



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107329

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 00109**

(22) Дата подання заявки: **04.01.2016**

(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):

**Берегова Алла Анатоліївна (UA),  
Біловол Алла Миколаївна (UA),  
Стеценко Світлана Олександрівна (UA),  
Жуков Віктор Іванович (UA)**

(73) Власник(и):

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

(74) Представник:

**Євтушенко Тамара Григорівна**

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПСОРІАЗУ

### (57) Реферат:

Спосіб діагностики клінічного перебігу псоріазу включає визначення в біологічній рідині рівня катехоламінів. Рівень дофаміну, норадреналіну і адреналіну визначають у добовій сечі і, додатково, визначають рівень їх метаболітів - ванілілмигдальної кислоти (ВМК) і гомованілінової кислоти (ГВК), при цьому псоріаз з легким і середнім ступенем тяжкості клінічного перебігу діагностують при підвищенні відносно до контролю вмісту дофаміну, норадреналіну і адреналіну на тлі підвищення вмісту ВМК та екскреції ГВК в межах фізіологічної норми, псоріаз з тяжким ступенем клінічного перебігу діагностують при зниженні відносно до контролю вмісту норадреналіну і адреналіну без змін до контролю вмісту дофаміну на тлі зниження екскреції ВМК та знаходженні вмісту ГВК в межах фізіологічної норми.

UA 107329 U



Корисна модель належить до медицини, а саме до дерматології, і може бути використана для діагностики клінічного перебігу псоріазу.

Гальмування процесів прогресування псоріазу є важливим завданням терапії псоріазу, одним з основних показників її ефективності.

Відомо, що патогенетично обґрунтовані методи лікування псоріазу базуються на корекції провідних патогенетичних систем, у тому числі, наприклад, симпато-адреналової системи (САС). У зв'язку з цим оцінка на різних стадіях клінічного перебігу псоріазу стану симпато-адреналової та ваго-інсулярної систем у чоловіків зрілого віку, хворих на псоріаз / Н.Ю.Резніченко // *Biomedical and biosocial anthropology*. - 2013. - № 20. - С. 135-138]. Відомо, що за стан САС відповідають в тому числі катехоламіни [Кулинский В. И. Катехоламины: биохимия, фармакология, физиология, клиника / В.И.Кулинский, Л.С.Колесниченко // *Вопросы медицинской химии*. - 2002. - Т. 48, Вып. 1. - С. 45-67].

З метою оцінки клінічного перебігу дерматозів визначають вміст окремих катехоламінів [Біловол А.М. Стан моноамінергічних нейромедіаторних систем у хворих на ізольовану та поєднану з гіпертонією псоріатичну хворобу / А.М.Біловол // *Укр. науково-медичний молодіжний журнал*. - 2010. - № 4. - С. 36-38; Новоселецкая А.И. Биогенные амины в сыворотке крови больных экземой / А.И.Новоселецкая // *Медицинская панорама*. - 2009. - № 1. - С. 30-32], їх вміст визначають в біологічних рідинах.

Даний спосіб діагностики клінічного перебігу псоріазу є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю і результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Визначення тільки вмісту катехоламінів в біологічних рідинах не дозволяє зробити висновок про стан САС, що може впливати на адекватність і достатність лікування.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення точності діагностики клінічного перебігу псоріазу шляхом додаткової оцінки кінцевих продуктів інактивування катехоламінів - ванілілмигдальної (ВМК) та гомованілінової (ГВК) кислот.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі діагностики клінічного перебігу псоріазу, що включає визначення в біологічній рідині рівня катехоламінів, згідно з корисною моделлю, рівень дофаміну, норадреналіну і адреналіну визначають у добовій сечі і, додатково, визначають рівень їх метаболітів - ВМК і ГВК, при цьому псоріаз з легким і середнім ступенем тяжкості клінічного перебігу діагностують при підвищенні відносно до контролю вмісту дофаміну, норадреналіну і адреналіну на тлі підвищення вмісту ВМК та екскреції ГВК в межах фізіологічної норми, псоріаз з тяжким ступенем клінічного перебігу діагностують при зниженні відносно до контролю вмісту норадреналіну і адреналіну без змін до контролю вмісту дофаміну на тлі зниження екскреції ВМК та знаходженні вмісту ГВК в межах фізіологічної норми.

Технічний ефект корисної моделі, а саме підвищення точності діагностики клінічного перебігу псоріазу шляхом додаткової оцінки кінцевих продуктів інактивування катехоламінів - ВМК і ГВК, обумовлений одночасним визначенням у добовій сечі рівня катехоламінів та їх метаболітів - ВМК і ГВК, що дозволяє адекватно оцінити стан САС і призначити більш ефективне лікування.

Спосіб виконують наступним чином: у добовій сечі визначають рівень дофаміну, норадреналіну і адреналіну і, додатково, визначають рівень їх метаболітів - ВМК і ГМК. При цьому псоріаз з легким і середнім ступенем тяжкості клінічного перебігу діагностують при підвищенні відносно до контролю вмісту дофаміну, норадреналіну і адреналіну на тлі підвищення вмісту ВМК та екскреції ГВК в межах фізіологічної норми. Псоріаз з тяжким ступенем клінічного перебігу діагностують при зниженні відносно до контролю вмісту норадреналіну і адреналіну без змін до контролю вмісту дофаміну на тлі зниження екскреції ВМК та знаходженні вмісту ГВК в межах фізіологічної норми.

Ефективність способу доведена клінічними дослідженнями.

Було обстежено 97 хворих на псоріаз різного ступеня тяжкості у віковому діапазоні 30-50 років, вік яких був вибраний з метою достовірності та однорідності результатів дослідження. Всі хворі на псоріаз були розподілені на 3 групи згідно зі ступенем тяжкості клінічного перебігу за класифікацією тяжкості псоріазу Psoriasis Area Severity Index - PASI. I групу склали 35 хворих з легким ступенем перебігу псоріазу, II групу - 32 хворих з середнім ступенем перебігу псоріазу та III групу - 30 хворих на псоріаз з тяжким перебігом. Контрольна група складалася з 30 відносно здорових людей.

Збір та зберігання сечі для визначення дофаміну (ДА), норадреналіну (НА), адреналіну (А) проводили в умовах, що забезпечують мінімальне їх руйнування - у присутності консервантів 6

н HCl та 10 н H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Рівень добової екскреції катехоламінів (КА) оцінювали методом колонкової хроматографії на окису алюмінію. КА елюювали 0,25 н розчином оцтової кислоти. Виділені катехоламіни піддавали окисленню фериціанідом калію при різних значеннях рН, після чого визначали їх концентрації за допомогою спектрофлуориметричного методу. Інтенсивність флуоресценції вимірювали на спектрофлуориметрі MPF-4A фірми «Хітачі» (Японія). Проби з рН 4,2 та рН 6,2, що містять А, НА реєстрували при 436/550 нм. У цих умовах при рН 4,2 флуоресцує адреналін, при рН 6,2 - А та НА. Проби з рН 6,2, що містять А, НА, й проби солянокислого елюату, окисленого при рН 6,2, реєстрували при 360/550 нм.

Визначення в добовій сечі вмісту ВМК і ГВК проводили методом тонкошарової хроматографії на силікагелі з попередньою екстракцією етилацетатом [Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник : В 2-х томах. - 2-е изд. /В.С. Камышников. - Минск : Интерпрес сервис, 2003. - Т. 2. - 463 с]. Локалізацію ВМК і ГВК встановлювали за стандартами при освітленні хроматограм короткохвильовим ультрафіолетовим світлом (254 нм). Ділянки силікагелю, що відповідали досліджуваным кислотам, знімали з хроматографічних пластин, переносили до пробірок, елюювали розчином карбонату натрію з наступним додаванням реактиву Фоліна. Кількісний вміст ВМК і ГВК здійснювали колориметрично при 615 нм.

Статистичний аналіз даних проводили з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне статистичне опрацювання кількісних експериментальних даних починали з перевірки припущення про відповідність розподілу отриманих вибірок закону нормального розподілу, застосовуючи критерій Шапіро-Вілکا. У разі відсутності нормального розподілу кількісні ознаки описували непараметричними характеристиками - медіаною вибірки (Me) та інтерквартильним розмахом [значеннями 25-го та 75-го процентилів]. Для порівняння незалежних вибірок застосовували ранговий критерій Манна-Вітні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали  $p < 0,05$ .

Результати свідчили, що у пацієнтів I та II груп рівень ДА статистично значуще ( $p < 0,001$ ), порівняно з контролем, підвищувався в середньому на 58 та 35 % відповідно (табл. 1). При тяжкому ступені псоріазу практично не відмічалось змін з боку екскреції із сечею ДА, порівняно з контролем ( $p = 0,212$ ), але відносно до I і II груп вміст цього КА був статистично значуще зниженим відповідно на 31 % ( $p < 0,001$ ) і 20 % ( $p = 0,027$ ). Порівняння рівня ДА у групі пацієнтів з легким ступенем тяжкості псоріатичного процесу з рівнем у групі з середнім ступенем тяжкості статистично значущих відмінностей не виявило ( $p = 0,055$ ). Що стосується екскреції НА, то залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу псоріазу визначалася різноспрямована динаміка змін. У I групі спостерігалася виразна тенденція до підвищення його рівня в сечі на 165 % ( $p < 0,001$ ) відносно до контролю. Для II групи характерна така сама динаміка змін, але менш виразна: збільшення екскреції на 88 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з контролем на тлі зниження на 29 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з I групою. У випадку псоріазу з тяжким ступенем клінічного перебігу, навпаки, виявлялося статистично значуще ( $p = 0,008$ ), порівняно з контролем, зниження екскреції із сечею НА на 37 %. Достовірно значуще ( $p < 0,001$ ) знижений рівень цього показника залишався й при порівнянні з I і II групами (на 76 і 66 % відповідно).

Таблиця 1

Вміст катехоламінів у добовій сечі хворих на псоріаз залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу (нмоль/добу, Ме [25%; 75%] або  $M \pm s$ )

Показник	Група хворих			Контроль (n=30)
	I (n=35)	II (n=32)	III (n=30)	
Дофамін	2845 $\pm$ 769,2 *p<0,001	2443 $\pm$ 825,8 *p=0,001 **p=0,055	1958 [1415; 2717] *p=0,212 **p<0,001 #p=0,027	1803 [1064; 2330]
Норадреналін	713,7 $\pm$ 189,7 *p<0,001	504,35[297,95; 610,3] *p<0,001 **p<0,001	169 [146,4; 45,4] *p=0,008 **p<0,001 #p<0,001	268,9 [195,3; 330,4]
Адреналін	88,4 [49,5; 128,2] *p<0,001	50,9 [33,45; 66,05] *p<0,001 **p<0,001	11,25 [10,6; 17,1] *p<0,001 **p<0,001 #p<0,001	22,15 [17,5; 37,1]

Примітка: \* - порівняно з контролем; \*\* - порівняно з I групою хворих; # - порівняно з II групою хворих

5

У I групі хворих спостерігалось статистично значуще (p=0,004), відносно до контролю, підвищення на 24 % рівня екскреції ВМК; для II групи пацієнтів воно було більш виразним й становило в середньому 44 % (p<0,001) (табл. 2). Порівняння вмісту цього показника при легкому ступені тяжкості псоріазу з вмістом при середньому ступені перебігу псоріазу статистично значущих відмінностей не виявило (p=0,145). У III групі хворих,

10

навпаки, визначалась тенденція до незначного (лише на 22 %), порівняно з контролем, зниження вмісту в сечі ВМК, яке у загальній статистичній картині було недостовірним (p=0,149). Слід відзначити, що рівень цього показника залишався статистично значуще зменшеним на 37 та 46 % порівняно з I та II групами відповідно. Підвищення екскреції ВМК при псоріазі з легким та середнім ступенем тяжкості вказує на посилення обмінних процесів, збільшення використання КА. З іншого боку, метаболіт А та НА, ВМК, депонується у закінченнях симпатичних нервових волокон, є показником стресорного впливу патологічного процесу. Зниження екскреції ВМК при псоріазі з тяжким ступенем клінічного перебігу свідчить, у свою чергу, про зниження обміну А і НА.

15

20

Таблиця 2

Вміст ванілілмигдальної та гомованілінової кислот у добовій сечі хворих на псоріаз залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу (мг/добу, Ме [25%; 75%] або  $M \pm s$ )

Показник	Група хворих			Контроль (n=30)
	I(n=35)	II (n=32)	III (n=30)	
Ванілілмигдальна кислота	5,9 [3,8; 8] *p=0,004	6,85[4,75; 8,3] *p<0,001 **p=0,145	3,7 [2,7; 5,1] *p=0,149 **p<0,001 #p<0,001	4,75[2,7; 5,6]
Гомованілінова кислота	4,8 [3; 6,6] *p=0,09	5,55[4,15; 7,95] *p=0,714 **p=0,072	7 [3,9; 8,8] *p=0,122 **p=0,006 #p=0,3	5,95 [4; 7,7]

Примітка: \* - порівняно з контролем; \*\* - порівняно з I групою хворих; # - порівняно з II групою хворих

25

Що стосується кінцевого продукту метаболізму ДА - ГВК, то для всіх груп його вміст у сечі знаходився у межах фізіологічної норми; статистично значущих відмінностей відносно до контролю не виявлено.

5

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики клінічного перебігу псоріазу, що включає визначення в біологічній рідині рівня катехоламінів, який **відрізняється** тим, що рівень дофаміну, норадреналіну і адреналіну визначають у добовій сечі і, додатково, визначають рівень їх метаболітів - ванілілмигдальної кислоти (ВМК) і гомованілінової кислоти (ГВК), при цьому псоріаз з легким і середнім ступенем тяжкості клінічного перебігу діагностують при підвищенні відносно до контролю вмісту дофаміну, норадреналіну і адреналіну на тлі підвищення вмісту ВМК та екскреції ГВК в межах фізіологічної норми, псоріаз з тяжким ступенем клінічного перебігу діагностують при зниженні відносно до контролю вмісту норадреналіну і адреналіну без змін до контролю вмісту дофаміну на тлі зниження екскреції ВМК та знаходженні вмісту ГВК в межах фізіологічної норми.

10

15

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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