



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57504 (13) U
(51) МПК
G01N 33/49 (2011.01)
A61B 5/0205 (2011.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕННЯ АКТИВНОСТІ ФНП- α ТА ІЛ-6 У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

1

(21) u201013291
(22) 08.11.2010
(24) 25.02.2011
(46) 25.02.2011, Бюл.№ 4, 2011 р.
(72) БІЛОВОЛ ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ,
КРАВЧУН ПАВЛО ПАВЛОВИЧ
(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ
(57) Спосіб прогнозування порушення активності
фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкі-
ну-6 (ІЛ-6) у хворих на ішемічну хворобу серця в

2

поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що включає
визначення наявності інсулінорезистентності і/або
дисліпідемії, який **відрізняється** тим, що інсуліно-
резистентність та дисліпідемію визначають за станом
показників структурно-функціональних змін
лівого шлуночка серця і, при зниженні кінцевого
діастолічного об'єму і фракції викиду та збільшенні
товщини задньої стінки лівого шлуночка та товщини
міжшлуночкової перетинки, прогнозують пору-
шення активності ФНП- α та ІЛ-6.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології та ендокринології, і може бути використаною для прогнозування порушення активності ФНП- α та ІЛ-6 у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) в поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Відомо, що ліпоцитокіни - фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6), які утворюються в жировій тканині, відіграють одну з ключових ролей у патогенезі цукрового діабету 2-го типу та його судинних ускладнень, в тому числі в розвитку ішемічної хвороби серця [Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. - М.: Медицина, 2005. - 512 с.].

ФНП- α - багатофункціональний цитокін, що секретується макрофагами, жировими і м'язовими клітинами. ФНП- α розглядають як медіатор інсулінорезистентності при ожирінні. ФНП- α знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора і фосфорилування тирозину - субстрату інсулінового рецептора, а також гальмує експресію внутрішньоклітинних переносників глюкози ГЛЮТ-4, що є одним із значимих генів глюкозних транспортерів та експресується у жировій та м'язовій тканинах, які беруть участь в утилізації глюкози [Дедов И.И. Сахарный диабет: руководство для врачей / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - Москва: Универсум Пуб-лишинг, 2003. - 455 с.].

ІЛ-6 - прозапальний цитокін секретується не тільки ліпоцитами жирової тканини, а також багатьма типами клітин - лімфоцитами, макрофагами, ендотеліальними клітинами [Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. - К.: Наукова думка, 1998. - 319с.]. На відміну від ФНП- α , ІЛ-6 проявляє свою активність не тільки в жировій тканині, а й системно, що пов'язано з його здібністю виділятися з жирової тканини в кровотік і через поральну систему потрапляти безпосередньо в печінку [Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo / V. Mochamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1997. - V. 82. - P. 4196-4200; Fried S.K. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid / S.K. Fried, D.A. Bunkin, A.S. Greenberg // J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 1998. - V. 83. - P. 847-850.]. Показано, що даний цитокін змінює метаболізм глюкози в печінці, блокуючи інсуліновий сигнальний каскад. Викликана ІЛ-6 активація глікогенфосфорілази супроводжується збільшенням виходу глюкози з печінки [Interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes / T. Kanemaki, H. Kitade, M. Kaibori et al. // Hepatology. - 1998. - V. 27. - P. 1296-1303.].

ІЛ-6 в поєднанні з іншими цитокінами є індуктором синтезу печінкових білків гострої фази. При порушенні адаптації ці компоненти можуть визвати

(13) U
(11) 57504
(19) UA

зміну функціонування гомеостазу з розвитком дисліпідемії, порушення фібринолізу, що характерно для ЦД 2-го типу. ФНП- α гальмує диференціювання адипоцитів, може діяти у синергизмі з іншими цитокінами, що секретируються адипоцитами. Вже на стадії інсулінорезистентності та пов'язаної з нею гіперінсулінемії, коли ще підтримується нормальна толерантність до глюкози, встановлений підвищений ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень, які є головною причиною смерті хворих на ЦД [Чаяло П.П. Нарушение обмена липопротеидов /П.П. Чаяло. - К.: Здоровье, 1990. - 182 с.; Ушаков А.В. Особенности течения и исхода инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа с различными уровнями тощакковой инсулинемии /А.В. Ушаков // Пробл. эндокрин. патол. -2005.-№2.-С. 15-20.]

У зв'язку з вищевикладеним, прогнозування порушення активності ФНП- α та ІЛ-6 у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з ЦД 2 типу є актуальною задачею медицини.

Відомим способом прогнозування порушення активності ФНП- α та ІЛ-6 у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з ЦД 2 типу є визначення наявності інсулінорезистентності і/або дисліпідемії [Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений: руководство для врачей /М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. - М.: Медицина, 2005. -512 с.]

Даний спосіб прогнозування порушення активності ФНП- α та ІЛ-6 у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з ЦД 2 типу є найближчим аналогом до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим.

В основу корисної моделі покладено задачу розширення арсеналу способів прогнозування порушення активності ФНП- α та ІЛ-6 у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з ЦД 2 типу.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі прогнозування порушення активності ФНП- α та ІЛ-6 у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з ЦД 2 типу, що включає визначення наявності інсулінорезистентності і/або дисліпідемії, згідно з корисною моделлю, інсулінорезистентність та дисліпідемію визначають за станом показників структурно-функціональних змін лівого шлуночка серця і при зниженні кінцевого діастолічного об'єму і фракції викиду та збільшенні товщини задньої стінки лівого шлуночка та товщини міжшлуночкової перетинки прогнозують порушення активності ФНП- α та ІЛ-6.

Технічний ефект корисної моделі полягає в тому, що збільшення цитокинів ФНП- α та ІЛ-6 обумовлює наявність інсулінорезистентності та дисліпідемії та визначає негативний кореляційний зв'язок між активністю ФНП- α , ІЛ-6 та показниками структурно-функціональних змін лівого шлуночка серця.

Кореляційний зв'язок між активністю ФНП- α , ІЛ-6 та показниками структурно-функціональних змін лівого шлуночка визначений експериментально.

Обстежено 106 хворих (62 жінки та 44 чоловіки) віком від 51 до 79 років (середній вік $69,88 \pm 1,14$

років), які страждають на ІХС та ЦД 2-го типу середнього та тяжкого ступенів у стані субкомпенсації (глікемія натще $<7,6$ ммоль/л, постпрандіальна $<9,0$ ммоль/л, глікозильований гемоглобін $<8,5\%$). Тривалість ІХС - від 3 до 15 років, ЦД 2-го типу - від 1 до 10 років.

Всі хворі отримували 1-2 препарати з приводу ІХС, 80% хворих - цукрознижуючу терапію таблетованими препаратами. Мікросудинні ускладнення мали місце у 50% обстежених, ІХС діагностовано у всіх хворих, а в поєднанні з гіпертонічною хворобою - у 70%.

У обстежених хворих визначали клінічні дані та загальний холестерин, β -ліпопротеїди, тригліцериди, С-пептид (норма - $0,5-3,2$ нг/мл), глікозильований гемоглобін (норма - $4-5,9\%$). Цукор крові натще та цукор крові постпрандіальний визначали глюкозооксидазним методом за допомогою апарата «Ексан», вміст в плазмі крові фібриногену - ваговим методом, фібрину - спектрофотометричним методом (нормальні показники фібриногену - $2-4$ г/л, фібрину - $9-18$ мг).

ІЛ-6 (норма - $50-80$ нг/мл) вимірювали у сироватці крові імуноферментним методом із використанням набору реагентів А-8768 виробництва «Вектор-Бест», Росія.

ФНП- α (норма - $55,8-90,1$ пг/мл) визначали за допомогою набору Альфа-ФНО-ИФА-Бест, виробництва «Вектор-Бест», Росія.

ЕхоКГ-дослідження проводили в одно- та дво-мірному режимах за допомогою апарату RADMIR (Ultima PRO 30). Сканування здійснювали датчиком із частотою $3,5$ МГц з парастернальної та апікальної позицій. Визначали наступні показники: кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-систолический розмір (КСР), товщину стінки міжшлуночкової перетинки (ТСМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ). Оцінку функції систоли лівого шлуночка проводили згідно з наступними показниками: кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-систолический об'єм (КСО), фракцією викиду (ФВ).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2003. Аналіз даних передбачав оцінку нормальності розподілу змінних. Оскільки розподіл даних був відмінним від нормального, використовували непараметричний метод для оцінки пов'язаних вибірок. Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою рангової кореляції Спірмана (rs). Статистичні показники представлені в таблицях 1, 2 наступним чином: \bar{X} - середнє арифметичне, S_x - похибка середнього арифметичного, n - об'єм групи, яку аналізують. Різницю (h) між показниками вважали статистично значущою, якщо $P < 0,05$.

У хворих на ІХС та ЦД 2 типу достовірно відрізнялись показники КДО, ФВ та ТЗСЛШ від показників контрольної групи, що свідчить про внесок ІХС до порушення систолічної функції лівого шлуночка, а також не виключається і можливість негативного впливу інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2-го типу (табл. 1).

Таблиця 1

Структурно-функціональні показники лівого шлуночка в обстежених хворих ($X \pm S_x$)

Показник	Хворі на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет, n=106	Контрольна група, здорові особи, n=25
КДО, мл	107,5 \pm 3,5, p<0,05	121,6 \pm 10,2
КСО, мл	55,2 \pm 2,4	49,1 \pm 7,6
ФВ, %	49,7 \pm 0,9, p<0,05	65,8 \pm 2,8
ТЗСЛШ, см	1,4 \pm 0,01, p<0,05	1,09 \pm 0,06
ТСМШП, см	1,3 \pm 0,01, p<0,05	1,06 \pm 0,04

Примітка: p – ймовірність різниць показників у порівнянні з контрольною групою.

Середній рівень ФНП- α у обстежених хворих склав 193,7 \pm 7,5 пг/мл, що більше ніж у 2 рази перевищувало показники норми, рівень ІЛ-6 - 173,3 \pm 11,0 пг/мл, що теж значно більше за норму.

Окремо були визначені показники вказаних цитокінів у жінок та чоловіків і проведено кореля-

ційний аналіз між ФНП- α та ІЛ-6 у жінок і чоловіків та показниками центральної гемодинаміки (табл. 2).

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції за Спірманом ІЛ-6 і ФНП- α з показниками ЕхоКГ-дослідження

Показник	Кінцево-діастолічний об'єм (мл)		Кінцево-систолічний об'єм (мл)		Кінцево-діастолічний розмір (мл)		Кінцево-систолічний розмір (мл)	
	rs	h	rs	h	rs	h	rs	h
Чоловіки								
ФНП- α	-0,164	p<0,05	-0,003	p<0,001	-0,151	p<0,05	-0,007	p<0,001
ІЛ-6	-0,308	0,130	-0,290	0,260	-0,194	0,463	0,004	p<0,001
Жінки								
ФНП- α	-0,523	0,030	-0,294	0,263	-0,005	p<0,001	-0,065	p<0,001
ІЛ-6	-0,304	0,249	-0,397	0,126	0,187	0,484	-0,199	0,456

Примітка: p - ймовірність різниць показників у порівнянні з контрольною групою

Як видно з наведених в таблиці 2 даних, за дослідженнями отримано негативний кореляційний зв'язок між ФНП- α та показниками КДО, КСО,

КДР та КСР у чоловіків та ФНП- α і КДР та КСР у жінок, а також негативний кореляційний зв'язок між ІЛ-6 та КСР у чоловіків.