



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103766** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

A61B 5/02 (2006.01)

G01N 33/00

G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 07054**

(22) Дата подання заявки: **15.07.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.12.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.12.2015, Бюл.№ 24**

(72) Винахідник(и):

**Капустник Валерій Андрійович (UA),
Костюк Інна Федорівна (UA),
Істоміна Ольга Володимирівна (UA),
Шелест Борис Олексійович (UA),
Меленевич Анастасія Ярославівна (UA),
Архипкіна Ольга Леонідівна (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)**

(74) Представник:

Євтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ПОДАГРОЮ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції включає аналіз ендотелійзалежних речовин в біологічних рідинах. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з подагрою, в сироватці крові імуноферментним методом визначають хемокін моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1) і, якщо значення MCP-1 перевищує 480 пг/мл, діагностують наявність ендотеліальної дисфункції.

UA 103766 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до розділу внутрішні хвороби та кардіологія, стосується способу діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (АГ), поєднану з подагрою.

Поєднання подагри і АГ є актуальною медико-соціальною проблемою тому, що зумовлює високу частоту ранньої інвалідизації та смертності від серцево-судинних захворювань. Є припущення, що АГ і порушення пуринового обміну патогенетично взаємопов'язані. Вважають, що їх патологічний вплив реалізується через ендотеліальну дисфункцію (ЕД). Відомо, що ендотеліальна дисфункція є ранньою маніфестною ознакою судинного ураження та значно впливає на розвиток кардіоваскулярних захворювань. [A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function / M. Kanbay, B. Huddam, A. Azak et al. // Clin J Am Soc Nephrol. - 2011-Vol. 6 (12). - P. 2901-2902]. Саме тому діагностика ендотеліальної дисфункції при АГ в поєднанні з подагрою є актуальною проблемою практичної медицини.

Для оцінки функції ендотелію існує достатня кількість ефективних способів, серед яких значне місце посідають способи аналізу біологічних ендотеліальних речовин.

Так, наприклад, відомий спосіб, що визначає ендотеліальну дисфункцію у хворих з гіпертонічною хворобою, асоційованою з ожирінням, що включає вимір ендотеліального стимулу, а саме рівня сечової кислоти. Причому, зменшення функції ендотелію діагностують по мірі збільшення рівня сечової кислоти більше 420 мкмоль/л для чоловіків та більше 360 мкмоль/л для жінок. [Патент UA № 97111, МПК G01N 33/00. Спосіб визначення ендотеліальної дисфункції у хворих з гіпертонічною хворобою, асоційованою з ожирінням / Харківський національний медичний університет; Молодан Д.В., Бабак О.Я. - З. № u201411465; Заявл. 21.10.2014; Опубл. 25.02.2015, Бюл. № 4].

Є також спосіб визначення ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію, якій передбачає біохімічне дослідження сироватки крові для визначення продуктів метаболізму оксиду азоту - нітратів і нітритів [Гомазков А.А. Эндотелии в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / А.А. Гомазков // Кардиология. - 2001. - № 2. - С. 50-56.].

Відомий спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу, що включає дослідження показників крові. В сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом визначають концентрації прозапальних цитокінів ФНП- α і ІЛ-6, та при значенні ФНП- α $182,4 \pm 7,4$ пг/мл і більше та ІЛ-6 $162,5 \pm 7,1$ і більше діагностують наявність ендотеліальної дисфункції. [Пат. № 92704 UA, МПК G01N 33/48. Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу / Харківська медична академія післядипломної освіти; Шалімова А.С., Кочуєва М.М., Лінська Г.В., Крайз І.Г., Шевела Т.В., Качанова О.О. - З. № и201403913; Заявл. 14.04.2014; Опубл. 26.08.2014; Бюл. № 16].

Даний спосіб діагностики ЕД є найбільш близьким аналогом.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів діагностики ЕД шляхом створення способу діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з подагрою.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі діагностики ендотеліальної дисфункції, що включає аналіз ендотеліальних речовин в біологічних рідинах, згідно з корисною моделлю, у пацієнтів з АГ поєднаною з подагрою в сироватці крові імуноферментним методом визначають хемокін моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1) і, якщо значення MCP-1 перевищує 480 пг/мл, діагностують наявність ендотеліальної дисфункції.

Технічний результат корисної моделі, а саме розширення арсеналу способів діагностики ЕД шляхом створення способу діагностики ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з подагрою, забезпечується шляхом врахування у діагностичному процесі концентрації ендотеліальної ланки цитокінового балансу. Це дозволяє діагностувати ЕД та прогнозувати перебіг поєднання АГ з подагрою і відкриває перспективи вторинної профілактики цієї коморбідної патології.

Спосіб виконують наступним чином.

У хворого на артеріальну гіпертензію вранці натще відбирають 5 мл крові з кубітальної вени самотоком у пластикові пробірки із додаванням гепарину або ЕДТА. Зразки центрифугують 15 хв., відділяють плазму і зберігають у холодильнику при температурі від -20°C до -80°C не більше 3 місяців. Перед проведенням імуноферментного аналізу зразок розморожують до кімнатної температури і дбайливо перемішують. При проведенні аналізу користуються інструкцією виробника для імуноферментного аналізу. В сироватці крові імуноферментним

методом визначають хемокин моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1) і, якщо значення MCP-1 перевищує 480 пг/мл, діагностують наявність ендотеліальної дисфункції.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

Під спостереженням було 37 пацієнтів з АГ II стадії, 2 ступеня та подагрою середньої тяжкості, хронічний рецидивуючий артрит. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, у яких АГ і подагра виключені на підставі комплексного клініко-інструментального обстеження.

Величину ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) (тест з реактивною гіперемією D. Celermajer et al.) встановлювали шляхом вимірювання приросту діаметра плечової артерії ($\Delta\%$) в період реактивної гіперемії. Нормальною реакцією плечової артерії умовно прийнято вважати її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10 % і більше від вихідного діаметра. Дисфункцію ендотелію верифікують при розширенні судини на пробу достовірно меншої величини.

Рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) визначали імуноферментним методом, за допомогою набору реагентів ELISA system (code RPN 228) фірми "Amersham pharmacia biotech" (Великобританія). Для сумарної кількості нітритів і нітратів у периферичній крові обстежуваних використовували набір реактивів фірми "R & D Systems". Аналіз проводили безпосередньо після приготування проб.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у пацієнтів з поєднанням АГ і подагри зміни у стінці судин проявлялися зниженням ступеня ЕЗВД, що достовірно ($p < 0,05$) відрізняло основну групу від контрольної (таблиця). Оцінка хемокину MCP-1 у обстежених пацієнтів з поєднанням АГ і подагри показала, що його рівень достовірно ($p < 0,05$) перевищував значення показників у контрольній групі

Таблиця

Показники артеріального тиску, функції ендотелію, рівня сечової кислоти та MCP-1 у обстежених пацієнтів ($M \pm m$)

Показники	АГ + подагра, n=37	Контрольна група, n=20
ЕЗВД, %	6,11 \pm 0,75*	12,17 \pm 0,87
ЕТ-1, пг/мл	12,09 \pm 2,20	5,6 \pm 1,5
САТ, мм рт. ст.	165,3 \pm 5,7	139,2 \pm 3,3
ДАТ, мм рт. ст.	94,2 \pm 4,1	81,4 \pm 2,6
СК, мг/дл	8,93 \pm 2,5	5,89 \pm 1,12
MCP-1, пг/мл	487,3 \pm 9,8*	281,8 \pm 6,3

Примітка: * - різниця між основною і контрольною групами достовірна.

Підтвердженням участі хемокину MCP-1 у реалізації розвитку порушень ендотелію судин є дані щодо кореляції MCP-1 зі ступенем ЕЗВД ($r = -0,47$; $p < 0,05$), та між MCP-1 з рівнем ЕТ-1 ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що у пацієнтів з поєднанням АГ і подагри визначення концентрацій хемокину MCP-1 сприяє діагностиці ЕД.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції, що включає аналіз ендотеліальних речовин в біологічних рідинах, який **відрізняється** тим, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, поєднаною з подагрою, в сироватці крові імуноферментним методом визначають хемокин моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1) і, якщо значення MCP-1 перевищує 480 пг/мл, діагностують наявність ендотеліальної дисфункції.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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