



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106949** (13) **C2**
(51) МПК
A61N 5/08 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2013 11709**
(22) Дата подання заявки: **04.10.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **27.10.2014**
(41) Публікація відомостей про заяву: **25.02.2014, Бюл.№ 4**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.10.2014, Бюл.№ 20**

(72) Винахідник(и):
Кресюн Наталія Валентинівна (UA),
Годлевський Леонід Семенович (UA)
(73) Власник(и):
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Parisi V., Uccioli L. Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2011; 17(1): 12-18.
Ding A.D., Zhang H., Wang J.M. [Protective effect of electrical stimulating cerebellar fastigial nucleus on ischemia and reperfusion-injury of rat retina].// Zhonghua Yan Ke Za Zhi.- 2004.- Vol.40, N6.- Abstract.
Волотовская А.В Физические факторы 6 лечения сахарного диабета и его осложнений: учеб. - метод, пособие / А.В.Волотовская, Л.Е. Козловская. - Минск: БелМАПО, 2011.-25с.
Kowluru R.A., Tang J., Kern T.S.Abnormalities of Retinal Metabolism in Diabetes and Experimental Galactosemia. VII. Effect of Long-Term Administration of Antioxidants on the Development of Retinopathy.- Diabetes.-2001.- Vol. 50.-P.1938-1942
RU 2402357 C1, 27.10.2010
RU 2392982 C1, 27.06.2010
RU 2447864 C1, 20.04.2012
UA 43242 A, 15.11.2001
Николаева Н.В. Транскраниальная магнитотерапия в коррекции начальных проявлений диабетической ретинопатии у детей / Н. В. Николаева, Н. В. Болотова, Т. Г. Каменских, Ю. М. Райгородский, И. О. Колбенов, В. Ф. Лукьянов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, № 3/2009, 25-28 стр.
[Інтернет-публікація] URL:
<http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=205009>
(Знайдено 22.09.2014)

UA 106949 C2

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

(57) Реферат:

Винахід належить до офтальмології і може бути використаний для лікування хворих на діабетичну ретинопатію (ДР). Згідно з винаходом на структури мозочка пацієнта з ДР в площині

його фронтальної проекції впливають транскраніальними мігантими імпульсами індукцією на висоті імпульсу 1,5-2,0 Тл, числом імпульсів від 20 до 40 при частоті генерування 1 Гц, один раз на добу протягом 2-3 місяців.

Винахід належить до офтальмології і патофізіології і може бути використаний для лікування хворих на діабетичну ретинопатію (ДР), а також дослідження патогенетичних механізмів виникнення та розвитку ДР.

Припинення проявів ДР може бути досягнуто шляхом застосування дієти збагаченої антиоксидантами [2, 6]. Так, для попередження виникнення та лікування ДР у щурів із модельованим цукровим діабетом (ЦД) було використано дієту, яка включала аскорбінову кислоту (1,0 Г/кг), троксол (500 мг/кг), dl-а токоферол-ацетат (250 мг/кг), N-ацетил-цистеїн (200 мг/кг), b-каротин (45 мг/кг), і селен (0,1 мг/кг). Антиоксиданти додавали в суху їжу, а кількість споживаної їжі контролювали та визначали за перерахунками дозу споживаних антиоксидантів [6].

Однак, застосування методу супроводжується непередбачуваними ефектами - як терапевтичними, так і сторонніми, пов'язаними із посиленням перекисного окиснення ліпідів за рахунок передозування антиоксидантів. Крім того, оптимізація розвитку позитивного терапевтичного ефекту залежить від дотримання режиму споживання антиоксидантів, який є важко регульованим, особливо протягом тривалого часу застосування.

Одним із відомих методів лікування ДР є застосування блокторів ендотеліального судинного фактору росту (vascular Endothelial Growth Factor-VEGF) [2]. Значне число експериментальних робіт підтверджують тісний зв'язок VEGF з розвитком неоваскуляризації сітківки [1, 2, 7]. Приймаючи до уваги той факт, що VEGF відіграє значну роль одного із провідних факторів в розвитку патологічної неоваскуляризації, в даний час використовують декілька препаратів, які здатні блокувати його дію. До них належать пегаптаніб (Макуджен) - селективний інгібітор VEGF-165, ранібізумб (Луцентис) і бевацізумаб (Авастин) - блокатори всіх ізоформ VEGF [2].

Але вказаний метод лікування потребує тривалого застосування, дозволяє досягти повного протекторного ефекту не більше ніж у третини хворих, а у 15 % визначається частковий контроль виникнення та розвитку ДР.

Недоліком вказаних лікувально-профілактичних заходів є виникнення сторонніх ефектів від застосування фармакологічних агентів, які визначаються у вигляді порушень мікроциркуляції, прискореного розвитку нейродегенеративних зрушень у деяких хворих.

Таким чином, фармакологічний контроль судомних проявів у хворих на епілепсію є недостатнім за рівнем попередження виникнення та прогресивного розвитку проявів ретинопатії.

Відома методика попередження та лікування ДР, що полягає в штучній активації утворень мозку шляхом їх електричного подразнення [1, 5]. Так, згідно результатів [5], електричне подразнення ядра шатра сприяло відновленню ішемічно-реперфузійного ушкодження сітківки в експерименті. Автори викликали ішемію сітківки протягом години у щурів, що досягалось накладенням лігатури на судини та оптичний нерв протягом години, за винятком групи хибно-оперованих тварин. У групі щурів з лікувальними впливами, які здійснювали протягом години, виділяли сітківку після 6-годинної реперфузії та попереднього годинного впливу електричними подразненнями. Гістохімічним методом (NADPH-NDP) досліджували експресію індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS). Крім того, за допомогою методу Tdt-dUTP та terminal nick-end labeling (TUNEL) досліджували виразність апоптозу доведено позитивний ефект подразнень ядра шатра.

Однак, цей метод є небезпечним з позицій застосування подразнення глибинних утворень мозку. Так, за подібних умов йдеться про виконання оперативного втручання на глибинних структурах мозку, з порушенням гематоенцефалічного бар'єру та високим ризиком ушкодження життєво важливих центрів.

Найбільш близьким до технічного рішення, що заявляється, є спосіб лікування ретинопатій, в тому числі і діабетичної ретинопатії, із застосуванням низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання міліметрового діапазону (КВЧ терапії) [4]. У пацієнтів з посттиреоїдотоксичною офтальмопатією вплив КВЧ випромінюванням на біологічно активні зони шкіри виявився досить ефективним; в той час як у 4 % пацієнтів не спостерігалось позитивного впливу КВЧ, який здійснювали на точки акупунктури в комфортному режимі при частоті випромінювання 53,5-63,5 ГГц та потужності до 3 мВт/см² [4].

Однак, в усіх випадках не відбувалось вивчення впливу КВЧ випромінюванням безпосередньо на поверхню ока, що свідчить про відсутність специфічного характеру впливу КВЧ у відношенні до патології ока. Можливим є підвищення неспецифічного адаптаційного потенціалу за умов застосування КВЧ на віддалені від ока тканини. Зважаючи на широкий спектр ефектів, які викликає вплив міліметрового низько інтенсивного електромагнітного випромінювання, непередбачуваність динаміки зрушень, викликаних подібними впливами,

застосування KBЧ є ризикованим з позицій можливості виникнення сторонніх ефектів. Крім того, недослідженими є тривалі впливи ЕМВ ВВЧ на організм, які здійснюються з метою лікування діабетичної ретинопатії на протязі місяців і більше. Також слід підкреслити, що для впливу KBЧ характерним є індивідуальний характер виникнення позитивних терапевтичних ефектів, що

5 значно знижує відтворюваність лікувальної дії вказаного чинника. Крім того, впливи KBЧ не дозволяють запобігти проліферативній формі ретинопатії, а є здебільшого ефективними лише за умов препроліферативної стадії ДР, її васкулярної форми.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу попередження прогресивного розвитку ДР та лікування проявів шляхом застосування впливу імпульсами магнітного поля за

10 заявленою схемою, що дозволяє досягти більш виразного та тривалого ефекту лікування діабетичної ретинопатії.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно винаходу, пацієнту з ДР здійснюють вплив транскраніальними магнітними імпульсами індукцією на висоті імпульсу 1,5-2,0 Тл, числом імпульсів від 20 до 40 при частоті генерування 1 Гц здійснюють на структури мозочка в площині

15 його фронтальної проекції один раз на добу протягом 2-3 місяців, а за необхідності повторюють курс з перервою в 2-3 місяці.

Спосіб виконується наступним чином.

Відомо, що в механізмах припинення проявів нейродегенеративних змін з боку утворень нервової системи важливими є механізми посилення перекисного окиснення ліпідів [2, 6].

20 Подібні патогенетичні механізми є характерними і для розвитку ретинопатії, яка реалізується в тому числі із елементами мікроциркуляторних та проліферативних порушень [1, 7]. Шляхом впливу неінвазивним транскраніальним імпульсним магнітним подразненням, яке здійснює ефект модуляції збудливості структур мозку, в тому числі викликає підвищення функціонального стану мозочка досягалось підвищення антиоксидантного потенціалу в тканині сітківки.

25 Пацієнтам з проявами діабетичної ретинопатії, чи експериментальним тваринам, у яких відтворено діабетичну ретинопатію, в горизонтальні проекції мозочка (зліва направо, чи навпаки) здійснюють "трансозочковий" вплив імпульсами магнітного поля індукцією на висоті імпульсу 1,5-2,0 Тл, числом імпульсів від 20 до 40 при частоті генерування 1 Гц, здійснюють на структури мозочка в площині його фронтальної проекції один раз на добу протягом 2-3 місяців,

30 а за необхідності повторюють курс з перервою в 2-3 місяці. Для проведення ТМГП використовували апарат Magstim 2002 (Magstim Company, Великобританія) і відповідні вісімка-подібні котушки [3].

Розроблений спосіб призначений для застосування в офтальмологічній клініці, в експериментальних дослідженнях з питань патофізіології зорового аналізатора,

35 нейропатолофізіології, а також експериментальній неврології та нейрохірургії.

1. Приклад конкретного виконання способу

В експерименті у щура-самця лінії Вістар масою 310 г шляхом внутрішньо очеревиного застосування стрептозотину (50,0 мг/кг) викликають цукровий діабет. Через три доби визначають, що рівень глюкози в крові перевищує 300 мг/мл і тварину використовують для

40 спостережень розвитку ДР. Контроль розвитку ДР проводять за результатами реєстрації ретинограм. У щура групи контролю амплітуда хвилі а (Wa) склала 37,2 мкВ в той час як латентний період Wa и латентний період хвилі b (Wb) склав відповідно 27,9+1,1 мс і 67,3+1,8 мс. У щура, який страждав на цукровий діабет протягом 5,5 місяців, спостерігалось зниження амплітуди Wa на 57,3 % порівняно до такої в групі контролю, а також збільшувався латентний

45 період виникнення Wa та Wb - відповідно на 27,5 % та на 9,8 % ($P < 0,05$). У щура із цукровим діабетом після проведення впливу транскраніальними мігантими імпульсами індукцією на висоті імпульсу 1,75 Тл, числом імпульсів 30 при частоті генерування 1 Гц здійснюють на структури мозочка в площині його фронтальної проекції один раз на добу протягом 2 місяців амплітуда Wa залишалась достовірно меншою порівняно до такої в групі контролю (на 25,7 %),

50 але при цьому перевищувала на 31,6 % таку у щура з цукровим діабетом аналогічної тривалості за відсутності впливів транскраніальної магнітної стимуляції.

2. Приклад конкретного виконання способу

Дослідження, виконані в групі пацієнтів (7 жінок та 11 чоловіків), засвідчили, що формування ретинопатії пов'язане зі збільшенням латентного періоду зорового викликаного потенціалу (ЗВП) (P100), зниженням амплітуди потенціалу N75-P100, а також зменшенням періоду

55 відновлення функціональної активності сітківки у пацієнтів, які страждають на діабет за умов відтворення фотостресу [7]. В той же час транскраніальне магнітне подразнення забезпечує ефект прискореного відновлення функціональної активності сітківки у відповідь на фотострес у хворих на діабет, у яких було діагностовано діабетичну ретинопатію. Так, застосування

60 магнітного імпульсного подразнення (40 імпульсів) мозочка із наступним фотостресорним

впливом супроводжувалось зменшенням латентного періоду ЗВП на 33,8 % ($P < 0,05$) порівняно до показника у хворих без впливу магнітними імпульсами і не відрізнявся від показника у практично здорових ($P > 0,05$). Амплітуда ЗВП у групі пацієнтів з діабетичною ретинопатією (40 імпульсів) була більшою на 39,5 % порівняно до показника у пацієнтів з ДР без впливу магнітними імпульсами ($P < 0,05$). Час відновлення досліджуваних показників у групі пацієнтів з ДР склало $92,1 \pm 7,2$ с ($P < 0,05$), в той час як у пацієнтів з ДР без впливу магнітними імпульсами - $131,7 \pm 10,2$ с ($P < 0,05$). Подальше спостереження дозволило визначити суттєве покращення показників досліджуваного потенціалу: як за характеристиками його латентності, так і амплітуди. Таким чином, у порівнянні з прототипом розроблений спосіб дозволяє досягти більш виразного та тривалого ефекту припинення проявів діабетичної ретинопатії за рахунок неінвазивного подразнення мозочка магнітними імпульсами.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ:

1. Волотовская А.В. Физические факторы в лечении сахарного диабета и его осложнений: учеб. - метод. пособие / А.В. Волотовская, Л.Е. Козловская. - Минск: БелМАПО, 2011. - 25с. -
2. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология: рук. Для врачей. 3 изд., испр. и доп. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009-592 с.
3. Пинчук Д.Ю. Транскраниальные микрополяризации головного мозга: клиника, физиология / Ю.Д. Пинчук. - СПб.: Человек, 2007. (495 с).
4. Хейло Т.С. Миллиметровые волны в системе комплексного лечения дегенеративных заболеваний сетчатки глаза // XIV Российский симпозиум "Миллиметровые волны в медицине и биологии". - М., 2007. - С. 79-81
5. Ding A.D., Zhang H., Wang J.M. [Protective effect of electrical stimulating cerebellar fastigial nucleus on ischemia and reperfusion-injury of rat retina].// Zhonghua Yan Ke Za Zhi.- 2004.- Vol.40, N6.- P. 400-403
6. Kowluru R.A., Tang J., Kern T.S. Abnormalities of Retinal Metabolism in Diabetes and Experimental Galactosemia. VII. Effect of Long-Term Administration of Antioxidants on the Development of Retinopathy. - Diabetes. - 2001. - Vol. 50. - P. 1938-1942
7. Parisi V., Uccioli L. Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2011; 17(1):12-18.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб лікування діабетичної ретинопатії шляхом впливу магнітним полем на мозочок, який **відрізняється** тим, що вплив на структури мозочка в площині його фронтальної проекції транскраніально магнітними імпульсами індукцією на висоті імпульсу 1,5-2,0 Тл, числом імпульсів від 20 до 40 при частоті генерування 1 Гц, здійснюють один раз на добу протягом 2-3 місяців, а за необхідності повторюють курс з перервою в 2-3 місяці.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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