



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84749** (13) **U**  
(51) МПК  
**G01N 33/49** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 06929</b>	(72) Винахідник(и): <b>Андрєєва Анастасія Олександрівна (UA), Бабак Олег Якович (UA), Школьник Віра Владиславівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>03.06.2013</b>	(73) Власник(и): <b>ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.10.2013</b>	(74) Представник: <b>Євтушенко Тамара Григорівна</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.10.2013, Бюл.№ 20</b>	

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ І РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ОЖИРІННЯМ

### (57) Реферат:

Спосіб діагностики атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням, який включає вимірювання і моніторування атерогенних факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, крім того в сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом визначають концентрацію вісфатину і при його значенні  $25,43 \pm 1,93$  нг/мл та більше діагностують наявність атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин.

**U**  
**UA 84749**



Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб та кардіології, і може бути використаною для діагностики атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням.

Останнім часом проблема ремоделювання серця та судин при гіпертонічній хворобі (ГХ) на тлі ожиріння (ОЖ) привертає все більшу увагу дослідників. Це пов'язано з тим, що структурні та функціональні зміни, що відбуваються в разі підвищення артеріального тиску (АТ), є не тільки компенсаторною реакцією, а й самостійним чинником подальшого прогресування захворювання. Згідно з сучасним уявленням в патогенезі атеросклерозу вирішальну роль відіграє запалення судинної стінки [Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце.-2010. - Т. 9, № 3 (53). - С. 156-160.].

Результати досліджень свідчать про зв'язок між ГХ та запальним процесом, який поглиблюється на тлі надмірної маси тіла [Ожирение и избыточный вес [Электронный ресурс]: Информационный бюллетень всемирной организации здравоохранения. 2012. - № 311. - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/index.html>].

Відомо, що товщина комплексу інтима-медіа (КІМ) є ключовим показником розвитку атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин, вимірюваним і моніторування методами ультразвукового дослідження судин. Встановлено, що по мірі збільшення "судинного віку" зростає розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) та атеросклеротичне ураження загальної сонної артерії (ЗСА). Встановлено, що атерогенний вплив на стінку артерій здійснює комбінація різних атерогенних факторів ризику. За даними проспективних досліджень КІМ та ЗСА є предикторами серцево-судинної захворюваності і смертності [Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце.-2010. - Т. 9, № 3 (53). - С. 156-160.].

Даний спосіб діагностики атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу способів діагностики атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням шляхом визначення концентрації вісфатину.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням, який включає вимірювання і моніторування атерогенних факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, згідно з корисною моделлю, в сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом визначають концентрацію вісфатину і при його значенні  $25,43 \pm 1,93$  нг/мл та більше діагностують наявність атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу способів діагностики атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням шляхом визначення концентрації вісфатину, обумовлений тим, що основним чинником ремоделювання ЗСА у хворих на ГХ з ОЖ є вісфатин.

Теоретичною передумовою корисної моделі стала та обставина, що циркулюючі рівні вісфатину тісно корелюють з накопиченням жирової тканини, рівень мРНК вісфатину підвищується у ході диференціації адипоцитів, а його синтез регулюється кількома факторами, включаючи глюкокортикоїди, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, гормон росту. Вісфатин індукуює хемотаксис і продукцію інтерлейкіну-1 $\alpha$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та спільно з цими молекулами стимулює CD14+ та підвищує здатність моноцитів до проліферації [Luis D.A. Visfatin in obese patients, relation with cardiovascular risk factors, a cross sectional study / D.A. Luis, M. Ballesteros, E Ruiz et.al. // Med. Clin. (Barc).-2011. - Vol. 137 (5). - P. 199-203; Wang P. Visfatin and cardio-cerebro-vascular disease / P. Wang, P.M. Vanhoutte, C.Y. Miao // Cardiovasc. Pharmacol.-2012. - Vol. 59 (1). - P. 1-9.].

Рівень вісфатину в циркулюючих клітинах крові має пряму кореляцію з індексом маси тіла (ІМТ), окружністю талії та індексом інсулінрезистентності (ІР). Вважається, що вісфатин бере участь в патогенезі судинних ускладнень діабету і атерогенеза [Luis D.A. Visfatin in obese patients, relation with cardiovascular risk factors, a cross sectional study / D.A. Luis, M. Ballesteros, E Ruiz et. al. // Med. Clin. (Barc).-2011. - Vol. 137 (5). - P. 199-203; Wang P. Visfatin and cardio-cerebro-vascular disease / P. Wang, P.M. Vanhoutte, C.Y. Miao // Cardiovasc. Pharmacol.-2012. - Vol. 59 (1). - P. 1-9.].

Спосіб виконують наступним чином: в сироватці крові хворого на гіпертонічну хворобу з ожирінням імуноферментним методом визначають концентрацію вісфатину і при його значенні  $25,43 \pm 1,93$  нг/мл та більше діагностують наявність атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин.

Ефективність способу доведена клініко-експериментальними дослідженнями.

Хворі, які брали участь в дослідженні, були поділені на три групи. У першу групу увійшли пацієнти з гіпертонічною хворобою на тлі абдомінального ожиріння ( $n=47$ ), до другої групи хворі на ГХ ( $n=39$ ), третю групу склали практично здорові ( $n=19$ ). Наявність абдомінального типу ожиріння діагностували при об'ємі талії (ОТ) для чоловіків більше 102 см, а для жінок більше 88 см. Решта хворих на ГХ мали нормальну масу тіла. При цьому середня вага у хворих на ГХ з та без ОЖ складала відповідно:  $(94,32 \pm 2,38)$  кг та  $(64,79 \pm 1,78)$  кг, ( $p < 0,001$ ). Середній вік хворих на ГХ з нормальною вагою тіла склав  $(58 \pm 3,2)$  роки, чоловіків було 22, жінок - 17. При поєднанні ГХ з ОЖ середній вік хворих склав  $(59 \pm 2,6)$  років, з них чоловіків та жінок було відповідно 26 та 21 осіб. Усі хворі, які були залучені в обстеження, перебували на стаціонарному лікуванні.

Всім хворим визначали наступні антропометричні показники: вагу, зріст, ОТ, об'єм стегна з визначенням індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$ . Тривалість ГХ коливалась від 5 до 20 років. Визначення концентрації вісфатину в сироватці крові пацієнтів проводили за допомогою набору реагентів (виробництва фірми "RayBiotech", США), імуноферментним методом.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програм "Statistika 6.0" (StatSoftInc, США), "Microsoft Excel 2013" з обчисленням середньої величини  $M$ , середньоквадратичного відхилення, середньої помилки середньої величини  $m$ , значення вірогідності  $p$ , коефіцієнт кореляції  $r$ . Розходження між порівнюваними показниками вважалися достовірними, якщо значення імовірності було більш або дорівнювало 95 % ( $p < 0,05$ ) [Гланц С. Медикобиологическая статистика. // Практика, 1998.-459.с].

В результаті проведеного дослідження було виявлено, що у хворих на ГХ без ОЖ частота потовщення КІМ ЗСА складала 49 %, а у хворих на ГХ з ОЖ - 69 %, що було вірогідно вище, ніж в разі відсутності ОЖ ( $p < 0,05$ ). При цьому було встановлено, що в контрольній групі товщина КІМ ЗСА складала  $(0,81 \pm 0,01)$  мм, при ГХ без ОЖ -  $(0,98 \pm 0,04)$  мм, при ГХ з ОЖ -  $(1,05 \pm 0,01)$  мм. Спостерігалися вірогідні відмінності між товщиною КІМ ЗСА при ГХ з та без ОЖ у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), а також між групами хворих ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані рівнів вісфатину у хворих на ГХ з ОЖ у хворих з КІМ  $\geq 0,9$  мм ЗСА в порівнянні з хворими де КІМ  $< 0,9$  мм, що склали  $(39,49 \pm 1,51)$  нг/мл та  $(25,43 \pm 1,48)$  нг/мл свідчать про вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівнів цього фактору при КІМ  $> 0,9$  мм. Рівні вісфатину при товщині КІМ  $< 0,9$  мм ЗСА у хворих на ГХ без ОЖ суттєво не відрізнялися від показників контрольної групи ( $p > 0,05$ ) та склали  $(19,49 \pm 1,16)$  нг/мл та  $(17,51 \pm 0,96)$  нг/мл. При ГХ без ОЖ в разі стовщення КІМ рівень вісфатину вірогідно відрізнявся від такого в контрольній групі, склавши  $(24,46 \pm 1,48)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Порівнюючи вміст вісфатину в сироватці крові хворих на ГХ з та без ОЖ з потовщеним КІМ ЗСА, були виявлені вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ), при цьому рівень вісфатину був вищим при ГХ з ОЖ на 38 %.

Отримані результати вказують на підвищення рівнів вісфатину у сироватці крові зі збільшенням ураження ЗСА у хворих на ГХ як з АО, так і без нього. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між вісфатином та товщиною КІМ при ГХ з АО ( $r=0,49$ ) та без такого ( $r=0,41$ ), ( $p < 0,05$ ). Більш високі рівні вісфатину у порівнянні з контрольною групою при ГХ з АО на тлі нормальної товщини судинної стінки, ймовірно, свідчать про те, що збільшення вісфатину формує раннє ураження судинного русла.

Таблиця 1

Рівень вісфатину при товщині КІМ  $< 0,9$  мм ЗСА у хворих на ГХ з та без ОЖ

Показник	Контрольна група	ГХ з ОЖ	ГХ
Вісфатин, нг/мл	$17,51 \pm 0,96$	$25,43 \pm 1,93$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$19,49 \pm 1,66$ $p > 0,05$
Примітка: p - різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою $p_1$ - різниця вірогідна між групами хворих			

Таблиця 2

Рівень вісфатину при товщині КІМ  $\geq 0,9$  мм ЗСА у хворих на ГХ з та без ОЖ

Показник	Контрольна група	ГХ з ОЖ	ГХ
Вісфатин, нг/мл	$17,51 \pm 0,96$	$39,49 \pm 1,51$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$24,46 \pm 1,48$ $p < 0,05$

Отримані в ході дослідження дані вказують на важливе значення одного з нових та маловивчених адипоцитокінів з вираженими проліферативними властивостями - вісфатину у патогенезі ГХ, у формуванні та розвитку судинного ремоделювання на тлі атерогенних змін, особливо в разі поєднання ГХ та ОЖ. Окрім прямого впливу на проліферацію гладком'язових клітин, вісфатин ймовірно стимулює ремоделювання судин. Патологічне стовщення КІМ ЗСА при ГХ з ОЖ пов'язане не тільки з АГ, а й з вираженістю внутрішньосудинного мікрозапалення, збільшенням рівнів нового адипокіну вісфатину.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням, який включає вимірювання і моніторування атерогенних факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом визначають концентрацію вісфатину і при його значенні  $25,43 \pm 1,93$  нг/мл та більше діагностують наявність атеросклеротичного процесу і ремоделювання судин.

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

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