



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74575** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2012 00516**

(22) Дата подання заявки: **17.01.2012**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.11.2012**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.11.2012, Бюл.№ 21**

(72) Винахідник(и):

**Сидорчук Лариса Петрівна (UA),
Соколенко Аліна Андріївна (UA)**

(73) Власник(и):

**Сидорчук Лариса Петрівна,
вул. Гетьмана, 2, м. Чернівці, 58004 (UA),
Соколенко Аліна Андріївна,
вул. Комарова, 19/21, кв. 5, м. Чернівці,
58013 (UA)**

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ОЖИРІННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування метаболічних порушень та ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням гаплотипу шляхом встановлення дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії та поліморфізму гена Pro 12Ala PPAR- γ 2. Додатково визначають I/D поліморфізм гена ACE, плазмові рівні адипонектину та TNF- α .

UA 74575 U

Корисна модель належить до галузі клінічної медицини, а саме внутрішніх хвороб, і може бути використана з метою профілактики ожиріння і метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ).

5 Найбільш несприятливим для здоров'я є абдомінальний тип ожиріння, який поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень [F. Massira et al., 2001; СМ. Boustany et al., 2004], погіршує перебіг АГ, сприяє гіпертрофії лівого шлуночка та прискорює його ремоделювання, що розглядається експертами, як незалежний чинник підвищеного ризику раптової смерті у цих пацієнтів [ESC, ESH 2007-2010]. Тому прогнозування і вчасна профілактика ожиріння та змін метаболізму у хворих на АГ є актуальною проблемою сучасної

10 медицини.
Прототипом корисної моделі є прогнозування метаболічних порушень, у т. ч. появи абдомінального ожиріння при АГ [Степанова О.В. Поліморфізм Pro 12Ala гена PPAR γ та ожиріння як фактор ризику набряків, індукованих піоглітазоном / О.В. Степанова // Укр. терапев. журн., 2010. - № 4. - С. 12-16], при якому прогнозування ожиріння та метаболічних порушень

15 проводиться на підставі появи дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії та дослідження Pro 12Ala поліморфізму гена PPAR-g.
Недоліком прототипу є недостатня ефективність прогнозування, так як не враховується полігенність впливу на прогностичні показники появи ожиріння та інших метаболічних порушень у хворих на АГ із урахуванням активності ренінангіотензин-альдостеронової системи (РААС), а також не враховуються ранні маркери про- і протизапальної активності адипоцитів і дисметаболічних змін.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб прогнозування розвитку метаболічних порушень та ожиріння у хворих на АГ з урахуванням поліморфізму генів, при

25 якому досягається підвищення прогностичної цінності на основі об'єктивних даних наявності "несприятливого" індивідуального гаплотипу поліморфізму генів-кандидатів АГ, які впливають на активність РААС, у тому числі опосередковано через порушення жирового і карбогідратного метаболізмів, зумовлених зниженням активності рецепторів активації проліферації пероксисом типу у в печінці.
Поставлена задача вирішується тим, що у запропонованому способі прогнозування

30 метаболічних порушень і ожиріння при АГ проводиться шляхом встановлення дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, Pro 12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2, в якому додатково визначається I/D поліморфізм гена ACE, асоційованого з прямою активністю РААС, їх поєднаний гаплотип та рівні адипокіну - адипонектину, цитокіну - TNF- α , причому носіїв "несприятливих" гаплотипів D-алеля гена ACE та ProPro-генотипу гена PPAR- γ 2 відносять до

35 груп із високою прогностичною цінністю позитивного результату появи ожиріння, порушення ліпідного та вуглеводного обміну.
Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналогу є прогнозування виникнення ожиріння та метаболічних змін при артеріальній гіпертензії шляхом виявлення дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії і Pro 12Ala поліморфізму гена PPAR- γ 2.

40 Корисна модель відрізняється від найближчого аналога тим, що:
Прогнозування появи ожиріння та метаболічних при АГ проводиться з урахуванням індивідуального I/D поліморфізму гена ангіотензин-перетворювального ферменту (ACE), плазмових рівнів адипонектину та фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α).
Технічний результат, який досягається при здійсненні корисної моделі, полягає у тому, що

45 застосування запропонованої корисної моделі дозволить прогнозувати розвиток метаболічних порушень та ожиріння у хворих на АГ з урахуванням індивідуального гаплотипу, що дозволить вчасно проводити профілактику цих порушень та фармакогенетично детерміновано корегувати лікування.

Порівняльна характеристика ознак винаходу та прототипу

Ознака	Спосіб-прототип (Поліморфізм Pro 12A1a гена PPAR γ та ожиріння як фактор ризику набряків, індукованих піоглітазоном)	Розроблений спосіб (Прогнозування метаболічних порушень та ожиріння типу у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням поліморфізму генів)
Доклінічна (рання) ефективність прогнозування	Відсутня	93,5 %
Чутливість методу за наявності клінічних ознак	60-88 %	93,8 %
Специфічність методу за наявності клінічних ознак	76-85,0 %	98,0 %
Дослідження Pro 12A1a поліморфізму гена PPAR- γ 2	Наявне	Наявне
Дослідження I/D поліморфізму гена ACE	Відсутнє	Наявне
Дослідження ліпідів крові, глюкози крові натще, імунореактивного інсуліну	Наявне	Наявне
Дослідження плазмових рівнів адипонектину та TNF-a	Відсутнє	Наявне

Клінічний приклад:

Хворий І. 1948 року народження, амбулаторна карта № 354, звернувся в КМУ МП № 19.02.2009 р. для проведення планового обстеження. Хворіє впродовж 25 років на підвищений артеріальний тиск, протягом останніх 12 років виявляють епізодичне зростання глюкози крові. Об'єктивно при огляді: підвищеного живлення, зріст 182 см, маса 109 кг, обхват талії 102 см, індекс маси тіла - 32,9 кг/м², артеріальний тиск 195/120 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 92 уд/хв., ліва межа серця на 1,5 см назовні від лівої середньоключичної лінії, цукор крові нормальний - 6,0 ммоль/л, загальний холестерол сироватки 7,2 ммоль/л, креатинін сироватки 85 мкмоль/л, імунореактивний інсулін натще в межах норми та дещо підвищений після навантаження глюкозою (19,4 мккод/мл і 28,1 мккод/мл, відповідно), сліди цукру та білку в сечі. ЕхоКГ, ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка. Було підтверджено діагноз: Гіпертонічна хвороба III стадії. Цукровий діабет II типу (компенсований). Абдомінально-конституційне ожиріння I ступеня. Проведено планове обстеження та додатково визначили поліморфізм генів ACE (I/D) та PPAR- γ 2 (Pro 12A1a), а також плазмовий вміст адипонектину і TNF-a. Після визначення генетичного дефекту шляхом полімеразної ланцюгової реакції, встановили, що даний хворий є гомозиготним носієм Pro-алеля (Pro12Pro) гена PPAR- γ 2 та DD-генотипу гена ACE, низькі рівні адипонектину - 7,04 мкг/мл, TNF-a-102 пг/мл. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що ожиріння та цукровий діабет II типу у хворого на фоні артеріальної гіпертензії буде перебігати агресивно, із більшими показниками артеріального тиску, змінами гемодинаміки та ускладненнями. Хворому І. (гомозиготний за Pro алелем батько) було призначено лікування з урахуванням чутливості його індивідуального генотипу. Доклінічне визначення комбінації поліморфізмів 2-х аналізованих генів, адипонектину та TNF-a дає можливість спрогнозувати появу ожиріння та інших метаболічних порушень (цукрового діабету, метаболічного синдрому, тощо) з ймовірністю близько 93 %. Відповідно, було рекомендовано проведення подібного дослідження його дітям (2 дочки: 26 та 31 років), у котрих виявили епізодичне підняття артеріального тиску до рівня "м'яка гіпертензія" (135-150/90-95 мм рт.ст.), підвищену масу тіла без інших проявів метаболічних порушень. Діагноз у одної - нейроциркуляторна дистонія за гіпертензивним типом, іншої - гіпертонічна хвороба I стадії. Після визначення їх індивідуальних генотипів за даним геном, були дані рекомендації з модифікації способу життя, спрямовані на зменшення маси тіла, та проведено превентивне лікування метаболічних порушень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5 Спосіб прогнозування метаболічних порушень та ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням гаплотипу шляхом встановлення дисліпідемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії та поліморфізму гена Pro 12Ala PPAR- γ 2, який **відрізняється** тим, що додатково визначається I/D поліморфізм гена ACE, плазмові рівні адипонектину та TNF- α .

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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