



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107255

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 12254**

(22) Дата подання заявки: **10.12.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.05.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.05.2016, Бюл.№ 10**

(72) Винахідник(и):

**Карлова Олена Олександрівна (UA),
Яворовський Олександр Петрович (UA)**

(73) Власник(и):

**Карлова Олена Олександрівна,
вул. Лайоша Гавро, 9-Є, кв. 154, м. Київ,
04211 (UA)**

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ПРОФЕСІЙНІЙ СВИНЦЕВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції при професійній свинцевій інтоксикації включає біохімічне дослідження в сироватці крові продуктів метаболізму оксиду азоту - нітратів і нітритів. Додатково визначають вміст S-нітрозотіолів та 2,4-ДНКЗ і при виявленні показників S-нітрозотіолів понад 1,78 нмоль/мл, 2,4-ДНКЗ понад 5,5 мкмоль/л відносно порогового рівня, діагностують ранній розвиток ендотеліальної дисфункції.

UA 107255 U

Корисна модель належить до медицини, а саме, клініко-лабораторної діагностики, і призначена для діагностики ендотеліальної дисфункції при професійній свинцевій інтоксикації, що дозволить своєчасно призначити профілактичну терапію чим попередити ризик розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань, розвиток яких на доклінічній стадії пов'язаний з ураженням ендотелію.

Забруднення оточуючого середовища важкими металами, наявність хімічних речовин виробничого характеру, зокрема свинцю, сприяє накопиченню ксенобіотиків в організмі людини і призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції.

Відомий спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції за допомогою імуноферментного (IEMA) визначення рівня судинної молекули адгезії VCAM-1S (soluble vascular cell adhesion molecule), інсуліноподібного фактору росту IGF (insulin-like growth factor-1) і альдостерону методом радіоімунного аналізу [Soluble adhesion molecules, fibrinogen, leukocytes and activity of coronary heart disease / H.M. Hoffmeister, E. Buttcher, S. Kazmaier [et. al.] // Eur. Heart J. - 1998. - Vol. 19, № 1. - P. 137]. Оцінюють агрегаційну активність тромбоцитів, яка індукується АДФ (аденозиндифосфатом) і виражається в мікромолях АДФ. Спосіб дозволяє оцінити порушення функції ендотелію, що прямо корелює з різким збільшенням експресії молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1), які забезпечують клітинний контакт, збільшують адгезивність ендотелію, тромбоцитарний гемостаз, порушують ендотелій залежну дилатацію [Курбанов Р.Д. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертонии / Р.Д. Курбанов, М.Р. Елисеева, Р.Р. Турсунов // Кардиология. - 2003. - № 7. - С. 61-64].

Однак даний спосіб не враховує всі можливі механізми розвитку дисфункції ендотелію, що в свою чергу, знижує діагностичне та прогностичне значення дослідження, обмежує використання способу у значної групи хворих.

Відомо, що ендотеліальний фактор з високою вазомоторною активністю є маркером і предиктором розвитку та тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії [Гомазков А.А. Эндотелии в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. - 2001. - № 2. - С. 50-56] та одним з найважливіших патогенетичних механізмів зменшення оксиду азоту, який синтезується ендотелієм судин і є ендотелійзалежним фактором релаксації. Ендотелій-1 справляє могутній вазоконстрикторний ефект.

Недоліком цього способу визначення ендотеліальної дисфункції є недостатня точність діагностики.

Також відомий спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції шляхом біохімічного дослідження сироватки крові з визначенням вмісту таких міжклітинних медіаторів, як ендотелій-1 - гормон ендотелію та селектинів Е і Р - білків клітинної адгезії. При наступних значеннях цих показників до чи після першого ступеня фізичного навантаження $>0,37$ ммоль/мл, >126 нг/мл та $>791,5$ нг/мл, відповідно, діагностують ендотеліальну дисфункцію [Пат. № 26592 U UA, МПК G01N33/49 опубл. 25.09.2007, бюл. № 15]. Даний спосіб розглядається з позицій окремої групи медіаторів.

За прототип вибрано спосіб, який включає біохімічне визначення в сироватці крові 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]. Спосіб забезпечує точність діагностики бо оксид азоту є потужним відомим ендотеліальним вазодилататором, а ендотелійзалежна вазодилатація визначається в основному синтезом оксиду азоту.

Недоліком даного способу є недостатня інформативність, оскільки при його здійсненні не враховуються механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при професійній експозиції свинцем.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлена задача удосконалити спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у пацієнтів при професійній експозиції свинцем шляхом біохімічного дослідження в сироватці крові додаткових продуктів метаболізму оксиду азоту, що підвищить ефективність дослідження, дозволить на ранньому етапі, інформативно визначити прояви ендотеліальної дисфункції при професійній експозиції свинцем.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає біохімічне дослідження в сироватці крові продуктів метаболізму оксиду азоту - нітратів і нітритів, згідно з корисною моделлю, додатково визначають вміст S нітрозотіолів та 2,4 ДНКЗ і при виявленні показників S-нітрозотіолів понад $1,78$ нмоль/мл, 2,4-ДНКЗ понад $5,5$ мкмоль/л відносно порогового рівня, діагностують ранній розвиток ендотеліальної дисфункції.

До даного рішення автори прийшли досліджуючи механізм розвитку ендотеліальної дисфункції при інтоксикації свинцем. Доведено, що ендотеліальна дисфункція при експозиції свинцем характеризується прямим впливом ксенобіотика на ендотелій судин, з формуванням

дисбалансу у механізмах взаємодії депресорних факторів (оксид азоту та його метаболіти). Дані показники досліджувались у групі осіб: контрольна група 57 працівників, 46-з допустимим вмістом свинцю у крові та астеновегетативними симптомами, 51 працівник - з небезпечним вмістом свинцю у крові.

5 За умов надмірної продукції оксиду азоту відбувається його депонування у вигляді стабільних метаболітів з накопиченням у крові S-нітрозотіолів та 2,4-динітрозильних комплексів заліза (2,4 ДНКЗ), що виконують функцію внутрішньоклітинного депо та міжклітинного транспорту оксиду азоту до клітин-мішеней. При цьому у сироватці крові працівників з допустимим вмістом свинцю у крові та проявами астеновегетативних симптомів рівень 2,4-динітрозильних комплексів заліза перевищував показник групи контролю і становив 10 5,96 мкмоль/мл, пороговий же рівень 2,4-ДНКЗ - понад 5,5 мкмоль/л, що доводить вплив свинцю на раннє формування ендотеліальної дисфункції при професійній експозиції свинцем та є підґрунтям для кардіо-васкулярної патології. При небезпечних концентраціях свинцю ці показники зростають суттєво.

15 Запропонований спосіб здійснюється наступним чином.

Після клінічного обстеження пацієнта, який підлягав професійній інтоксикації свинцем, та виявлення проявів астеновегетативних симптомів (порушення сну, дратівливість, зниження працездатності, підвищення втомлюваності) проводять додаткове дослідження сироватки крові для виявлення ендотеліальної дисфункції. Визначають вміст продуктів метаболізму оксиду азоту - нітратів і нітритів та додатково S нітрозотіолів та 2,4 ДНКЗ. При виявленні наступних 20 значень S нітрозотіолів - понад 1,78 нмоль/мл, 2,4 ДНКЗ - понад 5,5 мкмоль/л відносно порогових значень діагностують ранній розвиток ендотеліальної дисфункції, яка є ризиком розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань.

Пацієнт В., 54 роки. Працює на свинцево-небезпечному виробництві - кабельні мережі. При профобстеженні скарги на порушення сну, дратівливість, зниження працездатності, підвищення втомлюваності (астено-вегетативний синдром). Лабораторні дослідження підтверджують підвищення вмісту рівня свинцю крові - 1,9 ммоль/л, тобто понад референтних значень. Встановлено діагноз: мікросатурнізм. Пацієнтові призначено додатково біохімічний аналіз крові з виявлення продуктів метаболізму оксиду азоту. Сума нітрит-нітратів 5,8 мкмоль/л - нижче 30 порогових значень; S-нітрозотіоли становлять 1,87 нмоль/мл; 2,4-ДНКЗ-6,7 мкмоль/л, тобто вище порогових значень. У хворого діагностується ендотеліальна дисфункція.

Таким чином, спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції на доклінічному етапі розвитку хронічної інтоксикації свинцем є ефективним, дозволяє сформувати групи ризику розвитку кардіо-васкулярної патології при профілактичних оглядах. Спосіб рекомендується для 35 використання в клінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції при професійній свинцевій інтоксикації, який включає біохімічне дослідження в сироватці крові продуктів метаболізму оксиду азоту - нітратів і нітритів, який **відрізняється** тим, що додатково визначають вміст S-нітрозотіолів та 2,4-ДНКЗ і при виявленні показників S-нітрозотіолів понад 1,78 нмоль/мл, 2,4-ДНКЗ понад 5,5 мкмоль/л відносно порогового рівня, діагностують ранній розвиток ендотеліальної дисфункції.