



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **101194**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 03175**

(22) Дата подання заявки: **06.04.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.08.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.08.2015, Бюл.№ 16**

(72) Винахідник(и):

Кравчун Павло Павлович (UA)

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,**

пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)

(74) Представник:

Євтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПРОГРЕСУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ПОСТІНФАРКТНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ, ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики прогресування метаболічних порушень у хворих з постінфарктним кардіосклерозом включає визначення в крові рівнів адипоцитокінів. В сироватці крові хворого з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння імуноферментним аналізом визначають вміст васпіну та рівень оментину. При цьому вміст васпіну визначають з використанням набору реактивів Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay, а рівень оментину визначають з використанням тест-системи Human Omentin-1 ELISA, і, якщо вміст васпіну в 2 рази вищий, ніж у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та в 4,5 разу вищий, ніж у практично здорових осіб, а рівень оментину в 1,7 разу нижчий, ніж у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та в 1,9 разу нижчий, ніж у практично здорових осіб, діагностують прогресування метаболічних порушень.

UA 101194 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використаною для діагностики прогресування метаболічних порушень у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння.

Наявність супутньої патології істотним чином впливає на перебіг постінфарктного періоду.

5 Найчастіше серцево-судинні захворювання ускладнюються цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та ожирінням. Незважаючи на достатній прогрес у вивченні патогенезу, клініки, діагностики та лікування постінфарктного кардіосклерозу на тлі діабету та ожиріння, залишається невирішеною проблема діагностики розвитку та прогресування пов'язаних з ними ускладнень. Виявлення причинних механізмів та факторів ускладнень при поліморбідній патології має

10 велике клінічне та соціальне значення, визначає правильність підбору лікування цих хворих та проведення адекватних профілактичних заходів.

Останнім часом набуло актуальності використання біомаркерів в діагностиці патологічних станів. Так, наприклад, особливу актуальність набула проблема діагностики та корекції адипоцитарної дисфункції [Bo S. Hypertension: Shall We Focus on Adipose Tissue? / S. Bo, P. Cavallo-Perin // J. Am. Soc. Nephrol. - 2010. - Vol. 21. - P. 1067-1068; Britton K.A. Perivascular

15 adipose tissue and vascular disease. / K. A. Britton, C. S. Fox // Clinical lipidology.-2011. - Vol. 6/1 (79-91). - P. 1758-4299; p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure / I. Shimizu, Y. Yoshida, T. Katsuno et al. // Cell

20 metabolism. - 2012. - Vol. 15 (1). - P. 51-64]. Вміст гормонів жирової тканини (адипокіни) визначають для діагностування стану серцево-судинної системи. Доведено значення цих

гормонів у реалізації низки біологічних процесів, зокрема в регуляції енергетичного обміну, нейроендокринної активності, імунізапальної відповіді при серцево-судинних захворюваннях

[Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men / R. Shibata, N. Ouchi, R. Kikuchi et al. // Atherosclerosis. - 2011. - Vol. 219 (2). - P. 811-814; Vaspin inhibits kallikrein 7 by

25 serpin mechanism / J.T. Heiker, N. Kloting, P. Kovacs et al. // Cell Moř Life Sci.-2013. - Vol. 70 (14). - P. 2569-2583].

Даний спосіб діагностики прогресування метаболічних порушень у хворих з постінфарктним

кардіосклерозом є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і

результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за найближчий аналог.

30 В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб діагностики прогресування метаболічних порушень у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу,

цукрового діабету 2 типу та ожиріння шляхом встановлення якісних і кількісних ознак медичної

технології, що заявляється.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у способі діагностики

35 прогресування метаболічних порушень у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, який включає визначення в крові рівнів адипоцитокінів, згідно з корисною моделлю, в сироватці крові

хворого з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та

ожиріння імуніферментним аналізом визначають вміст васпіну та рівень оментину, при цьому

40 вміст васпіну визначають з використанням набору реактивів Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay, а рівень оментину визначають з використанням тест-системи Human Omentin-1

ELISA, і, якщо вміст васпіну в 2 рази вищий, ніж у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та в

4,5 рази вищий, ніж у практично здорових осіб, а рівень оментину в 1,7 рази нижчий, ніж у

хворих з постінфарктним кардіосклерозом та в 1,9 рази нижчий, ніж у практично здорових осіб,

діагностують прогресування метаболічних порушень.

45 Технічний ефект корисної моделі, а саме розробка способу діагностики прогресування метаболічних порушень у хворих з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу,

цукрового діабету 2 типу та ожиріння шляхом встановлення якісних і кількісних ознак медичної

технології, обумовлений синергізмом заходів, які заявляються.

Спосіб виконують наступним чином: в сироватці крові хворого з поєднаним перебігом

50 постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння імуніферментним аналізом визначають вміст васпіну та рівень оментину. При цьому вміст васпіну визначають з

використанням набору реактивів Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay, а рівень

оментину визначають з використанням тест-системи Human Omentin-1 ELISA. Якщо вміст

55 васпіну в 2 рази вищий, ніж у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та в 4,5 рази вищий, ніж у практично здорових осіб, а рівень оментину в 1,7 рази нижчий, ніж у хворих з постінфарктним

кардіосклерозом та в 1,9 рази нижчий, ніж у практично здорових осіб, діагностують

прогресування метаболічних порушень.

Ефективність способу доказана клінічними дослідженнями.

Проведене комплексне обстеження 295 хворих з постінфарктним кардіосклерозом, що

60 знаходилися на лікуванні у кардіологічному та інфарктному відділеннях.

Усі хворі були розподілені на групи. Першу групу (71 хворий) склали хворі з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу і ожиріння. Групу порівняння склали 80 хворих з постінфарктним кардіосклерозом без діабету й ожиріння. У контрольну групу були включені 35 практично здорових осіб. Групи були зіставні за віком та статтю. У дослідження не залучали хворих із тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз перенесеного інфаркту міокарда визначали за критеріями ESC ACCF/AHA/WHF (2012).

Діагностика ЦД проводилась згідно з критеріями Всесвітньої федерації ЦД (International Diabetes Federation, IDF, 2013). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали відповідно до сучасних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) й Європейської Асоціації з вивчення ЦД (EASD) згідно критеріїв з діагностики ЦД.

Для характеристики ожиріння визначався індекс маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле), який розраховували за формулою: $ІМТ = \text{вага(кг)} / \text{ріст (м}^2\text{)}$. У дослідженні визначали антропометричні показники об'єму талії (ОТ) і стегна (ОС).

Вміст васпіну в сироватці крові хворих визначали імуноферментним аналізом з використанням набору реактивів Human / Mouse / Rat Vaspin Enzyme Immunoassay Kit виробництва фірми "RayBio®" (Грузія). Для визначення рівня оментину був застосований імуноферментний аналіз з використанням комерційної тест-системи Human Omentin-1 ELISA виробництва фірми "BioVendor" (Чеська Республіка).

З метою контролю вуглеводного обміну визначали рівень глюкози глюкозооксидантним методом. Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи INSULIN ELISA KIT виробництва фірми "Monobind" (США). Використовували індекс інсулінорезистентності HOMA (Homeostasis Model Assessment), який розраховували за формулою: $\text{інсулін (мОД/мл)} \times \text{глюкоза натщесерце (ммоль/л)} / 22,5$. При індексі HOMA > 2,77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними.

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Кількісні ознаки при нормальному розподілі представлені у вигляді середнє \pm стандартна помилка середнього ($M \pm m$). Для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Ст'юдента. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

У хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням визначалися достовірно більш високі значення васпіну та більш низькі значення оментину проти хворих з постінфарктним кардіосклерозом та контрольної групи (табл. 1). Рівень васпіну у хворих першої групи склав $831,883 \pm 3,789$ пг/мл і був майже в 2 та 4,5 рази вище, ніж у хворих групи порівняння та контрольної групи ($p < 0,001$). Рівень оментину, навпаки, у хворих першої групи склав $302,005 \pm 2,899$ нг/мл і був нижчий за такий в 1,7 та 1,9 рази, ніж у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та контрольної групи ($p < 0,05$). Таким чином, дисбаланс адипоцитокінів у хворих з постінфарктним кардіосклерозом асоціюється з розвитком ЦД 2 типу та ожиріння.

Таблиця

Значення адипоцитокінів у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням ($M \pm m$)

Група Показник	Постінфарктний кардіосклероз + ЦД 2 типу + ожиріння, n=71	Постінфарктний кардіосклероз, n=80	Контрольна група, n=35	P
Васпін, пг/мл	$831,883 \pm 3,789$	$422,278 \pm 3,195$	$192,207 \pm 2,126$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Оментин, нг/мл	$302,005 \pm 2,899$	$519,657 \pm 1,321$	$559,838 \pm 1,362$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Аналіз стану адипоцитокінового обміну між основними дослідними групами показав, що поліморбідність постінфарктного кардіосклерозу, ЦД 2 типу та ожиріння призводить до більш виразних змін гормонів жирової тканини. Так, рівень васпіну у хворих з постінфарктним

кардіосклерозом, діабетом та ожирінням склав $831,883 \pm 3,789$ пг/мл і був вище на 49,24 % порівняно з таким у хворих без метаболічних порушень ($p < 0,001$). Рівень оментину у поліморбідних хворих дорівнював $302,005 \pm 2,899$ нг/мл, що було на 41,88 % нижче порівняно з хворими з постінфарктним кардіосклерозом ($p < 0,001$).

5 Було визначено взаємозв'язок інсулінорезистентності (IP) з гормонами жирової тканини у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, супутнім ЦД 2 типу та ожирінням. Дослідження рівнів гормонів жирової тканини у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням показало збільшення рівня васпіну на тлі збільшення ступеня IP від I до III тертіля ($811,436 \pm 2,258$ пг/мл; $829,375 \pm 2,347$ пг/мл та $851,281 \pm 2,213$ пг/мл відповідно) та зменшення рівня оментину ($316,419 \pm 2,284$ нг/мл; $303,589 \pm 2,367$ нг/мл та $276,637 \pm 2,539$ нг/мл відповідно) ($p < 0,05$).

10 Аналіз зв'язку ступеня ожиріння з рівнями васпіну та оментину показав, що у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням I стадії рівень васпіну склав $806,132 \pm 3,261$ пг/мл, з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням II стадії - $821,194 \pm 3,347$ пг/мл, а у хворих постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням III стадії - $843,194 \pm 3,273$ пг/мл ($p < 0,05$). Рівень оментину у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням у залежності від IMT розподілювався наступним чином: $311,482 \pm 2,671$ нг/мл, $296,375 \pm 2,583$ нг/мл та $268,121 \pm 2,734$ нг/мл у хворих з ожирінням I, II та III стадії відповідно ($p < 0,05$). Збільшення рівня васпіну та зниження рівня оментину відбувалось паралельно збільшенню IMT у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням.

20 Кореляційний аналіз демонструє наявність зв'язків між метаболічними показниками та гормонами жирової тканини у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням, але характер їх залишається різним. Васпін має прямі вірогідні зв'язки з IMT ($r = 0,58$, $p < 0,05$), ОТ ($r = 0,33$, $p < 0,05$), °C ($r = 0,41$, $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = 0,28$, $p < 0,05$), глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,25$, $p < 0,05$) та інсуліном ($r = 0,38$, $p < 0,05$). Оментин має достовірні зворотні зв'язки з IMT ($r = -0,62$, $p < 0,05$), ОТ ($r = -0,33$, $p < 0,05$), °C ($r = -0,40$, $p < 0,05$), інсуліном ($r = -0,24$, $p < 0,05$) та васпіном ($r = -0,58$, $p < 0,05$). Кореляційні зв'язки між гормонами жирової тканини та конституційними показниками вказують на те, що дисбаланс адипоцитокінів у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням не залежить від розподілу жирової тканини.

25 Одержані вище результати нашого дослідження дозволяють зробити висновок про те, що гормони жирової тканини, а саме васпін та оментин, мають патогенетичне значення в розвитку та прогресуванні метаболічних порушень у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, ЦД 2 типу та ожирінням і можуть бути використані як біомаркери ризику прогресування метаболічних порушень у цього контингенту хворих.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

40 Спосіб діагностики прогресування метаболічних порушень у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, який включає визначення в крові рівнів адипоцитокінів, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові хворого з поєднаним перебігом постінфарктного кардіосклерозу, цукрового діабету 2 типу та ожиріння імуноферментним аналізом визначають вміст васпіну та рівень оментину, при цьому вміст васпіну визначають з використанням набору реактивів Human/Mouse/Rat Vaspin Enzyme Immunoassay, а рівень оментину визначають з використанням тест-системи Human Omentin-1 ELISA, і, якщо вміст васпіну в 2 рази вищий, ніж у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та в 4,5 рази вищий, ніж у практично здорових осіб, а рівень оментину в 1,7 рази нижчий, ніж у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та в 1,9 рази нижчий, ніж у практично здорових осіб, діагностують прогресування метаболічних порушень.

50

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601