



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66623 (13) U
(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ

1

2

(21) u201107784

(22) 20.06.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) ПІСКУН ІЛОНА ІВАНІВНА, ІСТОШИН ВАЛЕ-
РІЙ МИХАЙЛОВИЧ, КОСТЮК ГРИГОРІЙ ЯКОВИЧ(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА

(57) Спосіб профілактики гіпофункції щитоподібної залози при експериментальному атеросклерозі, що включає введення щурам гена апоЕ по 50 мкг ДНК на тварину внутрішньом'язово один раз в перший день досліджу.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема до фармакології і морфології, стосується застосування лікарських засобів для профілактики зниження функціональної активності щитоподібної залози, яка відбувається при атеросклерозі в експерименті.

Поширеність хвороб щитоподібної залози стає в їх в один ряд із такими захворюваннями, як цукровий діабет і хвороби серцево-судинної системи. Явний гіпотиреозидизм, що супроводжується гіперхолестеринемією та гіпертензією, виявився пов'язаним із серцево-судинними захворюваннями (Hak A.E. Subclinical Hypothyroidism Is an Independent Risk Factor for Atherosclerosis and Myocardial Infarction in Elderly Women: The Rotterdam Study./ A. Elizabeth Hak, Huibert A.P. Pols, Theo J. Visser et al. // Ann Intern Med.-2000.- № 132. - P. 270-278). Субклінічний гіпотиреозидизм або аутоімунний тиреоїдит являються факторами ризику кардіоваскулярних захворювань. На сьогоднішній день існує велика кількість відомих нових лікарських препаратів, які здатні ефективно знижувати рівень атерогенних ліпопротеїнів у крові, однак поширеність серцево-судинної захворюваності і пов'язаного з цим зниження функції щитоподібної залози серед населення в високо розвинутих країнах залишається достатньо великою, але виявляється, що «класичні» ліки та хірургічне лікування не підходять усім пацієнтам, так само, як і для усіх типів серцево-судинних захворювань. Недоліком відомого способу лікування є те, що корекція численних порушень при атеросклерозі являється тільки симптоматичною терапією. Симптоматичною являється і гіполіпідемічна терапія. Всі клінічні і експериментальні спроби профілактики і лікування атеросклерозу основані на використанні засобів, які знижують рівень холестерину і

атерогенних ліпопротеїнів в крові, що дає ефект тільки на час використання препарату (Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / О.І.Мітченко, М.І.Луцай // Методичні рекомендації. Київ.-2007. - С. 2-55.). Крім того біля 40 % пацієнтів протягом року припиняють лікування статинами із-за побічних ефектів (порушення функції печінки, міопатія та ін.). Потенційно більш ефективні підходи до лікування базуються на генно-терапевтичних методах (Новикова С.В. Генная терапия атеросклероза. / С.В.Новикова, Е.К. Топорова // Medix AXTFAGING.-2009. - №1 (07). - С 16-18.). Переваги генної терапії полягають у тому, що генна терапія при дисліпідемії сфокусована на ліпопротеїнових рецепторах, аполіпопротеїнах і ензимах в шляху ліпопротеїнового метаболізму. Інфаркт, гіпертензія, дисліпідемія та атеросклероз мають вважатися мішенями для генної терапії. Генна терапія новітня стратегія в лікуванні кардіоваскулярних захворювань, багатьох периферійних захворювань артерій, ішемічної хвороби серця (Quarck R. Gene Therapy Approaches for Cardiovascular Diseases. / Rozenn Quarck, Paul Holvoet // Current Gene Therapy.-2004. - № 4. - P. 207-223. ; Залесский В.Н. Новые молекулярно - терапевтические подходы (генный перенос, антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и др.) в лечении атеросклероза / В.Н.Залесский, Т.И. Гавриленко// Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриенто-профилактика и терапия. Киев ЗАО «Віпол».-2008. - С. 110-111.).

Ендогенний ген аполіпопротеїн Е (апоЕ) експресується в більшому ступеню в печінці і в меншому ступеню - в м'язах і головному мозку. АпоЕ - генне переміщення може покращувати гіперліпідемічний профіль і мати переважні ефекти на

(19) UA (11) 66623 (13) U

уражені ділянки судин, попереджуючи або викликаючи регрес атеросклерозу (Athanasopoulos T. Intramuscular injection of a plasmid vector expressing human apolipoproteins E limits progression of xanthoma and aortic atheroma in apoE-deficient mice. / Takis Athanasopoulos, James S. Owen, David G. Hassall et al. // Human Molecular Genetics.-2000. -Vol. 9.-№17.-P. 2545-2551).

В основу корисної моделі поставлено завдання шляхом введення гену апоЕ, як лікарського засобу, підвищити ефективність та безпечність фармакотерапії структурних і функціональних змін зниженої активності щитоподібної залози при експериментальному атеросклерозі.

Вказане завдання досягається способом, що передбачає введення гену апоЕ за новим призначенням. Щурам внутрішньом'язево вводять ген апоЕ, як лікарський засіб для профілактики гіпофункції щитоподібної залози при експериментальному атеросклерозі, по 50 мкг ДНК на тварину один раз в перший день досліді.

Спосіб здійснюється наступним чином. Експерименти проведено на білих лабораторних щурах-самцях з вихідною масою тіла 150-200 грамів. Тварини утримувались на стандартному раціоні в умовах науково-експериментальної клініки ВНМУ ім. М.І.Пирогова. Всі тварини були розділені на три групи: перша група - інтактні щури; щурам другої і третьої груп створювали модель атеросклерозу протягом 30 діб за класичною методикою Анічкова. Тваринам третьої групи з профілактичною метою вводили ген апоЕ по 50мкг ДНК на тварину внутрішньом'язево один раз в перший день досліді. Як вектор використовували ліпосоми DOTAP Methosulfate salt (Product Code: D 11630,4ml 121, 60, C₄₃H₈₃NO₈S FW 7774,2 фірми «SIGMA»). Включення гену в ліпосоми відбувалось безпосередньо перед введенням з розрахунку 1мкг ДНК апоЕ на 5мкг DOT AP.

Ефективність лікування оцінювали за допомогою біохімічних, макро- і мікрморфометричних, морфологічних, електронномікроскопічних досліджень. Статистичну обробку цифрових даних проводили за допомогою загальноприйнятих методів статистичного аналізу на комп'ютері SAMSUNG Sync Master 931c з використанням стандартних пакетів програми MS Excel 97.

В результаті проведених дослідів було встановлено, що при експериментальному атеросклерозі без корекції в щитоподібній залозі щурів виникають явища гіпофункції, які підтверджуються даними всіх використаних методів дослідження. В групі щурів, яким профілактично вводили ген апоЕ, явища гіпофункції явно зменшуються, що проявляється наступними ознаками: рівень вільного трийодтиронину збільшується в 1,1 рази, концентрація тиреотропного гормону в сироватці крові зменшується в 2,3 рази, зменшується площа фолікулів, збільшується висота тироцитів, відбувається розрідження колоїду фолікулів та поява в ньому множинних дрібних крайових резорбційних вакуолей, порівняно з щурами з експериментальним атеросклерозом. Також відмічений позитивний вплив на субмікроскопічний стан щитоподібної залози тварин при профілактичному введенні гену апоЕ. Тироцити в складі більшості фолікулів мають прямокутну форму. Ядра тироцитів округло-овальної форми, їх каріолема на більшості поверхні без змін. У цитоплазмі встановлена помірна кількість органел. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розташовані у базальній частині цитоплазми тироцитів, вони місцями розширені, на їх мембранах наявні рибосоми. В складі комплексу Гольджі є цистерни, вакуолі і пухирці. Наявні різні за розмірами мітохондрії з помірно осміофільним матриксом і чіткими кристами. У цитоплазматичних ділянках ендотеліоцитів кровоносних капілярів чітко визначаються фенестри, а на люменальній поверхні клітин наявні поодинокі мікрроворсинки. Така структурна організація гемокапілярів свідчить про нормальний перебіг транскapілярних обмінних процесів.

Таким чином, проведене дослідження показало, що профілактичне введення гену апоЕ має позитивний вплив на структуру і функцію щитоподібної залози при експериментальному атеросклерозі. Запропонований спосіб нормалізує знижену активність щитоподібної залози в умовах приведеної моделі, що проявляється наступними перевагами: попереджує ультраструктурні зміни в тироцитах; викликає захисний вплив на судинну систему та розвиток гормональних розладів щитоподібної залози.