



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79987** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61B 10/00**  
**G01N 33/68** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 12887</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Коваленко Олександр Миколайович (UA),</b> <b>Чикалова Ірина Григорівна (UA),</b> <b>Муравйова Ірина Миколаївна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>13.11.2012</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>13.05.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ</b> <b>НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ</b> <b>МЕДИЦИНИ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ</b> <b>МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",</b> вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>13.05.2013, Бюл.№ 9</b>	

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ КЛІНІЧНИХ ВАРІАНТІВ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ОПРОМІНЕНИХ ОСІБ**

**(57) Реферат:**

Спосіб діагностики клінічних варіантів перебігу цукрового діабету 2 типу у опромінених осіб шляхом визначення у сироватці крові хворих концентрації С-пептиду та проінсуліну.

**UA 79987 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до радіобіології та ендокринології, і може бути використана для діагностики клінічних варіантів перебігу цукрового діабету (ЦД) в осіб, які зазнали дії іонізуючого випромінювання (ІВ).

Незважаючи на те, що після аварії на Чорнобильській АЕС вже минуло чверть століття, багато проблем, обумовлених її медичними наслідками, не тільки не втратили своєї значимості, але, навпаки, стали ще більш актуальними. Суттєве місце у збільшенні захворюваності населення, яке зазнало впливу факторів аварії, займають ендокринні порушення. Зокрема, серед учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) і евакуйованих із зони відчуження у післяаварійні роки зареєстрована підвищена частота захворювань на ЦД порівняно із загальною популяцією [1, 2].

ІВ навіть в малих дозах (10-30 сГр) впливає на клітинні структури та біохімічні процеси, викликає порушення рецепторної взаємодії гормонів, сприяючи формуванню тканинної резистентності до них. Виходячи з цього, можна припустити, що іонізуюча радіація могла бути провокуючим фактором в розвитку ЦД 2 типу у осіб, які були задіяні на ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, евакуйовані із міста Прип'ять і 30-кілометрової зони відчуження або мешкають на радіаційно забруднених територіях [3, 4].

Специфічним обов'язковим проявом захворювання є порушення вуглеводного обміну, що обумовлено наявністю відносного дефіциту інсуліну, який виникає внаслідок пошкодження механізмів перетворення проінсуліну в інсулін, передачі інсулінового сигналу до клітин-мішеней, а також підвищення швидкості катаболізму інсуліну, тобто одночасно існує два основних дефекти: інсулінорезистентність і відносна інсулінова недостатність [5-7].

"Золотим стандартом" у визначенні чутливості до інсуліну є еуглікемічний гіперінсуліновий клемп-тест, який був запропонований R. Andres и R.A. DeFronzo [8, 9]. Згідно з цією методикою пацієнту одночасно з інфузією інсуліну проводять інфузію глюкози для підтримання стабільного рівня глікемії. При зниженні рівня глюкози нижче базального швидкість інфузії глюкози підвищують і, навпаки, - при підвищенні рівня глюкози швидкість інфузії знижують. Загальна кількість глюкози, введена у певний час (індекс М), і є показником впливу інсуліну на метаболізм глюкози.

Альтернативою для визначення інсулінорезистентності є спрощена модель клемп-тесту - "мінімальна модель" аналізу частіше взятих зразків крові під час внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози (FS IVGTT) [10]. За допомогою комп'ютерної обробки даних вираховується індекс чутливості до інсуліну. Результати, отримані за допомогою цього методу, повністю корелюють з даними, одержаними за методом клемпа в осіб без ЦД, проте його чутливість знижується у хворих на ЦД. Хоч ці методи вважаються найбільш точними, вони є трудомісткими та важкими у виконанні, потребують багато часу і частих досліджень зразків крові. Загалом вони є непридатними для широкого використання у клінічній практиці.

Найбільш простим щодо виявлення інсулінорезистентності є спосіб визначення концентрації інсуліну у плазмі венозної крові натще, який найточніше характеризує інсулінорезистентність в осіб з нормоглікемією, але його прогностичне значення дещо менше в осіб із порушенням тесту толерантності до вуглеводів та хворих на ЦД, так як існуючі на теперішній час методи імунохімічного визначення інсуліну не дозволяють отримати повну картину дефекту у секреції цього гормону. При проведенні радіоімунологічного аналізу інсуліну можуть бути отримані некоректні результати за рахунок присутності у пробі фракції проінсуліну, що може досягати 50 % і більше [11-13].

Як прототип був вибраний спосіб, заснований на визначенні концентрації С-пептиду (Патент на винахід № 2004032225 України МПК G01 N33/68). Цей спосіб дозволяє найбільш точно встановити наявність гіперінсулінемії, що є критерієм інсулінорезистентності [14]. Це пов'язано з тим, що С-пептид не екстрагується із плазми крові печінкою, має лінійну кінетику і досить точно відображає секрецію інсуліну підшлунковою залозою. Проте поряд з незаперечними перевагами цей тест має суттєві недоліки. Насамперед визначення концентрації С-пептиду - опосередкований метод, котрий свідчить про наявність або відсутність у хворого підвищеної продукції інсуліну, але при цьому не враховується концентрація проінсуліну, що не дозволяє достовірно оцінити саме функціональну активність β-клітин підшлункової залози.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб визначення варіантів перебігу ЦД в залежності від переважаючої інсулінорезистентності і відносної інсулінової недостатності або з переважаючим дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю, або без неї. Поставлену задачу вирішують тим, що визначають концентрацію проінсуліну та С-пептиду у сироватці крові хворих на ЦД 2, і від їх співвідношення визначається варіант перебігу захворювання.

Теоретичним підґрунтям корисної моделі є те, що проінсулін є неактивним прогормоном, котрий звільнюється із  $\beta$ -клітин підшлункової залози і має дуже низьку біологічну активність, практично не впливає на рівень глікемії, але відображає високу потребу організму в інсуліні. Із прогормону в еквімолярних концентраціях утворюються активний інсулін і С-пептид. Загалом, визначення рівнів прогормону, самого гормону і його деривату характеризує процеси синтезу і

деградації активного інсуліну, що має важливе значення для оцінки порушень вуглеводного метаболізму і встановлення ролі в цих порушеннях впливу іонізуючої радіації на  $\beta$ -клітини підшлункової залози.

Вперше пропонується діагностика клінічних варіантів перебігу ЦД у опромінених осіб за допомогою визначення концентрації проінсуліну та С-пептиду у сироватці крові. Такий підхід є відмінним від вище охарактеризованих найближчих аналогів (прототипів). Цей спосіб дозволяє проводити динамічні спостереження на різних стадіях розвитку патологічного процесу, прогнозувати тяжкість перебігу захворювання, своєчасно застосовувати відповідні лікувальні та реабілітаційні заходи.

Запропонований спосіб здійснюють таким чином. В осіб, які хворі на ЦД 2 типу та зазнали дії радіаційного чинника, натщесерце, у венозній крові визначаються концентрації С-пептиду та проінсуліну. У залежності від отриманих даних виділяються наступні варіанти перебігу ЦД 2 типу: з переважаючою інсулінорезистентністю на тлі гіперінсулінемії (варіант 1), з переважаючою інсулінорезистентністю на тлі нормоінсулінемії (варіант 2) та з переважаючою інсулінонедостатністю (варіант 3). Варіант 1 характеризувався комбінацією підвищених концентрацій проінсуліну та С-пептиду, варіант 2 - підвищеною концентрацією проінсуліну та нормальною концентрацією С-пептиду, варіант 3 - зниженою концентрацією проінсуліну та нормальною або зниженою концентрацією С-пептиду.

До дослідження, що проводилось на базі відділення радіаційної ендокринології ДУ "Національного наукового центра радіаційної медицини НАМН України", залучено 69 осіб, хворих на ЦД. Рівень глікемії натще у них в середньому дорівнював  $9,8 \pm 1,5$  ммоль/л, рівень гліколізованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ) перевищував 7,5 % ( $8,1 \pm 1,6$  %). Вік пацієнтів становив від 48 до 69 років, тривалість захворювання - від 1 до 25 років. Обстежені представлені УЛНА на ЧАЕС, які отримали дози опромінення у межах 0,25-0,9 Гр. (група I), мешканцями радіаційно забруднених територій з накопиченими (сумарними) поглинутими дозами за поаварійні роки 8,3 мГр (група II), групою порівняння, до якої увійшли мешканці м. Києва (група III). Вік обстежених, рівні глікемії натще, базальні концентрації гліколізованого гемоглобіну в групах достовірно не відрізнялись.

Всім хворим були визначені концентрації проінсуліну, С-пептиду та їх співвідношення (див. таблицю). У залежності від концентрації проінсуліну та С-пептиду серед всіх хворих, які були залучені до дослідження, діагностовано вищенаведені варіанти перебігу захворювання.

Встановлено, що серед УЛНА частіше зустрічався варіант 2 (78,9 %), у мешканців радіаційно забруднених територій і жителів м. Києва переважав варіант 1 (66,7 % та 81,3 %, відповідно), (див. графік).

Таким чином, серед УЛНА на ЧАЕС, порівняно з мешканцями контамінованих територій та особами, котрі не зазнали дії радіаційного чинника, переважав такий варіант ЦД, що характеризується зниженою секрецією С-пептиду, порушенням конверсії проінсуліну в інсулін. Клінічно цей варіант захворювання характеризується відсутністю ожиріння II-III ступеня, суттєвим збільшенням постпрандіальної глікемії, наявністю вираженої дисліпідемії, необхідністю застосування інсулінотерапії у вигляді моно- або комбінованого лікування для досягнення компенсації діабету.

Таблиця 1

Показники, що характеризують стан вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу в залежності від варіантів перебігу захворювання ( $M \pm \sigma$ )

Показник	Варіанти			$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
	1 n=29	2 n=34	3 n=6			
глікемія натще, ммоль/л	10,4±2,1	10,5±2,5	10,9±2,9	>0,05	>0,05	>0,05
постпрандіальна глікемія, ммоль/л	12,2±3,1	11,4±3,2	11,8±2,3	>0,05	>0,05	>0,05
Hb A <sub>1c</sub> , %	7,5±1,2	8,0±1,1	7,6±0,8	>0,05	>0,05	>0,05
С-пептид, пмоль/л	1043,0±518,2	501,0±304,8	317,5±108,5	<0,05	<0,05	>0,05
проінсулін, пмоль/л	30,7±5,0	51,5±8,8	12,8±1,5	<0,05	<0,05	<0,05
проінсулін/пептид, %	3,7±2,0	17,41±16,1	2,57±1,58	<0,05	>0,05	<0,05

#### Приклади

Приклад 1. Хворий Д., 50 років, № історії хвороби 299, мешканець III зони радіаційного контролю. Встановлений діагноз: Цукровий діабет 2 тип, середнього ступеня тяжкості. Ожиріння 2 ст. Діабетична полінейропатія нижніх кінцівок. Діабетична ангіоретинопатія. Гіпертонічна хвороба 2 ступеня. ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, СН 0 ст. ІМТ=38,2 кг/м<sup>2</sup>. HbA<sub>1c</sub> - 7,9 %, глікемія натще 11,3 ммоль/л, тригліцериди - 5,1 ммоль/л, холестерин - 6,8 ммоль/л, проінсулін - 34,2 пмоль/л, С-пептид - 1128,0 пмоль/л, відношення проінсуліну до С-пептиду - 3,0 %. Діагностовано варіант 1 ЦД 2 типу. Призначене лікування: препарати метформіну.

Приклад 2. Хворий Г., 54 роки, № історії хвороби 768. Учасник ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986 року. Встановлений діагноз: Цукровий діабет 2 тип, середнього ступеня тяжкості. Діабетична ангіоретинопатія. Ожиріння 1 ст. ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба 2 ст. СН1 ст. ІМТ=31,5 кг/м<sup>2</sup>. HbA<sub>1c</sub> - 8,5 %, глікемія натще 10,5 ммоль/л, тригліцериди - 1,4 ммоль/л, холестерин - 7,0 ммоль/л, проінсулін - 43,1 пмоль/л, С-пептид - 329,4 пмоль/л, відношення проінсуліну до С-пептиду - 13,1 %. Діагностовано варіант 2 ЦД 2 типу. Призначене лікування: комбінована терапія інсуліном та препаратами метформіну.

Приклад 3. Хворий В., 56 років, № історії хвороби 3649, учасник ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986 року. Встановлений діагноз: Цукровий діабет 2 тип, середнього ступеня тяжкості. Діабетична ангіоретинопатія. Гіпертонічна хвороба 2 ступеня. ІМТ=23,8 кг/м<sup>2</sup>. HbA<sub>1c</sub> - 8,2 %, глікемія натще 11,8 ммоль/л, тригліцериди - 1,1 ммоль/л, холестерин - 5,2 ммоль/л, проінсулін - 14,8 моль/л. С-пептид - 298,9 пмоль/л, відношення проінсуліну до С-пептиду - 4,7 %. Діагностовано варіант 3 ЦД 2 типу. Призначене лікування: комбінована терапія інсуліном та препаратами сульфонілсечовини.

Отже, порушення процесів синтезу і деградації інсуліну внаслідок впливу ІВ на β-клітини острівців Лангерганса призводить до розвитку стану інсулінорезистентності, на тлі якого виникають гормональні, біохімічні і клінічні зміни, що складають основу трьох варіантів перебігу ЦД 2 типу.

Спосіб, що заявляється, дозволяє визначити варіанти перебігу ЦД в залежності від переважаючого чинника - інсулінорезистентності і/або відносної інсулінової недостатності, запропонувати оптимальний патогенетичний спосіб лікування захворювання. Він може бути використаний у всіх медичних та наукових закладах при лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

#### Джерела інформації:

1. Петунина Н.А. Новое в профилактике сахарного диабета типа 2 [Текст] // Consilium medicum.-2007. - Т.1, № 3. - С. 10-13.

2. Цукровий діабет 2-го типу: шляхи профілактики, запобігання розвитку [Текст] / Н.О. Кравчун, О.В. Козаков, І.П. Романова [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.- 20011. - № 2 (35). - С. 3-9.

3. Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность [Текст] / Зуева Н.А., Коваленко А.Н., Ефимов А.С. [и др.]. - К.: Здоровья, -2004.-200 с.

4. Коваленко О.М., Камінський О.В., Талько В.В. Порушення механізмів гормональної регуляції маси тіла в осіб з її надлишком або ожирінням, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС [Текст] // Журн. АМН України.-2008. - № 2 (14). - С. 366-372.

5 5. Cerutti F., Sacchetti C., Bessone A. Insulin secretion and hepatic insulin clearance as determinants of hyperinsulinaemia in normotolerant grossly obese adolescents [Text] // Acta Paediatr.-2006. - Vol.87, № 10. - P. 1045-1050.

6. Insulin resistance. Second Edition [Text] / D.E. Moller. - Wiley and Sons, West Sussex.-2003.- 424 p.

10 7. Дослідження білкових чинників, що зв'язують інсулін у сироватці крові людей, хворих на цукровий діабет [Текст] / С.В. Мельниченко [та ін.] // Ендокринологія.-2009. - Том 14, № 2. – С. 233-246.

8. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration [Text]/ R.Andres [et.al.] // Automaton in analytical chemistry. Ed.LT. Skeggs. New York: Mediad 1966; 486-491.

15 9. DeFronzo R.A., Tobin J., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance [Text]. // J Physiol.-1979. - V. 237. - P. E214-E223.

10. Bergman RN, Prager R, Volund A, et al. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. [Text] J Clin Invest.-1987-V.79(3). - P. 790-800.

20 11. Dose-response characteristics of human proinsulin and insulin in non-insulin-dependent diabetic humans [Text] / S. Davis [et al.] // Am. J. Physiol.-1992. - V. 263. - Pt. 1. - P. E28-35.

12. Дедов И.И., Никонова Т.В., Пекарева Е.В. Функциональная активность  $\beta$ -клеток и периферическая инсулинорезистентность у пациентов с различными вариантами дебюта сахарного диабета [Текст] // Сахарный диабет.-2012. - № 3. - С. 24-26.

25 13. Sergio Muntoni<sup>a</sup>, Sandro Muntoni<sup>a,b</sup> Insulin Resistance: Pathophysiology and Rationale for Treatment [Text] // Nutrition&Metabolism.-2011. - Vol. 58/ - P. 25-36.

14. Спосіб діагностики гіперінсулінемії у хворих на метаболічний синдром шляхом визначення рівня С-пептиду крові. Патент на винахід № 2004032225 України МПК G01N 33/68. Автори Гиріна О.М., Гирін В.В., Карлова О.О. // Заявл. 26.03.2004 р.; опубл. 15.10.2004 р.: Промислова власність. Офіційний бюлетень № 10. - С. 5.168.

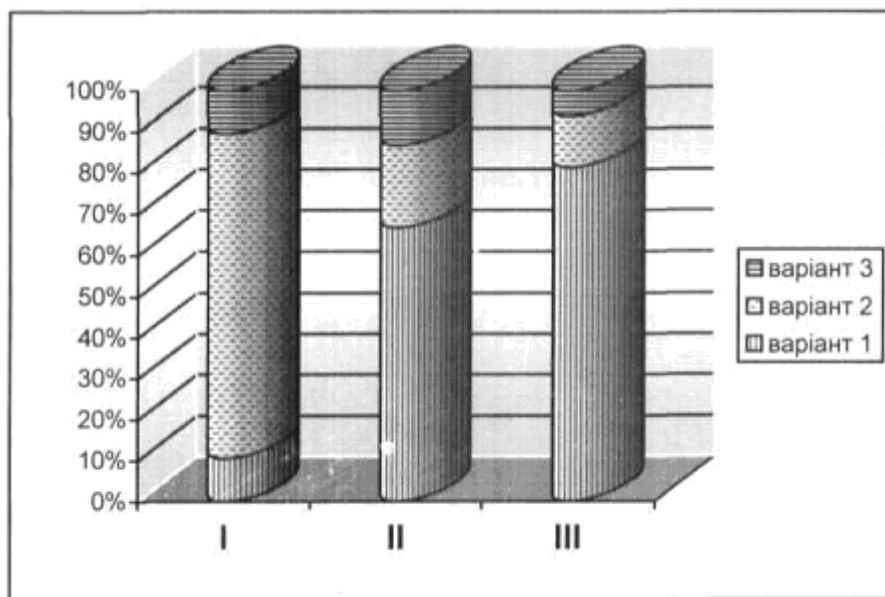
30

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб діагностики клінічних варіантів перебігу цукрового діабету 2 типу у опромінених осіб, що включає визначення концентрації С-пептиду у сироватці крові опромінених осіб, хворих на цукровий діабет 2 типу, який **відрізняється** тим, що у цих хворих додатково визначають проінсулін.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що у залежності від концентрації у сироватці крові проінсуліну і С-пептиду діагностують клінічні варіанти перебігу цукрового діабету 2 типу: варіант 1 характеризується комбінацією підвищених концентрацій проінсуліну та С-пептиду, варіант 2 - підвищеною концентрацією проінсуліну та нормальною концентрацією С-пептиду, варіант 3 - зниженою концентрацією проінсуліну та нормальною або зниженою концентрацією С-пептиду.

40



---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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