



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104093** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

A61K 31/00

A61P 1/16 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2015 06901**

(22) Дата подання заявки: **13.07.2015**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.01.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.01.2016, Бюл.№ 1**

(72) Винахідник(и):

**Кудря Марія Яківна (UA),
Мельниківська Наталя Вікторівна (UA),
Устенко Нонна Василівна (UA),
Палагіна Ірина Анатоліївна (UA),
Лалименко Ольга Сергіївна (UA),
Павленко Тетяна Олексіївна (UA),
Дегтярьова Анастасія Леонідівна (UA),
Іващенко Анна Дмитрівна (UA),
Кутова Світлана Петрівна (UA),
Бойко Марина Олександрівна (UA),
Петровська Вікторія В'ячеславівна (UA),
Матвєєва Тетяна Вікторівна (UA),
Нікішина Людмила Євгеніївна (UA),
Яременко Федір Георгійович (UA),
Вакула Володимир Миколайович (UA),
Свидло Ірина Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ.
В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 3-(4,5-ДИГІДРОТІАЗОЛ-2-ІЛ)АМІДУ ЦИС-1,2,2-ТРИМЕТИЛЦИКЛОПЕНТАН-1,3-ДИКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У САМЦІВ-ЩУРІВ

(57) Реферат:

Застосування 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонОВОЇ кислоти для корекції порушень функціонального стану печінки у самців-щурів.

UA 104093 U

Корисна модель належить до експериментальної медицини і може бути використана при розробці засобів, що одночасно проявляють сперматомодулюючу та гепатопротекторну дію.

Печінка, як відомо, залучена до багатьох процесів в організмі, а її ураження викликає серйозні порушення метаболізму, імунної відповіді, детоксикації та антимікробного захисту [1, 2]. Зокрема, при патологічних процесах, що відбуваються у печінці, зменшується кількість функціонально активних гепатоцитів, знижується активність ферментної системи (система цитохромів, які локалізовані у мікосомальній фракції печінки), що бере участь у реакціях детоксикації, падає концентрація речовин, за рахунок яких відбувається інактивація токсичних продуктів [3, 4]. За умов патології печінки в її клітинах також визначається дефіцит аденозинтрифосфату та глікогену, внаслідок чого порушуються процеси надходження або вивільнення з гепатоцитів токсичних речовин, реакції синтезу й кон'югації, які є вельми енерговитратними [5]. За рахунок накопичення в тканинах та біологічних рідинах продуктів спотвореного обміну, тканинної деструкції і клітинних стрес-медіаторів в організмі формується симптомокомплекс ендотоксикозу.

Доведено, що між рівнем тестостерону та функціональним станом печінки існує тісний зв'язок. Так, у чоловіків, хворих на гепатит або цироз печінки, андростендіон, який синтезують надниркові залози, не виводиться із організму у вигляді 17-кетостероїдів, а перетворюється у різних тканинах на естрогени. Підвищення концентрації естрогенів та зниження при цьому рівня тестостерону стимулює синтез глобуліну, який зв'язує статеві гормони. Як наслідок - кількість тестостерону, що є доступним для клітин-мішеней, тобто вільного або зв'язаного з альбуміном, ще більш знижується. Дефіцит фізіологічно активного тестостерону сприяє виникненню атрофії яєчок. Дослідження останніх років підтверджують той факт, що при цирозі печінки незалежно від його етіології (вірусної або токсичної) розвивається гіпогонадізм та відбувається фемінізація чоловічого організму, причому ступінь виразності має позитивний кореляційний зв'язок з тяжкістю печінкової недостатності [6]. Дослідження, які проведено на щурах, виявили, що на тлі хронічного ендотоксикозу в сім'яниках тварин розвивається прогресуюча атрофія клітин Лейдіга та помірне зниження сперматогенезу. Такі зміни у сполученні із гіпертрофією ацидофільних клітин аденогіпофіза лежать в основі формування дисбалансу гонадної осі: постійно високих концентрацій фолікул- і лютеїнстимулюючих гормонів та пролактину й різкого зниження рівня тестостерону в 5-7 разів [7].

На теперішній час для корекції функціонального стану печінки використовують препарати, що містять природні або напівсинтетичні флавоноїди розторопші та інших рослин, органопрепарати тваринного походження, препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди, а також лікарські засоби з інших фармакологічних груп [8]. Проте в арсеналі гепатотерапевтичних засобів немає препарату, який би позитивно впливав на сперматогенез та водночас сприяв відновленню або поліпшенню функціонування печінки.

В основу корисної моделі поставлена задача пошук ефективного засобу, що разом із сперматомодулюючою дією проявляє гепатопротекторні властивості.

Поставлена задача вирішується тим, що для корекції порушень функціонального стану печінки у самців-щурів перорально застосовується 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти у дозах 50 та 75 мг/кг маси тіла протягом 7 діб, в дні введення індуктора гепатиту двічі на добу - за 1 годину до та через 1 годину після його введення та один раз на добу в інші дні.

Технічний результат - розширення спектра фармакологічної активності оригінальної сполуки 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти за рахунок виявлення у неї гепатопротекторних властивостей в умовах токсичного ураження печінки різними ушкоджуючими факторами.

В ДУ "ІПЕП НАМН України" синтезовано оригінальну сполуку - похідне камфорової кислоти - 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти (катіазин), що стимулює сперматогенез.

Біологічну активність даної сполуки досліджували в умовах експериментального моделювання патоспермій різного ґенезу. Доведено, що на тлі низьких доз (0,6 та 6,0 мг/кг) катіазин сприяє поліпшенню спермограми щурів з порушеннями сперматогенезу, які індуковані запаленням небактеріального походження, стресуванням, естрогенізацією та опромінюванням [9, 10, 11].

Експериментальні фармакологічні дослідження з вивчення гепатопротекторних властивостей даної сполуки проведено на 190 безпородних щурах-самцях масою тіла 240-300 г.

Гострий токсичний гепатит моделювали шляхом введення 50 % олійного розчину тетрахлоретану [12].

Тварин було розподілено на 4 групи, які знаходилися в однакових умовах віварію та отримували той самий раціон. Щури з усіх груп у першу та третю добу експерименту підшкірно одноразово отримували тетрахлорметан в дозі 2 мг/кг маси тіла. Досліджувані сполуки - катіазин у двох дозах - 50 та 75 мг/кг маси тіла та препарат порівняння - глутаргін (фармацевтична компанія "Здоров'я") в дозі 75 мг/кг маси тіла, що відповідає його терапевтичній дозі, в день введення тетрахлорметану вводили перорально двічі за 1 годину до та через 1 годину після введення індуктора гепатиту й один раз на добу в інші дні експерименту. Критерієм вибрання доз катіазину була їх співставність з дозою препарату порівняння. Експеримент тривав 7 діб, після чого щурів було знеживлено і отримано біологічні субстрати - кров, сироватка крові та гомогенат печінки - для проведення біохімічних досліджень.

Ферментативну функцію печінки оцінювали за активністю аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), гаммаглутамілтранспетидази (ГГТ) та лужної фосфатази. Аналіз про- та антиоксидантного гомеостазу проводили з урахуванням концентрації активних сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС), дієнових кон'югатів (ДК), гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) та активності каталази і супероксиддисмутази (СОД). Крім того, оцінювали протеїнограму та визначали рівень β -ліпопротеїнів.

Проведені дослідження виявили, що на тлі введення катіазину у двох досліджуваних дозах відбувається нормалізація ферментативної функції печінки, покращення ліпідсинтетичної функції та метаболічних процесів в печінці, про що свідчить відновлення рівня продуктів пероксидації ліпідів (табл.1).

Таблиця 1

Деякі біохімічні показники за умов гострого токсичного гепатиту, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$

Показник	n	Гепатит	n	Катіазин 50 мг/кг	n	Катіазин 75 мг/кг	n	Глутаргін
АлАТ, мккат/л	5	2,26 \pm 0,18	6	1,80 \pm 0,10 ¹⁾	6	1,88 \pm 0,08 ²⁾	5	1,66 \pm 0,12 ¹⁾
Лужна фосфатаза, нкат/л	5	14196,7 \pm 960,2	7	10852,8 \pm 761,6 ²⁾	7	19175,0 \pm 1218,9 ²⁾	5	15262,1 \pm 3158,3
ТБКАС, кров, мкмоль/л	4	0,90 \pm 0,07	7	1,20 \pm 0,15	7	1,32 \pm 0,12 ¹⁾	4	1,14 \pm 0,18
ГПЛ, печінка, мкмоль/л	5	12,0 \pm 0,3	5	14,1 \pm 1,9	5	15,0 \pm 0,8 ²⁾	4	15,8 \pm 1,0 ¹⁾
β -ліпопротеїни, г/л	5	0,23 \pm 0,03	7	0,45 \pm 0,07 ¹⁾	7	0,32 \pm 0,03 ²⁾	5	0,34 \pm 0,03 ¹⁾

Примітки:

- ¹⁾ Відхилення значуще, ($p < 0,05$);
- ²⁾ Відхилення близьке до значущого ($0,05 < p < 0,1$).

Більш поглиблене вивчення гепатопротекторних властивостей 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти проводили в умовах субхронічного ураження печінки, яке відтворювали шляхом підшкірного введення тетрахлорметану в дозі 2,5 мг/кг маси тіла тричі на тиждень (через день) впродовж місяця.

В результаті проведених досліджень встановлено, що субхронічний токсичний гепатит у щурів супроводжується вираженими змінами з боку інтегральних показників (зниження маси тіла та зростання коефіцієнта маси печінки), підвищенням активності аланін-, аспартат- та гаммаглутамілтрансферази, порушеннями білкового, ліпідного, вуглеводно-енергетичного метаболізму, дисбалансом в проантиоксидантній системі.

При фармакологічній корекції зазначених порушень катіазином в дозах 50 та 75 мг/кг маси тіла відбувається відновлення функціональної активності гепатоцитів, покращення дезінтоксикаційної функції печінки (табл. 2), стимуляція системи антиоксидантного захисту (табл. 3) та нормалізація ферментативної активності печінки (на тлі дози 50 мг/кг маси тіла).

Таблиця 2

Вплив досліджуваних сполук на активність ферментів та білкові фракції сироватки крові щурів в умовах субхронічного токсичного гепатиту, $\bar{M}e [Q_{25}; Q_{75}] (\bar{X} \pm S\bar{x})$

Показник	n	Гепатит	n	Катіазин 50 мг/кг	n	Катіазин 75 мг/кг	n	Глутаргін
АлАТ, мккат/л	9	2,34±0,29	9	1,58±0,12 ¹⁾	8	2,11±0,09	9	1,71±0,22
АсАТ, мккат/л	9	1,10±0,11	10	1,03±0,11	10	1,21±0,15	9	1,19±0,07
Коефіцієнт де Рітца	8	0,46±0,04	8	0,67±0,03 ¹⁾	10	0,62±0,06 ²⁾	9	0,78±0,10 ¹⁾
ГГТ, мккат/л	6	1,53 [1,48;1,62]	8	1,05 [0,89;1,2] ¹⁾	8	0,62 [0,36;1,13] ¹⁾	8	1,05 [0,84;1,3] ¹⁾
Білкові фракції, %, n=5								
альбуміни		35,3 [28,8;35,8]		46,5 [46,0;47,0] ¹⁾		48,5 [48,3;56,5] ¹⁾		54,8 [51,2;57,3] ¹⁾
α-глобуліни		28,4 [25,2;32,7]		20,5 [14,0;24,3] ¹⁾		22,4 [13,6;24,6]		18,3 [14,2;19,6] ¹⁾
β-глобуліни		17,8 [17,3;18,0]		17,8 [12,0;21,1]		8,6 [2,5;12,4] ¹⁾		10,4 [5,3;10,6]
γ-глобуліни		21,0 [19,3;21,2]		18,7 [18,6;28,0]		12,8 [11,3;14,5] ¹⁾		17,1 [16,5;17,5] ¹⁾
альбуміни/глобуліни		0,55 [0,40;0,55]		0,85 [0,76;0,87] ¹⁾		0,95 [0,93;1,31] ¹⁾		1,21 [1,05;1,34] ¹⁾

Примітки

- ¹⁾ Відхилення значуще, (p<0,05);
- ²⁾ Відхилення близьке до значущого, (0,05<p<0,1).

Таблиця 3

Вплив похідного камфороної кислоти на деякі показники перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту щурів в умовах субхронічного токсичного гепатиту, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$

Показник	n	Гепатит	n	Катіазин 50 мг/кг	n	Катіазин 75 мг/кг	n	Глутаргін
ДК сироватка, мкмоль/мл	8	0,44±0,05	7	0,66±0,09 ¹⁾	8	0,44±0,04	8	0,54±0,06
ДК печінка, мкмоль/г	7	17,2±1,6	8	24,6±3,7	8	30,6±3,5 ²⁾	8	20,5±3,6
Каталаза сироватка, мкат H ₂ O ₂ /л/хв	8	0,64±0,03	8	0,69±0,06	8	0,78±0,06 ¹⁾	8	0,53±0,03 ²⁾
СОД печінка, ум.од./мг тк.	6	68,7±12,6	8	92,5±10,5 ²⁾	8	77,7±11,1	7	87,9±11,2

Примітки:

- ¹⁾ Відхилення близьке до значущого, (0,05<p<0,1);
- ²⁾ Відхилення значуще, (p<0,05).

Таким чином, 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти в умовах як гострого, так і більш тривалого тетрахлорметан-індукованого токсичного гепатиту сприяє відновленню/нормалізації більшості функцій печінки, що дозволяє розглядати дану сполуку як потенційний лікарський засіб з гепатопротекторною дією.

Джерела інформації:

- Грин Н. Биология [Текст]: в 3-х т. / Н. Грин., У. Стаут, Д. Тейлор; под ред. Р. Сопера; пер. с англ. - 2-е изд., стер. - М.: Мир, 1996. - Т. 2. - 436 с.
- Физиология человека [Текст]: в 3-х т. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса.; пер. с англ. Н.Н. Алипова, О.В. Левашова, М.С. Морозовой - 2-е изд., доп. и перераб. - М.: Мир, 1996. - Т. 3. - 330 с.

3. Кулинский, В.И. Обезвреживание ксенобиотиков [Текст] /В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал.- 1999. - № 1. - С. 8-12.
4. Testa, B. The biochemistry Drug Metabolism: two volume set [Text] /B. Testa, S.G. Kramer. Paperback, 2010. - 980 p.
- 5 5. Атаман, О.В. Патологічна фізіологія в запитаннях та відповідях [Текст]: навч. Посіб. [для студентів вищих мед. закладів IV рівня акредитації] / А.В. Атаман. - Вінниця: Нова книга, 2007. - 512 с.
6. Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis [Text] /S. Kay-makoğlu, Y. Okten, Sakaloğlu, G, F Boztaş [et.al.] //J. Gastroenterol. - 1995. - № 30(6). - P. 745-750.
- 10 7. Калашникова, С.А. Гормональная дисрегуляция как компонент хронического эндотоксикоза [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.15, 14.00.16 /Калашникова Светлана Александровна. Рос. гос. мед. ун-т. - М., 2009. - 47 с.
8. Журавлева, Л.В. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств - ключ к рациональному применению [Текст] /Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова // Сучасна гастроентерологія. - 2013. - № 4(72). - С. 93-101.
- 15 9. Негормональное лечение патоспермий. Катиазин [Текст] /А.И. Гладкова, И.В. Сидорова, Ф.Г. Яременко, В.Н. Золотухина // Проблемы эндокринной патологии. - 2012. - № 4. - С. 102-108.
- 10 10. Катиазин - новый шаг в терапии нарушенного сперматогенеза [Текст] /В.М. Золотухина, Е.М. Коренева, Ф.Г. Яременко [та ін.] // Сучасні напрямки розвитку ендокринології (Другі Данилевські питання): Тез. доп. наук.-практ. конф. Харків, 27-28 лютого 2003 р. - Харків. - 2003. - С. 78.
- 20 11. Вплив катіазина на морфометричні показники сперматогенезу [Текст] / Є.М. Коренева, Д.С. Гришко, А.І. Гладкова [та ін.] // Фармакологія 2006 - крок у майбутнє: Тез. доп. III Нац. з'їзду фармакологів України, Одеса 17-20 жовт. 2006 р. - Одеса, 2006 - С. 77.
- 25 12. Доклинические исследования лекарственных средств: метод, рекомендации [Текст] / под ред. А.В. Стефанова. - К.: Авиценна, 2002. - 568 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Застосування 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти для корекції порушень функціонального стану печінки у самців-щурів.
- 30 2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти вводять перорально у дозі 50 мг/кг маси тіла протягом 7 діб, в дні введення індуктора гепатиту двічі на добу - за 1 годину до та через 1 годину після його введення та один раз на добу в інші дні.
- 35 3. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл)аміду цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти вводять перорально у дозі 75 мг/кг маси тіла протягом 7 діб, в дні введення індуктора гепатиту двічі на добу - за 1 годину до та через 1 годину після його введення та один раз на добу в інші дні.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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