



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92304** (13) **U**  
(51) МПК  
**A61P 3/10** (2006.01)

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2014 02454</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Бухтіярова Ірина Петрівна (UA),</b> <b>Дроговоз Світлана Мефодіївна (UA),</b> <b>Іщенко Олександр Митрофанович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>12.03.2014</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ</b> <b>УНІВЕРСИТЕТ,</b> вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>11.08.2014</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>11.08.2014, Бюл.№ 15</b>	

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ (АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1) РАЛЕЙКІНУ В ТЕРАПІЇ ІНСУЛІННЕЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

**(57) Реферат:**

Застосування ралейкіну (антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1) як засобу антидіабетичної дії для терапії інсуліннезалежного цукрового діабету.

**UA 92304 U**



Корисна модель належить до фармації і медицини, а саме до засобів з іпоглікемічною дією, і може бути використана для лікування цукрового діабету (ЦД) II типу (інсуліннезалежного).

ЦД - хронічне ендокриннообмінне захворювання, обумовлене дією ендогенних (генетичних) та екзогенних факторів, з абсолютною чи відносною недостатністю інсуліну, що призводить до порушення всіх видів обміну речовин, насамперед вуглеводного, ураження судин, нервів, різних органів і тканин [1]. За даними Міжнародної федерації діабету 2011 року кількість хворих на ЦД у світі досягла 366 млн, а в 2030 році становитиме 552 млн. Поширеність ЦД в популяції, у середньому, становить 1-8,6 % [2].

У 2012 році в Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД (близько 2 % від усього населення країни), з них 85-90 % припадає на ЦД II типу [3]. Таким чином, на даний час одна людина з десяти у світі страждає на явну чи приховану форму ЦД. Тому оптимізація терапії ЦД є однією з актуальних медичних та соціальних проблем сучасності.

При ЦД II типу організм не відповідає на інсулін відповідним чином, хоча продовжує вироблятися (іноді виробляється в кількостях, що перевищують фізіологічні), проте втрачає здатність реагувати з клітинами тіла і полегшувати засвоєння глюкози з крові [4].

Відповідно до сучасних досліджень, однією з головних причин розвитку ЦД II типу є зміна чутливості і кількості клітинних рецепторів до інсуліну (рецептори реагують з інсуліном, а зменшення їх кількості зменшує чутливість тканин організму до інсуліну). Тобто ЦД II типу є синдромом хронічної гіперглікемії з інсулінодефіцитом на тлі інсулінорезистентності та поширеним захворюванням, яке виникає у 2-10 % від загальної популяції [1, 4].

Найбільш вживаними лікарськими препаратами для лікування хворих на ЦД II типу є пероральні цукрознижувальні препарати, що посилюють виділення ендогенного інсуліну. Провідною групою в лікуванні хворих на ЦД II типу є похідні сульфаніламідів, як-от глібенкламід, гліклазид, гліквідон, глінізид, глімепірид. Але відомо, що сульфаніламідні препарати стимулюють β-клітини й тоді, коли потреби в цьому може не бути, тобто за низької концентрації глюкози в плазмі крові. Це виснажує β-клітини та викликає гіпоглікемічні реакції у пацієнтів. Іншим небажаним наслідком впливу сульфаніламідних препаратів є їх здатність до взаємодії з калієвими АТФ-залежними каналами міокарда та судин. Закриття каналів посилює гіпоксію, справляє пресорні ефекти, погіршує роботу серця та судин [5].

До прандіальних стимуляторів секреції інсуліну належать похідні бензойної кислоти (репаглінід) та фенілаланіну (натеглінід). Найчастішим ускладненням препаратів даної групи є гіпоглікемії, які особливо негативно впливають на людей похилого віку. Можливо також виникнення гемодинамічних порушень, а саме спазму судин, тахікардії, аритмії, гіпертонічного кризу. Наслідком цих змін можуть бути нестабільна стенокардія, "німа" ішемія міокарда, інфаркт міокарда, раптова смерть. Гемореологічні порушення: зростання активності системи зсідання крові, збільшення в'язкості крові, зменшення капілярного кровотоку. У результаті цих порушень можуть виникати тромбози, тромбоемболії, інсульти, а також можливі неврологічні зміни: порушення пам'яті, уваги, гострі психози, епілептиформні напади, атаксія, парези та паралічі [4, 5].

До групи цукрознижувальних препаратів - похідних бігуанідів належить метформін. Він входить до формуляру ліків в Україні, рекомендованих для терапії ЦД. Побічними реакціями при вживанні метформіну можуть бути токсичні реакції з боку травної системи: металевий присмак у роті, нудота, блювання. Можливі запаморочення, кволість, головний біль, зростання астенії, тахікардія, посилення симптомів стенокардії. Існує ризик розвитку лактат-ацидозу [6].

Як відомо, тiazолідиндіони стимулюють поглинання глюкози м'язовою і жировою тканинами шляхом поліпшення чутливості глюкозних рецепторів до власного інсуліну. Негативна дія тiazолідиндіонів виявляється у можливому токсичному впливі на печінку та зростанні накопичення води в організмі людини [4, 5].

Велику кількість світових і вітчизняних досліджень присвячено розробці нових способів лікування ЦД II типу з урахуванням його патогенетичних механізмів. Одним з перспективних напрямків оптимізації терапії ЦД II типу є антицитокінова терапія.

За даними сучасних досліджень, важливу роль у патогенезі ЦД обох типів відіграють прозапальні цитокіни, а саме інтерлейкін-1 (ІЛ-1). Відомо, що ІЛ-1 пригнічує стимульовану глюкозою секрецію інсуліну та порушує нормальну структуру острівців Лангерганса, що призводить до зниження виживаності β-клітин та індукує їх апоптоз [7, 8]. Вищезазначене пов'язане з тим, що саме β-клітини мають найбільшу щільність рецепторів ІЛ-1. Тому препарати, які здатні гальмувати синтез та активність ІЛ-1, підвищувати виживаність та нормалізувати функціональну активність β-клітин підшлункової залози є перспективними антидіабетичними засобами [9, 10]. У переліку антидіабетичних засобів, що входять до формуляру ліків України, препарати з даним механізмом дії відсутні.

В основу корисної моделі поставлена задача розширення арсеналу антидіабетичних засобів для оптимізації можливостей лікування ЦД II типу.

Поставлена задача вирішується шляхом застосування антагоністу рецепторів інтерлейкіну-1 (ралейкіну) як антидіабетичного засобу для застосування в комплексній терапії ЦД II типу.

Гіпоглікемічна дія ралейкіну на тлі ЦД II типу не відома з джерел інформації. Новий вид фармакологічної властивості ралейкіну виявлено авторами вперше експериментальним шляхом.

Корисна модель ілюструється наступним прикладом.

Приклад 1

Як об'єкт дослідження використано антагоніст рецепторів інтерлейкіна-1 - ралейкін, отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ ОЧБП.

Вивчення гіпоглікемічної дії ралейкіну проводили у співставленні з препаратами порівняння анакінра (кінерет виробництва виробництва "Swedish Orphan Biovitrum" (Швеція), пор. р/і 100 мг/мл) та метформіном (діаформін виробництва БАТ "Фармак", табл. 0,5 г) на білих щурах самцях на моделі десаметазонового діабету, яку відтворювали шляхом підшкірного введення дексаметазону в дозі 0,125 мг/кг маси тіла старим (18-місячним) щурам протягом 13 діб. Дану модель було вибрано за умов доброї відтворюваності та інформативності [11].

Лабораторних тварин розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували:

1. Інтактний контроль, n=8.

2. Контрольна патологія (модель десаметазонового діабету) - декса-метазон, 0,125 мг/кг, n=8.

3. Ралейкін, 7 мг/кг (підшкірно) + дексаметазон, n=8.

4. Анакінра, 8 мг/кг (підшкірно) + дексаметазон, n=8.

5. Метформін, 30 мг/кг [12] (внутрішньошлунково) + дексаметазон, n=8.

Дози ралейкіну було вибрано за даними попередніх досліджень [13]. Досліджувані препарати вводили в лікувальному режимі з 14 доби після закінчення відтворення модельної патології протягом 10 діб 1 раз на добу. Після останнього введення досліджуваних препаратів проводили внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози (ВОТТГ), який відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення щурам 2 г глюкози на кг маси тіла. Проби крові для аналізу глюкози відбирали з судин хвоста експериментальних тварин перед та через 10, 20 та 30 хвилин після введення досліджуваних препаратів.

Глікемічну реакцію при проведенні тесту толерантності до глюкози оцінювали за змінами глікемії в динаміці та площі під глікемічною кривою (ПГК). Ці показники є основними та найбільш інформативними показниками гіпоглікемічної дії препарату [11, 14].

Вміст глюкози в крові оцінювали глюкозооксидазним методом за допомогою ферментативного аналізатора глюкози "Ексан-Г" (Литва), ПГК обчислювали за допомогою комп'ютерної програми "Mathlab" [11].

Облік результатів у вигляді середня±стандартна помилка та статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Ст'юдента. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Гіпоглікемічна дія ралейкіну при ВОТТГ на тлі десаметазонового діабету у щурів (M±m, n=8)

Групи тварин	Рівень глікемії (ммоль/л) через ... хвилин			ПГК ммоль/ л*хв
	10	20	30	
Інтактний контроль	5,3±0,3	5,7±0,3	5,5±0,3	648±36
Контрольна патологія	9,6±0,4*	10,7±0,5*	12,7±0,8*	1338±72*
Ралейкін, 7 мг/кг	9,1±0,5*	9,0±0,5*/**	7,4±0,4*/**	990±48*/**
Анакінра, 8 мг/кг	8,9±0,4*	8,7±0,6*/**	7,0±0,4*/**	954±48*/**
Метформін, 30 мг/кг	9,9±0,5*	10,3±0,6*	10,3±0,6*/**#&	1212±66*#&

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): \* - до групи інтактного контролю; \*\* - до групи контрольної патології, # - до ралейкіну, & - до анакінри; n - кількість тварин у групі

13-добове введення дексаметазону призвело до розвитку інсулінорезистентності у тварин внаслідок його прямого впливу на експресію транспортерів глюкози GLUT1 та GLUT4 [12]. В той же час, гальмувальний ефект глюкокортикоїдів на секреторну активність панкреатичних  $\beta$ -клітин, можливо, пов'язаний з інактивацією мітохондріальної ФАД-гліцерофосфатдегідрогенази ферменту, який відіграє ключову роль в секреції інсуліну, індукованій глюкозою [11, 12].

Аналіз даних табл. 1 виявив, що при відтворенні тесту БОТТГ через 10 хв. після введення глюкози вміст вуглеводів в сироватці крові піддослідних щурів групи контрольної патології достовірно виріс у 1,8 разу порівняно з показником в групі Інтактних тварин, через 20 хв. різниця дорівнювала 1,9 разу, через 30 хв. - 2,3 разу.

На тлі ралейкіну в тесті БОТТГ вміст глюкози в сироватці крові щурів достовірно збільшився через 10 хв. у 1,7 разу, через 20 хв. - у 1,6 разу, через 30 хв. - у 1,4 разу порівняно з відповідними показниками групи інтактного контролю. Рівень глікемії через 10 хв. в групі тварин, лікованих ралейкіном, виявився в 1,1 разу нижчим, ніж у тварин групи контрольної патології, але ця різниця не була достовірною, але через 20 хв. після відтворення тесту БОТТГ вміст глюкози в сироватці крові тварин групи ралейкіну був достовірно в 1,2 разу, через 30 хв. - в 1,7 разу нижчий за відповідні показники групи контрольної патології.

Рівень глікемії в тесті БОТТГ в групі щурів, які отримували анакінра, достовірно виріс через 10 хв. в 1,7 разу, через 20 хв. - в 1,5 разу, через 30 хв. в 1,3 разу порівняно з показниками в групі інтактних тварин. Вміст глюкози в сироватці крові тварин даної групи через 10 хв. був в 1,1 разу, через 20 хв. - в 1,2 разу, через 30 хв. в 1,8 разу вищий за аналогічні показники тварин групи інтактного контролю.

В групі метформіну в тесті БОТТГ через 10 хв. вміст глюкози в сироватці крові достовірно перевищував у 1,9 разу, через 20 хв. - у 1,8 разу, через 30 хв. у 1,9 разу відповідні показники групи інтактного контролю та достовірно відрізнявся від показника групи контрольної патології (в 1,2 разу) лише через 20 хв.

ПГК у тварин групи контрольної патології достовірно перевищувала ПГК інтактних щурів в 2,1 разу. На тлі ралейкіну та анакінра ПГК достовірно знизилась в 1,4 разу порівняно до показників групи контрольної патології та в 1,5 разу перевищувала ПГК інтактних тварин. Застосування метформіну не викликало достовірних змін у ПГК, яка практично дорівнювала ПГК тварин групи контрольної патології (табл. 1).

Тобто, за нормалізувальним впливом на рівень глікемії та ПГК в тесті БОТТГ ралейкін достовірно перевищував дію метформіну та достовірно не відрізнявся від анакінра.

Таким чином, в умовах інсулінорезистентності, викликаній введенням дексаметазону, антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 ралейкін в дозі 7 мг/кг чинить гіпоглікемічну дію, за якою переважає дію референс-препарату метформіну та достовірно не відрізняється від дії анакінра. Тобто рекомбінантний антагоніст рецепторів ІЛ-1 є перспективним препаратом для застосування в комплексній терапії ЦД II типу як альтернатива метформіну.

Джерела інформації:

1. Дедов И.И. Сахарный диабет. Руководство для врачей/ И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - М.: - 2003. - С. 151-175.

2. Дедов И.И. Сахарный диабет опаснейший вызов мировому сообществу/ И.И. Дедов// Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - № 1 - С. 7-13.

3. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности/ Ю.И. Сунцов, Л.Л. Болотская, О.В. Маслова и др.// Сахарный диабет. - 2011 - № 4. - С. 15-18.

4. Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений/ М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. Москва, 2005. - 512 с.

5. Полтораки В.В. Стандарт современных пероральных антидиабетических препаратов/ В.В. Полтораки // Medicus Amicus. - 2005. - № 5. - С. 16.

6. Компендіум - лікарські препарати/ За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. - К.: МОПОН, 2006. - 2270 с.

7. Mechanisms of pancreatic  $\beta$ -cell death in type 1 and type 2 diabetes. Many differences, few similarities/ М. Спор, N. Welsh, J.C. Jonas [et al.]/ Diabetes. - 2005. - Vol. 54, Suppl. 2. - P. S97-S107.

8. Long-term treatment with interleukin-1 $\beta$  induces insulin resistance in murine and human adipocytes/ С. Lagathu, L. Yvan-Charvet, J.P. Bastard, et al.// Diabetologia. - 2006. - № 49. - P. 2162-2173.

9. Симбирцев А.С. Медицинские препараты на основе белков семейства интер-лейкина-1/ А.С. Симбирцев// В кн.: Справочник по иммунотерапии для практического врача. - СПб: Изд-во "Диалог", 2002. - С. 152-165.

10. Щокіна К.Г. Органотропні ефекти рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (експериментальне дослідження): дис. ... докт. фарм. наук: 14.03.05 - фармакологія, - Х.: 2011. - 440 с.

11. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод, рек./ за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіценна, 2001. - 528 с.

12. Вплив метформіну на розвиток інсулінорезистентності, індукованої дексаметазоном у щурів/ В.В. Полтораєк, Н.І. Горбенко, О.В. Іванова и др.// Ендокринологія. - 2000. - Т. 5, № 2. - С. 249-251.

13. Бухтіярова І.П. Вплив ралейкіну на показники глюкозною гомеостазу щурів за умов порушеної толерантності до вуглеводів/ І.П. Бухтіярова. С.М. Дроговоз, О.М. Іщенко// Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2013. - Т. 8, № 4. - С. 183-186.

14. Шумейко О.Г. Експериментальне обґрунтування застосування екстракту з мідії чорноморської (*Mytilus galloprovincialis* Lam.) у комплексній терапії цукрового діабету: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 - ендокринологія, - Х.: 2009. - 153 с.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Застосування ралейкіну (антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1) як засобу антидіабетичної дії для терапії інсуліннезалежного цукрового діабету.

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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