

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ № 114780

**СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У
ХВОРИХ НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ ЗА НАЯВНОСТІ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 27.03.2017.

В.о. Голови Державної служби
інтелектуальної власності України

А.А.Малиш



(19) UA

(51) МПК
A61K 36/704 (2006.01)

(21) Номер заявки: **u 2016 05773**
(22) Дата подання заявки: **30.05.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **27.03.2017**
(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **27.03.2017, Бюл. № 6**

(72) Винахідники:
Чекаліна Наталія Ігорівна, UA,
Казаков Юрій Михайлович, UA,
Кайдашев Ігор Петрович, UA,
Мамонтова Тетяна Василівна, UA,
Весніна Людмила Едуардівна, UA,
Микитюк Марина Володимирівна, UA,
Баранова Алла Федорівна, UA

(73) Власник:
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ",
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ ЗА НАЯВНОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на аутоімунний тиреоїдит за наявності атеросклеротичного ураження судин, що включає застосування препарату групи статинів, який відрізняється тим, що додатково використовують ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців.

(11) 114780

AU (11)

ПТМ (18)
УДК 620.001.001.001.001.001

1. Державна служба інтелектуальної власності України
2. Державна служба інтелектуальної власності України
3. Державна служба інтелектуальної власності України
4. Державна служба інтелектуальної власності України
5. Державна служба інтелектуальної власності України
6. Державна служба інтелектуальної власності України
7. Державна служба інтелектуальної власності України
8. Державна служба інтелектуальної власності України
9. Державна служба інтелектуальної власності України
10. Державна служба інтелектуальної власності України

11. Державна служба інтелектуальної власності України
12. Державна служба інтелектуальної власності України
13. Державна служба інтелектуальної власності України
14. Державна служба інтелектуальної власності України
15. Державна служба інтелектуальної власності України
16. Державна служба інтелектуальної власності України
17. Державна служба інтелектуальної власності України
18. Державна служба інтелектуальної власності України
19. Державна служба інтелектуальної власності України
20. Державна служба інтелектуальної власності України

Пронумеровано, прошито металевими люверсами та скріплено печаткою
2 арк.
27.03.2017

Уповноважена особа



(підпис)



УКРАЇНА

(19) UA (11) 114780 (13) U
(51) МПК
A61K 36/704 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 05773**
(22) Дата подання заявки: **30.05.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **27.03.2017**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **27.03.2017, Бюл.№ 6**

(72) Винахідник(и):
**Чекаліна Наталія Ігорівна (UA),
Казаков Юрій Михайлович (UA),
Кайдашев Ігор Петрович (UA),
Мамонтова Тетяна Василівна (UA),
Весніна Людмила Едуардівна (UA),
Микитюк Марина Володимирівна (UA),
Баранова Алла Федорівна (UA)**
(73) Власник(и):
**ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ
ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНЬСЬКА
МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА
АКАДЕМІЯ",
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)**

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ ЗА НАЯВНОСТІ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН

(57) Реферат:

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на аутоімунний тиреоїдит за наявності атеросклеротичного ураження судин включає застосування препарату групи статинів. Додатково використовують ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців.

UA 114780 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії – ендокринології та кардіології, та може також бути використана при лікуванні різних хвороб, у патогенезі яких має місце ендотеліальна дисфункція.

5 Патологія ендокринної системи, за даними ВООЗ, займає третє місце у світі після серцево-судинних та онкологічних захворювань за поширеністю та причинами смертності населення. В Україні серед ендокринної патології перше місце за поширеністю на сьогодні посідає патологія щитоподібної залози (ЩЗ) (44 %). У західних регіонах, яким притаманний дефіцит йоду, цей показник сягає 70 %. За останні 10 років кількість випадків захворювань ЩЗ в Україні збільшилася з 489 тис. до 1 млн. 657 тис. [Чотирнадцяті Данилевські читання [Текст].
10 Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 2-3 березня 2015 р.: збірник /ред. Ю.І. Караченцев [та ін.]. - Харків, 2015. - 190 с.].

15 Превалюють у структурі захворювань ЩЗ вузловий колоїдний зоб, злоякісні новоутворення та аутоімунний тиреоїдит (АІТ), який складає 20-30 % тиреоїдної патології в Україні. Поширеність тиреоїдиту в Україні за останні 10 років зросла на 68 %, а в перерахунку на 100 тис. населення – на 82 % [Кравченко В.І. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні /Кравченко В.І., Постол С.В. //Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2011. - 3 (35). - С. 26-31].

20 Перше місце серед причин смертності та інвалідизації населення займають серцево-судинні захворювання (ССЗ). Список 10 провідних причин смертності у світі вже багато років очолює ішемічна хвороба серця (ІХС). В Україні в структурі смертності від серцево-судинних захворювань, що складають 67,3 %, головне місце займає ІХС (68,8 %) [Коваленко В.М. Стрес і хвороби системи кровообігу: [посібник] /В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // - К.: ДУ "ННЦ "Інститут кардіології імені акад. М.Д.Стражеска", 2015. - 354 с.].

25 Поширеність зазначеної патології, частота сполучення серцево-судинних та ендокринних захворювань, що обтяжують перебіг одне одного, або є патогенетичною основою для розвитку сполучених патологічних станів, зумовлює актуальність пошуку нових ефективних засобів профілактики та лікування за умов коморбідності. Основна частина пацієнтів, що звертаються за медичною допомогою, або перебувають під диспансерним наглядом, характеризується наявністю одночасно декількох захворювань. Коморбідність характеризується труднощами у
30 діагностиці і лікуванні, "маскуванням" хворобливих станів, обтяжливим перебігом та негативним прогнозом. У більшості рандомізованих клінічних досліджень коморбідність є критерієм виключення. Тож, недостатній науково-практичний досвід лікувальних заходів за умов коморбідності зумовлює відповідні проблеми у клінічній практиці, і є перспективним об'єктом
35 вивчення.

Так, майже усі ендокринні захворювання залучають у патологічний процес серцево-судинну систему. Особливо несприятливим є сполучення ССЗ з цукровим діабетом. Є, також, значущим наростання питомої ваги клінічного та субклінічного гіпотиреозу у суспільстві. Відомо, що гіпотиреоз призводить до порушення метаболізму різних тканин з наступним розвитком у них дегенеративно-дистрофічних змін [Аутоиммунный тиреоидит Хасимото как фактор риска метаболического синдрома /Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, Ю.И. Кононова [и др.] //Мед. акад. ж. - 2012. - Спец. Вып. - С. 44-47].

45 Найчастішою причиною гіпотиреозу є АІТ (70-80 % випадків), оскільки хронічне аутоімунне запалення призводить до апоптозу тиреоїдних клітин з наступним фіброзом та втратою функціональної активності ЩЗ. Частота клінічно виражених форм АІТ складає 1 %. Субклінічний тиреоїдит та циркулюючі антитіла знаходять у 10-15 % практично здорових осіб, що перебувають у стані еутиреозу [Weetman A. Chronic autoimmune thyroiditis /A. Weetman //The Thyroid a Fundamental and Clinical Text; eds L.E. Braverman & R.D. Utiger. - New York: Lippincot Williams, 2005. - P. 703]. Проте, АІТ є хронічним невпинно прогресуючим захворюванням, і потребує активних лікувальних заходів.

50 Аутоімунний процес, зазвичай, супроводжується підвищенням вільно-радикального окислення (ВРО), що створює умови для підтримки хронічного системного запалення (ХСЗ). ХСЗ є патогенетичною основою атеросклерозу (АС), беручи участь у перекисному окисненні ліпідів, активації клітин, ураженні клітинних мембран, формуванні ендотеліальної дисфункції (ЕД) [Саприн А.Н. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов /А.Н. Саприн, Е.В. Калинина //Успехи биологии и химии. - 1999. - Т. 39. - С. 289-326]. Саме ЕД на сьогодні розцінюється як основний патогенетичний чинник формування атеросклеротичного ураження судин, яке є морфологічною основою ІХС.

60 В Україні не розроблена патогенетична терапія АІТ, перевага віддається корекції гіпотиреозу, що розвивається, та симптоматичним засобам [Хворостинка В.М. Клінічна

ендокринологія /В.М. Хворостинка. - К.: Медицина, 2009. - 544 а]. В той же час, невтішна ситуація з захворюваністю на ІХС, доводить недосконалість лікувальних схем, попри досить потужний арсенал лікувальних засобів. Часте сполучення гіпотиреозу (як наслідку АІТ) з ІХС у популяції, наявність спільного визначного патогенетичного механізму розвитку та прогресування цих захворювань – ХСЗ, вимагає пошуку ефективних лікувальних засобів, які б діяли на спільні ланки патогенезу в умовах коморбідності.

ЕД, що формується в умовах ХСЗ, є найбільш раннім етапом атерогенезу, в той же час, відіграє провідну роль у прогресуванні судинних змін, у формуванні атероматозної бляшки, її дестабілізації, розвитку атеротромбозу. Порушення вазомоторних, гемостатичних, адгезійних, ангіогенних властивостей ендотелію (ЕТ) виникає в результаті пошкодження клітинних мембран вільними радикалами, окислювально модифікованими ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ), імунними комплексами, моноцитами-макрофагами, цитокінами (ЦК), що призводить до активації ендотеліоцитів (ЕЦ) та апоптозу [Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия /Н.Н. Петрищев, Л.В. Васина, Т.Д. Власов //Клинич. лаб. консиліум. - 2007. - № 18. - С. 31-36]. ЕТ володіє потужною паракриною функцією, опосередковує і реалізує прозапальні реакції, утворюючи порочне коло формування судинного ушкодження [Lin P.J. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases /P.J. Lin P.J., C.H. Chang //Changgen Yi Xue Za Zhi. - 1994. - Vol. 17, № 3. - P. 198-210]. Тому, корекція ЕД є запорукою ефективності профілактичних та лікувальних заходів як в умовах АІТ, так і при АС.

Корекція ЕД невід'ємно пов'язана з модифікацією способу життя (відмова від паління і зловживання алкоголем, оптимізації харчування й ваги, фізична активність, контроль за рівнем артеріального тиску). Але, за умов ураження судин, необхідне медикаментозне лікування [Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії /за ред. проф. Ю.М. Мостового]. - Київ: Центр ДЗК, 2014. - 680 с; Місюра К.В. Комплексний метод лікування хворих на аутоімунний тиреоїдит за наявності гіпотиреозу та супутньої ішемічної хвороби серця: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.14 "Ендокринологія" /Місюра К.В. - Харків, 2006. - 20 с.].

До засобів з доведеною ендотеліопротекторною активністю належать антиоксиданти, поліненасичені жирні кислоти, фолієва кислота, L-аргінін, опосередковано – селен. Атеропротекторні ефекти біологічно активних природних речовин гальмують процеси окислення ліпопротеїнів, впливають на експресію генів, що зумовлюють відновлення порушених функцій ЕТ [Залесский В.Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: монография /В.Н. Занесений, Н.В. Великая, С.Т. Омельчук. - Винница: Нова Книга, 2014. - 736 с.].

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту також покращують функцію ЕТ шляхом зниження вазоконстрикції, перешкоджаючи утворення ангіотензину II, та зниженню ВРО. Також відбувається вплив на утворення NO [Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress /J.R. Sowers //N. Engl. J. Med. - 2002. - Vol. 346, № 25. - P. 1999-2001]. Проте, обґрунтуванням їхнього призначення є, переважно, підвищений рівень артеріального тиску.

Забезпечують ендотеліопротекцію антагоністи кальцію та β-блокатори III покоління (небіволол), регулюючи експресію eNOS та зменшуючи вираженість системного запалення. Але немає даних про патогенетичну доцільність застосування цих засобів при АІТ.

Є дані про ефективність азитроміцину щодо ендотеліальної дисфункції в експерименті [Применение макролидного антибиотика азитромицина для коррекции эндотелиальной дисфункции в эксперименте /Б.С. Черноморцева, М.В. Покровский, Т.В. Покровская [и др.] //Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - № 4, (109). - С. 155]. Проте, такий підхід потребує клінічного підтвердження та вагомого обґрунтування, та не є придатним для корекції ЕД при АІТ.

Існує спосіб корекції ЕД у хворих на ІХС в післяінфарктний період, що полягає у застосування на тлі базисної терапії на протязі 30 днів щоденно 0,3 мг фолієвої кислоти, 5 мг піридоксину, 100 мг аскорбінової кислоти, 40 мг а-токоферолу та 0,1 мг селенометіоніну двічі на день [Патент ВУ 14474 С1]. Вітаміни-антиоксиданти протистоять інактивації NG-синтази, знижують вільнорадикальне окислення, що гальмує наслідки системного запалення [Duvall W.L. Endothelial dysfunction and antioxidants /W.L. Duvall //Mt. Sinai J. Med. - 2005. - Vol. 72, № 2. - P. 71-80]. Доведена ефективність препаратів, що містять селен при АІТ [Применение Цефаселя при лечении хронического аутоиммунного тиреоидита [Электронный ресурс] /А.С. Прилуцкий, В.П. Касярум, О.А. Прилуцкая [и др.] //Международ. эндокр. журн. - 2011. - № 4 (36). - Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/18480>. Але подібна комбінація речовин не досліджена щодо ЕД при АІТ.

Пропонується спосіб корекції ЕД при ІХС, який полягає у додаванні у вигляді розчину у питній воді коензиму Q10, рослинних екстрактів на протязі 60 днів [Патент KZ 24221]. Недоліком способу є складнощі у стандартизації компонентів впливу та, відповідно, й відтворюваності способу.

5 Існує спосіб корекції ЕД, що полягає у призначенні біологічно активної добавки "Тимарін" в дозі 5 мл 2 рази на день до їжі курсом 21 день у сполученні з дотриманням дієти, дозованими фізичними навантаженнями та припинення паління. Спосіб забезпечує корекцію ЕД, а також покращення міжклітинного матриксу за рахунок збільшення рівня оксиду азоту та зниження рівня матриксних металопротеїназ [Патент RU № 2 359 686]. БАД "Тимарін" являє собою етанольний екстракт Морського їжака, діючою субстанцією якого є ехінохром А, і додатково 10 "Тимарін" містить аскорбінову кислоту. Крім ехінохрому А в екстракті визначені фосфоліпіди, вільні амінокислоти і пептиди, вуглеводи, селен, макро- і мікроелементи. Недоліком запропонованого способу є відсутність верифікації дози діючої речовини та чіткої хімічної ідентифікації усіх компонентів БАД.

15 Також, запропоновано експериментальні моделі способів корекції ЕД з застосуванням лозартану або індапаміду у сполученні з L-аргініном в умовах індукції дефіциту оксиду азоту [Патенти RU № 2306930; RU № 2306929], але немає достатнього обґрунтування застосування цих способів при АІТ.

20 Серед фармакологічних засобів корекції ЕД при АС найбільш доведена ефективність статинів, що досягається за рахунок гіполіпідемічній дії та численним плейотропним ефектам [Reduction of stroke events with pravastatin: The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project /Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F. [et al.] //Circulation. - 2001. - Vol. 103, № 3. - P. 387-392]. Статини підвищують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), інгібують проліферацію гладеньком'язових клітин в інтимі артерій, активують супероксиддисмутазу, сприяють зниженню експресії молекул адгезії, утворення прозапальних цитокінів (ЦК), створюють умови для регенерації ЕТ, підвищуючи кількість циркулюючих стовбурових прогеніторних ендотеліальних клітин [Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза /Е.Н. Воробьёва, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова [и др.] //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т. 5, № 6. - С. 129-136].

30 Існує спосіб корекції ЕД, при якому застосовують статини при одночасній нормалізації способу життя (дієта, фізична активність, відмова від паління) [Диагностика и коррекция нарушенный липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Секция атеросклероза ВНОК. Москва, 2004. Приложение к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". - 2004. - № 2. - С. 3-35].

35 Недоліком способу є відсутність даних щодо ефективності статинів в умовах АІТ. Найбільш близьким до способу, що пропонується, є спосіб лікування аутоімунного тиреоїдиту за допомогою препарату групи статинів протягом 3 місяців [Патент RU № 2410089]. Спосіб забезпечує збереження функціонального потенціалу щитоподібної залози.

40 Недоліком запропонованого способу є те, що прийом статинів може супроводжуватися побічними реакціями у вигляді болів у животі, метеоризму, дисфункції кишечника, підвищення печінкових ферментів, тощо [Сорокин Е.В. Статины, эндотелий и сердечно-сосудистый риск /Е.В. Сорокин, Ю.А. Карпов //Рус. мед. журн. 2001. - Т.9, № 9. - С. 352-353].

45 В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити існуючий спосіб лікування АІТ за наявності атеросклеротичного ураження судин та знизити ризик побічної дії, компенсуючи можливу необхідність нарощування дози статинів комбінованою терапією.

Корисна модель дозволяє розширити арсенал способів корекції ЕД при АІТ у сполученні з атеросклеротичним ураженням судин та потенціювати плейотропні ендотеліопротекторні ефекти статинів як базисного засобу лікування АС в умовах коморбідності.

50 Поставлена задача вирішується тим, що включає застосування препарату групи статинів. Додатково застосовують біологічно активну речовину ресвератрол (Евелор, "Medochemie Ltd", Кіпр) у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців.

55 Ресвератрол є природною речовиною – фітоалексином з відомою хімічною формулою (3,4,5-тригідрокси-транс-стільбен), можливістю хімічного синтезу, що дозволяє чітко верифікувати його вміст у лікарській формі та стандартизувати лікувальний підхід при його використанні.

Спосіб виконують наступним чином. Хворим на АІТ за наявності атеросклеротичного ураження судин, на тлі прийому препарату групи статинів, призначають додатково ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців per os.

60 Ресвератрол блокує ВРО, регулює активність ферментів циклооксигенази та ліпоксигенази, гальмує патогенну дію факторів транскрипції, таких як NF-κB (nuclear factor kappa B), які беруть

участь у процесі запалення, має ендотеліопротекторну дію за рахунок активації ферменту eNOS [Imamura G. Pharmacologic preconditioning with resveratrol: An insight with iNOS knockout mice /G. Imamura, A.A. Bertelli, A. Bertelliet //Am. J. Physiol. - 2002. - Vol. 282. - P. 1996-2003; Артюшкова Е.Б. Влияние антиоксидантов рQ510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертонией //Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2007. - Т. 143. - № 6. - С. 619-622; Vernon W. Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1 /W. Vernon, Ph.D. Dolinsky, Y.M. Anita //Circulation. - 2009. - V. 119, № 12. - P. 1643-1652].

10 При використанні заявленого способу досягається покращення функції ET у термін 2 місяці від початку терапії.

Для досягнення заявленого результату здійснено наступний об'єм заходів. Проведено обстеження 73 особи, серед яких сформовано групу порівняння (20 осіб) та 2 групи дослідження (53 особи). Відбір хворих здійснювався за наявністю ознак атеросклеротичного ураження судин шляхом визначення потовщення комплексу "інтима-медіа" (КІМ) загальних сонних артерій 0,9 мм і більше (з урахуванням віку) або, додатково, з наявністю атеросклеротичних бляшок (АБ), та доведеної за допомогою тесту з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрія) ІХС (стенокардія напруги стабільна, І-П ФК). Таким чином відібрано 33 пацієнти обох статей (23 жінки та 20 чоловіків) віком від 48 до 72 років, що склали групу дослідження 1. Одночасно здійснювався відбір хворих за попередніми критеріями та, додатково, за наявністю затверджених маркерів АІТ: клінічні дані (скарги, пальпаторне дослідження ЩЗ), дані ультразвукового дослідження ЩЗ, підвищення антитіл до тиреопероксидази > 250 МО/мл, та, за умов клінічного та субклінічного гіпотиреозу, підвищення рівня тиреотропного гормону у сироватці крові. Критеріями виключення з дослідження були наявність супутньої патології (цукровий діабет та інші ендокринні захворювання, захворювання сполучної тканини, артеріальна гіпертензія II стадії та вище, хронічні захворювання внутрішніх органів в маніфестній стадії, тощо). Також, не були включені до дослідження хворі на АГТ у стадії тиреотоксикозу, оскільки патогенетично зумовлена трансформація перебігу АІТ у подальшому передбачає формування прогресуючої гіпофункції ЩЗ за рахунок апоптозу тиреоцитів та розвитку фіброзних змін ЩЗ в умовах аутоімунного запалення. Саме цей період захворювання робить найбільший внесок у формування запальних та дегенеративно-дистрофічних змін в організмі, у тому числі – розвиток та прогресування АС, що зумовлює необхідність розробки лікувальних заходів саме для корекції гіпофункції ЩЗ, що формується. За такими критеріями сформовано групу дослідження 2 з 20 осіб (16 жінок та 4 чоловіки) віком 48-61 рік. За даними лабораторних аналізів, 4 хворих мали гіпотиреоз, 5 - субклінічний гіпотиреоз, решта - еутиреоїдний варіант перебігу АГТ. Напередодні запланованого лікування ресвератролом, було досягнуто еутиреоїдний стан у зазначених хворих шляхом призначення відповідних доз L-тироксину (25-75 мкг на добу).

40 Здійснення заявленого способу відбувалося наступним чином. Усім залученим до дослідження проведено попереднє лабораторне дослідження: визначено вміст циркулюючих ендотеліальних мікрочастинок (ЦЕМ) CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові шляхом проточної цитофлоуметрії (маркер пошкодження ET) [Патент UA № 58648]. Для оцінки ХСЗ визначали концентрацію фактору некрозу пухлини (TNF α) в сироватці крові шляхом імуноферментного аналізу. Також, оцінювали вміст загального ХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ фотометричним методом.

45 Після попереднього обстеження усім хворим призначено стандартну терапію, спрямовану на корекцію патогенетичних чинників АС, що узгоджується з лікувальними схемами при ІХС: поряд з рекомендаціями щодо способу життя (дієтотерапія, дозовані фізичні навантаження, відмова від паління), була призначена медикаментозна терапія: бета-блокатори, аспірин, статини. Хворим групи дослідження 1 (ІХС) та групи дослідження 2 (АІТ у сполученні з ІХС) додатково призначено ресвератрол в дозі 100 мг на добу per os у один прийом після сніданку. Результати терапії оцінювали через 2 місяці шляхом проведення повторного обстеження у вищезазначеному обсязі. Під час проведення лікування ускладнень, алергічних реакцій, індивідуальної непереносимості лікувальних засобів у пацієнтів усіх груп дослідження не виявлено.

55 Результати дослідження наведені у таблицях 1 та 2.

Визначення ЦЕМ за поверхневими антигенними маркерами апоптозу та активації ендотеліоцитів є сучасним високочутливим методом верифікації ЕД [Effect of periodic alterations in shear on vascular macromolecular uptake /M.H. Friedman, J.M. Henderson, J.A. Aukerman [et al.] //Biorheology. - 2000. - Vol. 37, № 4. - P. 265-277].

60

Таблиця 1

Вміст циркулюючих ендотеліальних мікрочасток CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові.

№ п/п	Група дослідження	Показник	Перед лікуванням, x 10 ⁷ /л	Після лікування, x 10 ⁷ /л	P	Метод статистичного аналізу
1	Група порівняння. ІХС Стандартна терапія	Me S _{Me} Q	1,73 ±0,23 (0,97-4,00)	1,85 ±0,19 (0,94-3,56)	>0,05 >0,05	Wilcoxon 0,570 Steel Test 0,547
2	Група дослідження 1. ІХС Приєм ресвератролу	Me S _{Me} Q	1,93 ±0,20 (1,25-4,55)	1,40 ±0,13 (1,09-2,59)	<0,05 <0,05	Wilcoxon 0,044 Steel Test 0,038
3	Група дослідження 2. ІХС+АІТ. Приєм ресвератролу	Me S _{Me} Q	2,62 ±0,39 (1,50-6,10)	1,27 ±0,13 (0,84-2,56)	<0,05 <0,05	Wilcoxon 0,033 Steel Test 0,035

Підвищення ЦЕК, визначене за різними специфічними маркерами, відповідає ЕД при різних патологічних станах [Куценко Н.Л. Определение содержания циркулирующих CD32⁺CD40⁺ - микрочастиц - модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток /Н.Л. Куценко, Л.Г. Савченко, Э.И. Кайдашева [и др.] //Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - № 7. - С. 20-23; Endothelial microparticles in diseases /G.N. Chironi, C.M. Boulanger, A. Simon [et al.] //Cell. Tissue Res. - 2009. - Vol. 335, № 1. - P. 143-151].

За даними таблиці 1, незважаючи на дані літературних джерел про ендотеліопротекторну дію статинів, через 2 місяці стандартної терапії у хворих на ІХС вміст ЦЕМ у периферичній крові не змінився. Не виявлено, також, вірогідних відмінностей у вмісті TNFα у крові, попри твердження про вплив статинів на системне запалення (p>0,05).

Таблиця 2

Концентрація TNFα у сироватці крові.

№ п/п	Група дослідження	Перед лікуванням, X ±σ ±s _x	Після лікування, X ±σ ±s _x	t-Тест для парних порівнянь, P
1	Група порівняння. ІХС. Стандартне лікування	8,53 ±3,24 ±1,079	8,34 ±2,17 ±0,723	>0,05
1	Група дослідження 1. ІХС. Приєм ресвератролу	9,69 ±1,86 ±0,535	7,28 ±2,33 ±0,672	<0,05
3	Група дослідження 2. ІХС+АІТ. Приєм ресвератролу	10,54 ±2,42 ±0,671	7,94 ±3,49 ±0,950	<0,01

Статини підвищують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), інгібують проліферацію гладеньком'язових клітин в інтимі артерій, активують супероксиддисмутазу, сприяють зниженню експресії молекул адгезії, утворення прозапальних ЦК, підвищують кількість ендотеліальних прогеніторних клітин, сприяючи регенерації ЕТ [Роль дисфункції ендотеліа в патогенезі атеросклероза /Е.Н. Вороб'єва, Г.И. Шумахер, И.В. Осипова [и др.] //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - Т.5, № 6. - С. 129-136]. Можливо, для досягнення ендотеліопротекторного та протизапального ефекту статинів необхідний більш тривалий період лікування, а також, застосування максимальних доз, що переносяться хворими, відповідно до сучасних рекомендацій. Проте, такий підхід, незважаючи на покращення прогнозу для хворих на ІХС, призводить до збільшення відсотку виникнення побічних ефектів від прийому статинів.

У групі дослідження 1 (IXC) вірогідно знизився вміст ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ ($p < 0,05$) у периферичній крові (табл. 1) та зменшилася концентрація TNF α ($p < 0,05$) (табл. 2).

У хворих групи дослідження 2 (АІТ у сполученні з ІХС) перед призначенням лікування вміст ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові був вірогідно вищим за показники хворих групи порівняння $2,62 (1,50-6,10) \times 10^7/\text{л}$ проти $1,73 (0,97-4,00) \times 10^7/\text{л}$ ($H, p = 0,046$) (табл. 1). Це свідчить про високий рівень ЕД при хронічному аутоімунному запаленні. Проте, застосування ресвератролу виявило виражений коригуючий вплив на ЕД: вміст ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ у периферичній крові дорівнював $1,27 (0,84-2,56) \times 10^7/\text{л}$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

При попередній оцінці концентрації TNF α виявлено, що значення цього показника було вірогідно більшим за умов сполучення ІХС та АІТ, ніж у хворих на ІХС (Kruskal-Wallis H) ($p < 0,046$). У хворих на АІТ та ІХС (група дослідження 2) застосування ресвератролу зумовило вірогідне зниження концентрації TNF α ($p < 0,01$) (табл. 2).

За даними аналізу ліпідного спектру крові, у групі, що отримувала базисну терапію, вірогідно знизився рівень ХС ($4,7 \pm 0,59$ проти $5,4 \pm 1,10$ ммоль/л) та рівень ХС ЛПНЩ ($2,38 \pm 0,44$ проти $3,25 \pm 0,82$ ммоль/л), що є основним патогенетичним напрямком дії статинів. У групі дослідження 2 (АІТ у сполученні з ІХС) також знизився рівень ХС ($4,5 \pm 0,75$ проти $5,4 \pm 0,90$ ммоль/л) та рівень ХС ЛПНЩ ($2,28 \pm 0,44$ проти $3,27 \pm 0,76$ ммоль/л), значення показників відповідали таким у хворих, які отримували базисну терапію.

Ідентичні результати отримані й у групі дослідження 1 (IXC) вірогідно знизився рівень ХС ($4,7 \pm 0,72$ ммоль/л проти $6,0 \pm 1,14$) та рівень ХС ЛПНЩ ($2,54 \pm 0,65$ проти $3,60 \pm 0,82$ ммоль/л), рівень ХС ЛПВЩ не змінився. Дані вірогідно не відрізнялись від результатів базисної терапії. Рівень ХС ЛПВЩ в усіх трьох групах залишився незмінним.

Отримані дані свідчать, що, можливо, рівень ХС, його фракцій не є точкою докладання ресвератролу, а позитивний вплив на стан ЕТ здійснюється через інші відомі молекулярні механізми.

Ресвератрол регулює внутрішньоклітинні молекулярні каскади, його молекулярними мішенями є NF- κ B, сиртуїн-1, NO \cdot , eNOS, аденозинові рецептори, вільні радикали, молекули адгезії і багато інших [Залесский В.Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: монография /В.Н. Залесский, Н.В. Великая, С.Т. Омельчук. - Винница: Нова Книга, 2014. - 736 с.; Ungvari Z. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 /Z. Ungvari, Z. Bagi, A. Feher //American Journal of Physiology. - 2010. - Vol. 299, № 1. - P. 18-24].

Ресвератрол демонструє позитивний вплив на функцію ЕТ та рівень системного запалення вже через 2 місяці лікування. Ендотеліопротекторна дія ресвератролу може бути результатом зниження TNF α -залежної індукції NF- κ B сигналізації та адгезії моноцитів до ЕТ, а також прямої антиоксидантної дії за рахунок наявності гідроксильних груп та стимуляції утворення антиоксидантних ферментів [Lin P.J. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases /Lin P.J., Chang C.H. //Changcheng Yi Xue Za Zhi. -1994. - Vol. 17, №3. - P. 198-210; Кайдашев І.П. Активация NF- κ B при метаболическому синдроме [Огляд] /І.П. Кайдашев //Фізіологічний журнал. - 2012. - № 1 - С. 93-101].

Останнім часом статини почали застосовувати у комплексній терапії АІТ [Минушкина Л.О. Возможности применения симвастатина в клинической практике /Л.О. Минушкина //Фарматека. 2008. - № 20. - С. 1721]. В основі використання статинів при АІТ лежить імунокоригуюча дія. Також, в експерименті встановлено вплив статинів на морфо-функціональний стан ЩЗ, збільшення кількості функціонуючих тиреоцитів. Проте, існують дані про зменшення біодоступності статинів за умов гіпотиреозу, що є неодмінним відтермінованим наслідком АІТ, за рахунок пригнічення синтезу ферментів, які здійснюють елімінацію і біотрансформацію препарату. Зміна фармакокінетики статинів може спричинити зниження їхньої гіполіпідемічної активності та безпеки застосування [Попова Н.М. Фармакодинамика и фармакокинетика симвастатина при экспериментальном гипотиреозе: дис.... канд... мед. наук: 14.03.06 /Попова Наталья Михайловна. - Смоленск, 2012. - 129 с.].

Тож, застосування ресвератролу є патогенетично обґрунтованим як при лікуванні захворювань, морфологічним субстратом яких є АС, так і при АІТ, а також за умов коморбідності. Спільним і у цих патологічних станах є ХСЗ та ЕД, а особливістю сполучення АІТ та ІХС є потенціювання патогенних впливів, прискорення формування атеросклеротичного ушкодження судин, обтяжливий прогноз, тощо. Ресвератрол зумовлює покращання функції ЕТ у термін 2 місяці, уповільнення формування атеросклеротичного ушкодження.

Приклад 1.

Хворий С., 60 років. Діагноз: ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СНІ, без значущого порушення систолічної функції, ризик середній. Має обтяжливу спадковість за ССЗ. Лабораторні дані: рівень ХС 5,9 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ 3,71 ммоль/л, TNF α -11,2 пг/мл, ЦЕМ CD32⁺CD40⁺- 5,1 $\times 10^7$ /л. Хворому призначено стандартну терапію (бісопролол 5 мг на добу, аторвастатин 10 мг на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу, нитрати короткої дії за вимогою). Додатково призначено ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом 2 місяців.

По закінченні курсу терапії відмічалось покращення загального стану хворого, підвищення фізичної активності, настрою та працездатності. Результати лабораторних досліджень: рівень ХС 4,8 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ 2,89 ммоль/л, TNF α -9,3 пг/мл, ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ - 3,4 $\times 10^7$ /л.

Приклад 2.

Хвора Д., 49 років. Діагноз: АІТ: гіпертрофічна форма, зоб І ступеню, легка форма, еутиреоз; ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СН0, ризик середній. Лабораторні дані: загальний ХС 6,4 ммоль/л, ХС ЛПНЩ 4,15 ммоль/л, TNF α -10,2 пг/мл, ЦЕМ CD32⁺CD40⁺ - 4,2 $\times 10^7$ /л. Хворій проводилося стандартне лікування (бісопролол 5 мг на добу, аторвастатин 10 мг на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу, нитрати короткої дії за вимогою). Додатково було призначено ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом 2 місяців.

Наприкінці курсу лікування хвора відмічала покращення загального самопочуття, покращення настрою, підвищення фізичної активності. Результати лабораторних досліджень: рівень ХС 5,1 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ 3,25 ммоль/л, TNF α -5,8 пг/мл, ІДЕМ CD32⁺CD40⁺ - 1,9 $\times 10^7$ /л.

Приклад 3.

Хвора Л, 54 роки. Діагноз: АІТ: атрофічна форма, гіпоплазія ЩЗ І ступеню, субклінічний гіпотиреоз, легка форма (ТТГ - 5,12 мМО/л, Т4 вільний - 16,4 пмоль/л.); ІХС: стенокардія напруги стабільна, ІІ ФК, СН0, ризик середній. Лабораторні дані: загальний ХС 7,1 ммоль/л, ХС ЛПНЩ 4,24 ммоль/л, TNF α -13,5 пг/мл, ЦЕМ CD32⁺CD40⁺-5,6 $\times 10^7$ /л.

Хворій проводилося стандартне лікування (бісопролол 5 мг на добу, аторвастатин 10 мг на добу, ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу, нитрати короткої дії за вимогою). Додатково було призначено ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом 2 місяців.

Після закінчення курсу лікування ресвератролом, хвора відмічала покращення загального самопочуття, зменшення сонливості, млявості, апатії, підвищення настрою та фізичної активності. Результати лабораторних досліджень: рівень ХС 5,4 ммоль/л, рівень ХС ЛПНЩ 3,10 ммоль/л, TNF α -8,8 пг/мл, ЦЕМ CD32⁺CD40⁺- 1,9 $\times 10^7$ /л.

Отримані позитивні клініко-лабораторні дані свідчать про покращення функції ЕТ під впливом ресвератролу при АІТ у сполученні з ІХС. Додавання ресвератролу до базисної терапії ІХС та АІТ дозволяє вже через 2 місяці досягти ендотеліопротекторного та протизапального ефекту, забезпечує потенціювання плейотропних ефектів статинів.

Враховуючи отримані нами результати дослідження, ресвератрол у дозі 100 мг на добу курсом 2 місяці може бути запропонований для застосування у комплексній терапії АІТ за умов коморбідності з різними клінічними формами захворювань, в основі яких лежить атеросклеротичне ураження судин як ефективний ендотеліопротектор.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на аутоімунний тиреоїдит за наявності атеросклеротичного ураження судин, що включає застосування препарату групи статинів, який відрізняється тим, що додатково використовують ресвератрол у дозі 100 мг на добу протягом двох місяців.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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