



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106979** (13) **U**  
(51) МПК (2016.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61P 9/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2015 12383</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>15.12.2015</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.05.2016</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.05.2016, Бюл.№ 9</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Давидова Юлія Володимирівна (UA), Лиманська Аліса Юріївна (UA), Шевчук Євген Віталійович (UA), Гармаш Олена Олексіївна (UA), Слободський Володимир Анатолійович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050 (UA)</b></p>
---	---

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ВАГІТНІСТЮ У ЖІНОК З СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

**(57) Реферат:**

Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції, асоційованої з вагітністю у жінок з серцево-судинною патологією, що включає базову терапію. Додатково визначається вплив екзогенного L-аргініну на рівні циркулюючих прогеніторних клітин і застосовується в терапії вагітних препарат L-аргінін (Тівортін), який призначається по 100 мл один раз на добу внутрішньовенно крапельно впродовж 7 днів, надалі по 5 мл перорально на добу, впродовж 14 днів.

**UA 106979 U**



Корисна модель, належить до галузі медицини, зокрема акушерства, і може бути використана у медичній практиці для корекції ендотеліальної дисфункції, асоційованої з вагітністю у жінок з серцево-судинною патологією.

5 Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є характерною ознакою серцево-судинної недостатності (ССН) незалежно від її етіології, виступаючи одним із елементів системної вазоконстрикції та підвищеного ризику тромбоутворення при цьому синдромі.

Регенерація ушкодженого ендотелію здійснюється як шляхом міграції і проліферації найближчих ендотеліальних клітин, так і циркулюючих ендотеліальних прогеніторів. Циркулюючі ендотеліальні прогеніторні клітини-ЕРС становлять інтерес як діагностичний і прогностичний біомаркер серцево-судинних захворювань. Знижений рівень циркулюючих ЕРС корелює з підвищеним ризиком виникнення та прогресування даної патології.

10 Відомий спосіб (1) лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію з використанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприлу, каптоприлу, периндоприлу та ін.), які поліпшують пружноеластичні властивості судин. Однак, існуючий спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію дає значний відсоток побічних ефектів і ускладнень, що можна пояснити тим, що вони недостатньо враховують функціональні можливості ендотелію, тромбоцитів та системи гемостазу, гематологічні показники у динаміці у хворих на артеріальну гіпертензію на етапі прогресування хвороби.

20 Також, відомий спосіб (2) лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію, який передбачає призначення високоселективного  $\beta$ -блокатора метопрололу в комбінації з препаратом, який впливає на серцево-судинну систему, впродовж 30 діб, Включення до схеми лікування антиоксиданту тіотриазоліну дещо знижує частоту побічних ефектів завдяки підвищенню синтезу оксиду азоту (NO). Однак, і цей спосіб не вирішує проблему зниження частоти побічних ефектів, поліпшення метаболізму, мембранопротективної дії, захисту клітини від гіпоксії та оксидантного ефекту.

25 Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб (3) корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ), що включає застосування  $\beta$ -адреноблокатора небівололу в дозі 1,25 мг з подальшою титрацією.

30 Однак, недоліком корекції ЕД у хворих на гострий ІМ небівололом є ризик виникнення побічних ефектів, що збільшується при зростанні добової дози препарату та відсутністю вазодилатуючого ефекту.

В основу запропонованого способу поставлена задача корекції ендотеліальної дисфункції, асоційованої з вагітністю у жінок з серцево-судинною патологією, в якому досліджується вплив екзогенного L-аргініну на рівні циркулюючих прогеніторів ендотеліоцитів, що приведе до підвищення рівня вазодилататорів - стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) та зниження концентрації потужного вазоконстриктора ендотеліну в сироватці крові, що в свою чергу підвищить ефективність корекції стану вагітних жінок з захворюваннями на системний вовчак, прееклампсію, гіпертонію та ускладненнями серцево-судинної системи.

40 Поставлена задача способу корекції ендотеліальної дисфункції, асоційованої з вагітністю у жінок з серцево-судинною патологією, що включає базову терапію, згідно корисної моделі, додатково визначається вплив екзогенного L-аргініну на рівні циркулюючих прогеніторних клітин і застосовується в терапії вагітних препарат L-аргінін (Тівортін), який призначається по 100 мл один раз на добу внутрішньовенно крапельно впродовж 7 днів, надалі по 5 мл перорально на добу, впродовж 14 днів.

45 Лікарський препарат Тівортін є субстратом для NO-синтетази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Цей препарат чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну активність. Тівортін продемонстрував не тільки вазопротекторну і антигіпертензивну активність, але і клінічно значущі біологічні ефекти, що стосується стимуляції репаративних процесів, антиагрегантного і імуномодельючого потенціалу, а також протизапальний, антиоксидантний і антипроліферативний потенціал.

Спосіб здійснюється наступним чином:

55 Для обстеження були відібрані 12 вагітних жінок на системний червоний вовчак (СЧВ) I-II ступеня активності, 14 вагітних з прееклампсією середнього ступеня тяжкості. Для терапії супроводу з метою впливу на ендотеліальну дисфункцію застосовувався L-аргінін. У всіх вагітних жінок визначалися циркулюючі ендотеліальні прогеніторні клітини до початку застосування L-аргініну і через місяць після лікування.

Для ідентифікації ЕРС з периферичної крові використовувався маркер гемопоетичних попередників - CD34. Контрольну групу склали вагітні з СЧВ і прееклампсією, які терапію супроводу не отримували.

5 Середній вміст ЕРС в групі вагітних з СЧВ становило 2-2,5, у групі з прееклампсією -2,9-3,3. Після проведення лікування L-аргініном рівні прогеніторів у вагітних з СЧВ збільшувалися в 1,5 рази і досягали в середньому 5,5, у жінок з прееклампсією середній показник ЕРС склав 5,9, що майже в 2 рази більше, ніж до лікування.

10 Слід звернути увагу, що в контрольних групах вагітних з тією ж патологією, які не отримували L-аргінін, рівні прогеніторів ендотеліоцитів збільшувалися статистично незначно (при СЧВ - до 3,2; при прееклампсії - до 3,9).

Показники ЕРС після лікування корелювали з поліпшенням клінічної ситуації: зниженням активності аутоімунного процесу при СЧВ, нормалізацією артеріального тиску.

15 Прогенітори ендотеліоцитів сприяють формуванню судин в дорослому організмі, а збільшення кількості ЕРС призводить до неоваскуляризації і відновлення ішемізованих тканин. Подальші дослідження з ідентифікації джерел прогеніторних клітин і розуміння механізмів мобілізації міграції та диференціювання цих клітин є основою ефективної терапевтичної стратегії.

20 Отримані результати доводять клінічну ефективність застосування L-аргініну для корекції ендотеліальної дисфункції у вагітних. Використання екзогенного L-аргініну супроводжується клінічними та лабораторними профілем безпеки у даного контингенту хворих.

Джерела інформації:

1. Пат. 22740, UA. Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на первинну артеріальну гіпертензію. Опубл. 25.10.2007, бюл. № 5.

25 2. Гомазков А.А. Эндотелий в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / Кардиология. - 2006. - № 2. - С. 50-56.

3. Пат. 40532, UA. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда. Опубл. 10.04.2009, Бюл. № 7.

#### 30 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35 Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції, асоційованої з вагітністю у жінок з серцево-судинною патологією, що включає базову терапію, який **відрізняється** тим, що додатково визначають вплив екзогенного L-аргініну на рівні циркулюючих прогеніторних клітин і застосовують в терапії вагітних препарат L-аргінін (Тівортін), який призначають по 100 мл один раз на добу внутрішньовенно крапельно впродовж 7 днів, надалі по 5 мл перорально на добу, впродовж 14 днів.

---

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