



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007125205/14, 03.07.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.07.2007

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2009

(45) Опубликовано: 27.06.2009 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ГАЛЕНКО А.С. и др. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции, **ФАРМиндекс-Практик**, вып. 10, 2006, с.2-10, найдено 13.05.2008 из Интернет на: www.pharmindex.ru/practice/10_cardio1.html. RU 2245711 C2, 10.02.2005. US 2005147675, 07.07.2005. Экспертное заключение НИИ питания РАМН №72/Э-5439/6-05 от (см. прод.)

Адрес для переписки:

690002, Приморский край, г. Владивосток,
ГСП, пр-кт Острякова, 2, ГОУ ВПО ВГМУ
Росздрава, патентный отдел, Г.А.
Николаенко

(72) Автор(ы):

Потапов Владимир Николаевич (RU),
Лупач Наталья Михайловна (RU),
Веселкина Елена Юрьевна (RU),
Хлудеева Елена Альфредовна (RU),
Артюков Александр Алексеевич (RU),
Курика Александр Васильевич (RU),
Козловская Эмма Павловна (RU),
Рассказов Валерий Александрович (RU),
Долгих Сергей Николаевич (RU),
Лукьянов Павел Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования "Владивостокский
государственный медицинский университет
Федерального агентства по
здравоохранению и социальному развитию"
(ГОУ ВПО ВГМУ Росздрава) (RU),
Тихоокеанский институт биоорганической
химии Дальневосточного отделения
Российской академии наук (ТИБОХ ДВО
РАН) (RU)

(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к кардиологии, и может быть использовано для коррекции эндотелиальной дисфункции. Для этого на фоне диеты, дозированных физических нагрузок и прекращения курения дополнительно вводят биологически активную добавку «Тимарин» в

дозе 5 мл 2 раза в день до еды курсом 21 день. Способ обеспечивает сокращение сроков коррекции эндотелиальной дисфункции, а также улучшение функции межклеточного матрикса за счет увеличения уровня оксида азота и снижения уровня комплекса матриксная металлопротеиназа-9/тканевой ингибитор-1. 5 табл., 1 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

23.06.2005, найдено из Интернет 13.05.2008, на: <http://www.primbad.ru/ezh.shtml>. KOGA Y et al. "Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation". *Neurology*, 2006 Jun 13; 66(11): 1766-9, реферат, найдено 14.05.2008, из PubMed PMID: 16769961.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 35/56 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2007125205/14, 03.07.2007**

(24) Effective date for property rights:
03.07.2007

(43) Application published: **10.01.2009**

(45) Date of publication: **27.06.2009 Bull. 18**

Mail address:

**690002, Primorskij kraj, g. Vladivostok, GSP, pr-
kt Ostrjakova, 2, GOU VPO VGMU Roszdrava,
patentnyj otdel, G.A. Nikolaenko**

(72) Inventor(s):

**Potapov Vladimir Nikolaevich (RU),
Lupach Natal'ja Mikhajlovna (RU),
Veselkina Elena Jur'evna (RU),
Khludeeva Elena Al'fredovna (RU),
Artjukov Aleksandr Alekseevich (RU),
Kurika Aleksandr Vasil'evich (RU),
Kozlovskaja Ehmma Pavlovna (RU),
Rasskazov Valerij Aleksandrovich (RU),
Dolgikh Sergej Nikolaevich (RU),
Luk'janov Pavel Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija
"Vladivostokskij gosudarstvennyj meditsinskij
universitet Federal'nogo agentstva po
zdravookhraneniju i sotsial'nomu razvitiju" (GOU
VPO VGMU Roszdrava) (RU),
Tikhookeanskij institut bioorganicheskoj khimii
Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii
nauk (TIBOKh DVO RAN) (RU)**

(54) WAY OF CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns
medicine, namely to cardiology, and can be used for
correction of endothelial dysfunction. For this
purpose against a diet, the dosed out exercise
stresses and smoking termination, a biologically
active additive "Timarin" in a dose of 5 ml 2 times a

day to meal by a course 21 day is in addition entered.

EFFECT: reduction of terms of correction of
endothelial dysfunction, and also improvement of
function of an intercellular matrix, at the expense of
nitrogen oxide level augmentation and depression of
level of a complex matrix metalloproteinase-9/tissue
inhibidor-1.

5 tbl, 4 ex, 2 cl

RU 2 359 686 C 2

RU 2 359 686 C 2

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для коррекции эндотелиальной дисфункции у больных, страдающих различными заболеваниями и патологическими состояниями, в основе патогенеза которых лежит эндотелиальная дисфункция и нарушение функции межклеточного матрикса.

Исследования последних лет убедительно показали важную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эндотелий - высокоспециализированный и метаболически активный монослой клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов, клапаны сердца и некоторые полости организма. Эндотелиоциты реагируют на изменения в физическом, химическом и гуморальном окружении, продуцируя биологически активные вещества, определяющие функцию гладкомышечных клеток (ГМК), поддерживающие неадгезивность интимы, регулируя клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке [Агеев Ф.Т. и др. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность // Cons med. - 2001. - №3. - С.61].

С современных позиций ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая проявляется нарушением тонкого баланса между основными функциями эндотелия: вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протромботической, антиоксидантной и прооксидантной. Некоторые исследователи полагают, что ЭД инициирует развитие атеросклероза, эссенциальной гипертонии. Этому способствуют такие модифицируемые факторы риска ССЗ, как курение, гипокинезия, солевая нагрузка, различные интоксикации (в том числе алкоголем), нарушения углеводного, липидного, белкового обменов, инфекция, метеофакторы и др. Велико также влияние возраста и гормональной перестройки в период менопаузы.

В параметрах физиологической нормы в ответ на изменения эффекта «деформации сдвига эндотелия» подъема и снижения артериального давления в артериолах нивелируются благодаря тонко сбалансированному синтезу вазодилататоров и вазоконстрикторов. Вследствие этого скорость кровотока на протяжении всего сосуда остается стабильной, что улучшает метаболизм органов и тканей [Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях. По материалам XIII Европейской конференции по артериальной гипертензии // Кардиология. - 2005. - №2. - С.59-62].

Уже идентифицированы такие эндотелиальные вазодилататоры, как оксид азота (NO), простаглицлин, адреномедуллин, натрийуретический пептид С-типа, брадикинин и эндотелиальный фактор гиперполяризации. Им противостоят эффекты эндотелиальных вазоконстрикторов: эндотелины, ангиотензин II (АТ II), тромбосан А₂, эндоперекиси и супероксидный анион.

Известно, что NO способствует нормализации функционального состояния клеточной стенки, а также коагуляционного потенциала крови и микроциркуляции. Установлено, что NO принимает участие в регуляции ПОЛ: в физиологических концентрациях NO выступает как антиоксидант, который тормозит развитие радикальных окислительных реакций. Кроме того, NO регулирует активность генов, экспрессирующих соединения, способствующие адгезии моноцитов и лейкоцитов. Синтез вазоактивных медиаторов взаимосвязан с нейрогуморальной ренин-ангиотензиноподобной системой (РААС), которая также регулирует пролиферативную активность ГМК сосудов, кардиомиоцитов, фибробластов. Главными эффекторами РААС являются АТ II и альдостерон, к которым чувствительны рецепторы на мембранах клеток различных тканей, в том числе

эндотелии и ГМК. Повышенное содержание в крови и в тканях АТ II и альдостерона наряду с гиперинсулинемией через механизм синтеза факторов роста стимулирует процессы ремоделирования (патологического старения) сердечно-сосудистой системы [Паршина С.С. Современные представления о биологических эффектах оксида азота и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006. - №5. - С.88-94].

Таким образом, эндотелий и РААС с морфофункциональных позиций представляет единое целое, особенно в регуляции тонуса сосудов. Механизмы ЭД во многом связаны с изменением активности NO, уменьшением его синтеза или усилением его распада. Но, кроме того, в развитии ЭД принимают участие такие механизмы, как оксидативный стресс, нарушение равновесия в РААС, а также вещества, вырабатываемые клетками эндотелия (цитокины, эндотелин и простагландины).

В свою очередь провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1) стимулируют активацию макрофагов и секрецию матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП относятся к семейству протеолитических ферментов, расщепляющих основные компоненты внеклеточного матрикса. Главным источником продукции ММП являются активизированные макрофаги. В последнее время большое внимание уделяется роли ММП в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. Выявлена взаимосвязь между развитием дисфункции эндотелия и нарушением структуры и функциональных свойств как матрикса, так и матрикс-клеточных взаимосвязей. Нарушения состояния внеклеточного матрикса ведут к изменению структуры и функции сосудов, способствуют снижению эластичности сосудистой стенки, изменению ответа на сосудорасширяющее действие оксида азота, тем самым ускоряя прогрессирование атеросклеротического процесса. Повышенное содержание ММП приводит к разрушению коллагена интимы, в том числе коллагеновых волокон покрышки атеросклеротической бляшки, приводя к ее ослабеванию, разрыву и, как следствие, к дестабилизации ИБС.

Методы коррекции эндотелиальной дисфункции в первую очередь предусматривают назначение диеты, повышение физической активности и прекращение курения [Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции // ФАРМиндекс-Практик. - 2006. - №10. - С.2-10].

Огромное внимание в настоящее время привлечено к изучению медикаментозных методов коррекции ЭД [Коломоец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение // Военно-медицинский журнал. - 2001. - №5. - С.29-35; Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции // ФАРМиндекс-Практик. - 2006. - №10. - С.2-10].

К модуляторам дисфункции эндотелия относят высокоселективный β -адреноблокатор III поколения. Клинические исследования доказали вазодилатирующее действие препарата за счет стимуляции активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках, увеличения продукции NO, а также уменьшения системного окислительного стресса.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) улучшают эндотелиальную функцию путем уменьшения вазоконстрикторных реакций коронарных артерий на 10-20% и тормозят процессы атерогенеза. Благоприятный эффект ИАПФ связывают с увеличением уровня брадикинина, стимулирующего образование NO. Другим механизмом воздействия ИАПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования АТ II, который является индуктором

окислительного стресса.

Антиоксиданты (аскорбиовая кислота и др.) улучшают реакцию плечевой артерии на реактивную гиперемия у больных ИБС, артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, у курильщиков [Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment // Circulation. - 1991. - Vol.84. - P.1420-1425]. Альфа-токоферол (витамин Е) также улучшает тонусрегулирующую функцию эндотелия, особенно у больных с постинфарктным кардиосклерозом, с гиперхолестеринемией, у курильщиков. Свободные перекисные радикалы инактивируют NO-синтазу. Этот эффект, по-видимому, лежит в основе положительного влияния антиоксидантов на микроциркуляцию [Rimm T.B. et.al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart in men // N. Engl. J. Med. -1993. - Vol.328. - P.1450-1456].

Однако данные по влиянию на функцию эндотелия препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, достаточно противоречивы [Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции // ФАРМиндекс-Практик. - 2006. - №10. - С.2-10]. Многочисленные наблюдения по использованию хорошо известных антиоксидантов (витамины А, С, Е) не дали ожидаемого положительного результата без применения дополнительного медикаментозного лечения. Duvall W.L. в своей работе приводит данные об очень низкой терапевтической эффективности витаминов А, С и Е, применяемых в лечении ИБС [Duvall W.L. Endothelial dysfunction and antioxidants // Mt. Sinai J. Med. - 2005. - Vol.72, №2. - P.71-80].

В качестве наиболее близкого аналога к заявляемому способу коррекции ЭД по достигаемому техническому результату выбран способ коррекции, включающий сочетание немедикаментозных методов, таких, как диета, дозированные физические нагрузки, прекращение курения и использование фармакологических средств, таких, как статины [Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». - 2004. - №2. - С.13].

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) улучшают функцию эндотелия, повышая активность эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS), снижают экспрессию кавеолина-1 в эндотелиальных клетках, в результате чего повышается продукция NO. Установлено, что при лечении статинами их влияние на эндотелиальную функцию проявляется раньше, чем гиполипидемическое действие. Современные исследования представляют данные о влиянии статинов на увеличение количества клеток-предшественников эндотелиоцитов, что способствует регенерации эндотелия и неоваскуляризации в зонах ишемии. Стабилизация и регресс атеросклероза под влиянием статинов - результат коррекции дисфункции эндотелия, которая обычно наступает через 2-6 месяцев комплексного лечения. Механизм действия статинов на функцию эндотелия изучен мало. Возможно, его эффект связан со снижением в крови холестерина [Шевченко О.В. и др. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. - Москва. Издательство Реафарм - 2003. - С.23-36].

Многогранность действия статинов позволяет использовать их как своеобразные корректоры метаболизма.

Однако прием статинов может сопровождаться побочными реакциями в виде болей в животе, запоров, диареи, повышении печеночных ферментов и др. [Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». - 2004. - №2. - С.15-16].

Таким образом, коррекция эндотелиальной дисфункции сегодня является новым и перспективным направлением в развитии кардиологии. Перспективным является создание и применение комбинированных средств, которые могли бы решать задачи

коррекции эндотелиальной дисфункции.

Техническим результатом изобретения является сокращение сроков коррекции эндотелиальной дисфункции, а также улучшение функции межклеточного матрикса, что выражается в увеличении уровня оксида азота (NO) и снижении уровня комплекса

матриксная металлопротеиназа-9/тканевой ингибитор-1 (ММП-9/ТИМП-1).
Технический результат достигается тем, что в известном способе коррекции эндотелиальной дисфункции, включающем диету, дозированные физические нагрузки, прекращение курения и использование корректора метаболизма, согласно изобретению в качестве корректора метаболизма используют биологически активную добавку к пище «Тимарин» в дозе 5 мл 2 раза в день до еды ежемесячными курсами в течение 21 дня.

Больным с различными формами ишемической болезни сердца, кроме того, назначают прием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и/или β -адреноблокатора и/или статина.

БАД «Тимарин» является источником антиоксидантов и витамина С и представляет собой этанольный экстракт морского ежа, действующим началом которого является эхинохром А, и дополнительно «Тимарин» содержит аскорбиновую кислоту [Санитарно-эпидемиологическое заключение №77.99.03.935.Б.0001380604, ГУ 9350-064-02698170-2004; организация-изготовитель Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН]. Кроме эхинохрома А в экстракте определены фосфолипиды, свободные аминокислоты и пептиды, углеводы, селен, макро- и микроэлементы.

При использовании заявляемого способа достигается сокращение сроков коррекции эндотелиальной дисфункции у больных в 2-4 раза (до 3 недель вместо 6-12 недель при использовании способа-прототипа) и улучшение функции межклеточного матрикса (в течение 3 недель вместо 6-12 недель при использовании способа-прототипа).

Нами обследовано 30 пациентов с ишемической болезнью сердца (14 мужчин и 16 женщин; средний возраст 53,7 года). Диагноз ИБС был подтвержден клинически (стабильная стенокардия 1-2 функционального класса (ФК), данными эхокардиографии, велоэргометрии и коронароангиографии).

Больные основной группы получали стандартную терапию ИБС (диетотерапия, дозированные физические нагрузки, рекомендован отказ от курения, а также медикаментозную терапию - бета-блокаторы и/или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента по показаниям) и дополнительно получали БАД «Тимарин» перорально по 5 мл 2 раза в день натощак в течение 3-х недель.

До начала и после окончания приема «Тимарина» у всех больных исследовался уровень метаболитов NO и уровень комплекса ММП-9/ТИМП-1.

Пациенты отмечали хорошую переносимость биологически активной добавки «Тимарин», осложнений, аллергических реакций, индивидуальной непереносимости отмечено не было.

Группа сравнения - 30 больных ИБС - получала аналогичную стандартную терапию с назначением аторвастатина (торговое название «Липримар») в дозе 20 мг в сутки в течение 12 недель.

Результаты проведенного исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1					
Динамика исследуемых показателей					
	Здоровые лица	Основная группа		Группа сравнения	
		До приема Тимарина	После приема Тимарина	До приема Липримара	После приема Липримара

Уровень метаболитов NO, мкмоль/л	47,0±0,43	39,9±0,77	43,7±0,82	35,5±0,65	40,1±0,65
Уровень комплекса ММП-9/ТИМП-1, нг/мл	2,77±0,12	7,76±0,57	5,66±0,49	7,19±0,16	5,77±0,14

5
10
15
Как видно из таблицы 1, прием Липримара в течение 12 недель и Тимарина в течение 3-х недель способствовал увеличению уровня метаболитов NO в основной группе и группе сравнения. Обращает на себя внимание, что в основной группе на фоне длительной стандартной терапии ИБС при дополнительном назначении Тимарина отмечается повышение выработки NO до 43,7±0,82 мкмоль/л, что превышает исходные значения и выше группы сравнения. При этом данные результаты получены через 3 недели дополнения стандартной терапии Тимарином, то время как в группе сравнения повышение NO до 40,1±0,65 мкмоль/л происходит через 12 недель от начала терапии Липримаром.

20
Как в основной, так и в группе сравнения эндотелиальная дисфункция сочетается с нарушением функции межклеточного матрикса - об этом свидетельствует повышение уровня комплекса ММП-9/ТИМП-1 до 7,76±0,57 нг/мл и 7,19±0,16 нг/мл соответственно (p<0,05).

25
30
Коррекция Липримаром в течение 12 недель и Тимарином в течение 3-х недель приводит к стабилизации состояния и к улучшению функции межклеточного матрикса в виде уменьшения уровня комплекса ММП-9/ТИМП-1 до значений 5,66±0,49 нг/мл и 5,77±0,14 нг/мл соответственно, что достоверно отличается от исходно повышенного уровня. Учитывая, что нарушение функции внеклеточного матрикса приводит к снижению эластичности сосудистой стенки, изменению ответа на сосудорасширяющее действие оксида азота, использование Тимарина способствует улучшению, а в некоторых случаях и восстановлению вазодилатирующей функции эндотелия благодаря улучшению матрикс-клеточных взаимодействий, на фоне чего увеличивается синтез и биодоступность эндогенного NO.

35
Нами обследованы также пациенты с гиперхолестеринемией без клинических проявлений ИБС, но при этом имело место нарушение эндотелиальной дисфункции и функции межклеточного матрикса. В этом случае больным рекомендованы диета, дозированные физические нагрузки, прекращение курения и БАД «Тимарин» в дозе 5 мл 2 раза в сутки перорально натощак в течение 3-х недель. Результат коррекции ЭД проиллюстрирован в примере 1.

40
Примеры 2-4 иллюстрируют коррекцию ЭД у пациентов с различными формами ИБС.

45
50
Пример 1. Больная Д., 55 лет. При прохождении очередного медицинского осмотра выявлена гиперлипидемия: общий холестерин 7,2 ммоль/л; триглицериды 1,32 ммоль/л; ЛПВП 0,9 ммоль/л; ЛПНП 3,5 ммоль/л; ЛПОНП 2,8 ммоль/л, что по классификации ВОЗ соответствует IIb фенотипу. При обследовании не выявлено повышения артериального давления, но у женщины имеются следующие факторы риска ССЗ: курение 1 пачка сигарет в сутки в течение 15-20 лет, отягощенной наследственности по ССЗ (отец много лет страдал гипертонической болезнью и перенес инфаркт миокарда в возрасте 51 года).

Все вышеперечисленное позволяет говорить о низком риске смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом, и не требует назначения медикаментозной терапии дислипидемии.

При проведении дополнительного лабораторного обследования выявлено низкое содержание в сыворотке крови метаболитов NO и превышающий вдвое норму уровень комплекса ММП-9/ТИМП-1.

Больной рекомендованы диета, дозированные физические нагрузки, прекращение курения и прием БАД «Тимарин» в дозе 5 мл 2 раза в сутки перорально натощак в течение 3-х недель. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2		
Динамика исследуемых показателей		
Показатели	До приема Тимарина	После приема Тимарина
Уровень метаболитов NO, мкмоль/л	36,7	42,2
Уровень комплекса ММП-9/ТИМП-1, нг/мл	5,41	4,76

Полученные в ходе проведенного исследования результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на отсутствие клинических проявлений ИБС, у женщины имеет место эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением выработки NO, а также имеется нарушение функции межклеточного матрикса, что способствует изменению ответа эндотелия на сосудорасширяющее действие оксида азота, тем самым усугубляя дисфункцию эндотелия и способствуя прогрессированию атеросклероза. Трехнедельная терапия Тимарином корригирует дисбаланс в системе эндотелий - межклеточный матрикс.

Пример 2. Больной П., 41 год, страдает гипертонической болезнью около 2 лет с максимальным подъемом АД до 160/100 мм рт.ст., имеется гиперхолестеринемия (общий холестерин 6,2 ммоль/л, ЛПНП 3,7 ммоль/л). Вредные привычки - курение 1/2 пачки сигарет в день около 10 лет. Имеет место отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии: мать - гипертоническая болезнь, перенесенный инфаркт миокарда в возрасте 60 лет.

Больному рекомендованы диетотерапия, регулярные физические нагрузки, отказ от курения, а также лечение препаратом Лизиноприл (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента) в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

Учитывая, что на фоне стандартной терапии не достигнут требуемый результат, больному дополнительно назначен Тимарин в дозе 5 мл 2 раза в сутки перорально натощак в течение 3-х недель.

Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3		
Динамика исследуемых показателей		
Показатели	До приема Тимарина	После приема Тимарина
Уровень метаболитов NO, мкмоль/л	37,3	41,5
Уровень комплекса ММП-9/ТИМП-1, нг/мл	6,92	4,48

Согласно данным, приведенным в таблице 2, можно говорить об увеличении синтеза оксида азота и снижении активности комплекса ММП-9/ТИМП-1 после приема Тимарина, что может свидетельствовать об улучшении сосудистого тонуса и способствовать замедлению сосудистого ремоделирования, которое вызывает развитие и прогрессирование атеросклероза.

Пример 3. Больной Ш., 65 лет, страдает гипертонической болезнью около 15 лет,

в 1996 году перенес крупноочаговый передний инфаркт миокарда, в сентябре 2005 года - повторный инфаркт миокарда в зоне рубца. Имеется гиперхолестеринемия (общий холестерин 5,9 ммоль/л, ЛПНП 3,89 ммоль/л). Отягощенная наследственность по гипертонической болезни по отцовской линии.

Больному рекомендованы диетотерапия, регулярные физические нагрузки, а также лечение препаратом Метопролол (β -адреноблокатор) в дозе 25 мг 2 раза в сутки и дополнительно назначен Тимарин в дозе 5 мл 2 раза в сутки перорально натощак в течение 3-х недель в связи с недостаточным эффектом от ранее проводимой терапии.

Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4		
Динамика исследуемых показателей		
Показатели	До приема Тимарина	После приема Тимарина
Уровень метаболитов NO, мкмоль/л	35,4	39,1
Уровень комплекса ММП-9/ТИМП-1, нг/мл	6,96	2,27

В результате проведенной терапии получено значимое снижение уровня комплекса ММП-9/ТИМП-1 и увеличение уровня эндогенного NO, что позволяет говорить об уменьшении дисбаланса в системе некоторых регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения.

Пример 4. Больной Г., 48 лет, страдает ишемической болезнью сердца около 5 лет (стабильная стенокардия напряжения II ФК), атеросклероз аорты, коронарных артерий, постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда нижней локализации). В течение последних 2-х лет артериальная гипертония с подъемами АД до 160/90 мм рт.ст. Курит до 10 сигарет в сутки, наследственность по ИБС не отягощена. При обследовании имеет место гиперхолестеринемия (общий холестерин 6,2 ммоль/л, ЛПНП 4,1 ммоль/л, ЛПВП 0,8 ммоль/л). В течение нескольких лет получает β -адреноблокатор (эгилок 25 мг 2 раза в сутки) и статин Липримар 20 мг в сутки. В связи с недостаточным эффектом от ранее проводимой терапии больному рекомендован прием БАД «Тимарин» в дозе 5 мл 2 раза в сутки перорально натощак в течение 3-х недель. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5		
Динамика исследуемых показателей		
Показатели	До приема Тимарина	После приема Тимарина
Уровень метаболитов NO, мкмоль/л	44,8	48,9
Уровень комплекса ММП-9/ТИМП-1, нг/мл	4,39	3,05

Полученные данные свидетельствуют о нормализации уровня синтеза оксида азота и значительном снижении уровня комплекса ММП-9/ТИМП-1 на фоне дополнительного назначения Тимарина, при этом получена нормализация уровня общего холестерина (4,39 ммоль/л) за счет снижения уровня ЛПНП до 2,7 ммоль/л по сравнению с исходными значениями и увеличения уровня ЛПВП с 0,8 ммоль/л до 1,04 ммоль/л.

Формула изобретения

1. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции, включающий диету,

дозированные физические нагрузки и прекращение курения, отличающийся тем, что дополнительно вводят биологически активную добавку «Тимарин» в дозе 5 мл 2 раза в день до еды курсом 21 день.

5 2. Способ по п.1, отличающийся тем, что больным с различными формами ишемической болезни сердца дополнительно вводят ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, и/или β -адреноблокатор, и/или статины.

10

15

20

25

30

35

40

45

50