, у хворого Г. -  $1413,9$  мг/л відповідно,  $p<0,05$ . Тобто, прогресування бронхіальної обструкції, яке супроводжується більш тяжким перебігом захворювання, призводить до зростання концентрації МСМ у мокротинні, що відображає більш значні порушення у системі мукоциліарного транспорту. Для покращання реологічних властивостей мокротиння та, відповідно, стану МЦК до стандартної терапії (бронхолітичні та протизапальні засоби) додали неферментний муколітик флюдитек (5% карбоцистеїн) по 15мл 3 рази на добу на протязі 3 тижнів. Під впливом кар-

боцистейну відбулося зменшення загальної кількості та патологічної в'язкості продукovanого слизу, що в динаміці змін відображало падіння концентрації МСМ: хворий А. - 956,8мг/л, хворий Г. - 1055,9мг/л, що інформувало про значне покращення стану МЦК.

Наданий приклад клінічного використання доводить придатність МСМ мокротиння як біологічного маркера порушень МЦК, з можливістю перевернення вищезазначеного технічного результату, що відповідає умові «промислова придатність». Використання маркера в пульмонологічній клініці допомагатиме виявляти локальні розлади білкового метаболізму в бронхіальному дереві, котрі призводять до погіршень реологічних властивостей бронхіального секрету, а відтак і порушень в системі МЦК. Його запровадження сприятиме раціональній корекції мукоциліарного транспорту для ефективного захисту і вивільнення органів дихання від сторонніх субстанцій під час хронічних запальних процесів бронхолегеневої системи.

Тож, характеристика застосування, що зазначена у формулі, визначає межі його правового статусу і забезпечує відрізнєння від об'єктів аналогічного призначення, а з урахуванням наданих тверджень дозволяє кваліфікувати його корисною моделлю.

Джерела інформації:

1. Кобылянский В.И. Методы исследования мукоцилиарной системы; возможности и перспективы // Терап. арх. - 2001. - №3. - С.73-76.

2. Пюшель Е., Ауг Ф., Цам Н. Мукоцилиарный транспорт в носу и бронхах здоровых людей // Содержимое бронхов при хроническом бронхите. - Л., 1981. - С.76-81.

3. Gamsu G., Weintuanb R. M., Nadel S. A. Clearance of tantalum from airways of different caliber in man evaluated by a roentgenographic method // Am. Rev. Respir. Dis. - 1973. - Vol.107. - P.224-241.

4. Функционально-морфологическое исследование мукоцилиарной системы на этапах болезни у больных хроническим бронхитом/ Кобылянский В.И., Кокосов А.Н., Чернякова Д.Н. // Терап. арх. - 1997. - №3. - С.12-16.

5. Пилипчук Н. С., Прохорова И. В. О методике исследования мукоцилиарного клиренса у больных с воспалительными заболеваниями легких // Проблемы туберкулеза. - 1991. - №7. - С.49-51.

6. Карякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы - интегральный показатель метаболических нарушений. // Клин. лаб. диагностика. - 2004. - №3. - С.3-8.