



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113823** (13) **C2**
(51) МПК

G01N 33/50 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2016 08168</p> <p>(22) Дата подання заявки: 25.07.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.03.2017</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.01.2017, Бюл.№ 1</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2017, Бюл.№ 5</p>	<p>(72) Винахідник(и): Півторак Катерина Володимирівна (UA), Мазур Іван Антонович (UA), Волошин Микола Анатолійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 58755 U, 26.04.2011 UA 99584 C2, 27.08.2012 Барановский А.Ю. Применение S-аденозилметионина (Гептрала) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом/ А.Ю. Барановский, К.Л. Райхельсон, Н.В. Марченко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2010. - № 1, реферат. Belenichev I.F. The endothelium-protective effect of 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate(S)-2,6-diaminohehexanic acid (Lysinium: Effects on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of the endotheliocytes of the cerebral vessels of animals with cerebral ischemia / I.F. Belenichev, I.A. Mazur, N.V. Bukhtiyarova// Neurochem. J. - 2013. - Vol. 7, № 4. - P. 296-303 UA 106867 C2, 10.10.2014 UA 111462 C2, 25.04.2016</p>
--	---

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, зокрема до внутрішніх хвороб: гастроентерології, і може використовуватись для корекції метаболічних порушень при неалкогольній жировій хворобі печінки з метою оптимізації лікування. Спосіб корекції метаболічних порушень при неалкогольній жировій хворобі печінки (в експерименті щурів з моделлю стеатозу печінки) передбачає застосування біологічно активної сполуки (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг (доведеної розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) внутрішньоочередивно один раз на добу протягом 30 днів.

UA 113823 C2

Винахід належить до медицини, зокрема до внутрішніх хвороб: гастроентерології, і може використовуватись для корекції метаболічних порушень при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) з метою оптимізації лікування. Винахід може застосовуватися, зокрема, у фармакології, і може бути використаний для корекції метаболічних порушень печінки.

5 При НАЖХП розвивається надмірна мобілізація вільних жирних кислот з периферичних депо ліпідів і їх надходження у гепатоцити. Причиною цього явища служить зниження чутливості тканин до інсуліну і порушення надходження глюкози в клітини, що, в кінцевому підсумку, веде до підвищення швидкості ліполізу в жировій тканині зі зростанням концентрації вільних жирних кислот в крові (біохімічний цикл Рендл) [Биологическая химия: учебник для студентов
10 медицинских вузов/ А.Я. Николаев. - М.: Мед. информ. агентство, 2007. - 568. - С. 36]. Вільні жирні кислоти, в свою чергу, порушують ендотеліальну функцію за рахунок продукції вільних радикалів, активації протеїнкінази С і посилення дисліпідемії. У зв'язку з цим печінку можна розглядати і як орган-мішень, і як безпосереднє джерело прозапальних цитокінів, які зумовлюють каскад запальних реакцій, що призводить до пошкодження гладком'язових клітин,
15 дисфункції ендотелію і пошкодження самих гепатоцитів, формуючи таким чином "хибне коло" [Журавлева Л.В. Влияние сочетанной терапии альфа-липоевой кислотой и бенфотиамином на течение неалкогольной жировой болезни печени/ Л.В. Журавлева, Е.М. Кривоносова // Практикуючий лікар. - 2014. - № 4. - С. 42-47].

На сьогоднішній день не викликає сумніву той факт, що стеатоз печінки і неалкогольний стеатогепатит є тяжкі стадії НАЖХП, асоційовані з метаболічними розладами. Є повідомлення про те, що запалення печінки індукується її стеатозом. За цей процес відповідальний ендоплазматичний ретикулум і оксидативний стрес [Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A.B. Goldfine // J. Clin. Invest. - 2006. - № 116. - P. 1793-1801]. Стрес ендоплазматичного ретикулуму в печінці і жировій тканині був змодельований у мишей з генетично детермінованими й індукованими дієтою формами ожиріння. Виявилося, що цей процес призводить до порушення сигнальних шляхів інсуліну. Гепатоцити складають приблизно 2/3 загальної кількості клітин печінки, інші клітинні елементи представлені біліарними епітеліальними клітинами, синусоїдальними ендотеліальними клітинами, клітинами Купфера, зірчастими клітинами, дендритними клітинами і лімфоцитами.

В дослідженнях останніх років отримані дані, що свідчать про роль гіпергомоцистеїнемії в розвитку та прогресуванні НАЖХП [Oxidative and nitrosative stress and apoptosis in the liver of rats fed on high methionine diet: protective effect of taurine / S. Yalcinkaya, Y. Unlucerci, M. Gins [et al.] // Nutrition. - 2009. - Vol. 25(4). - P. 436-444; Пентюк Н.О. Вплив гіпергомоцистеїнемії та 25 асоційованих з нею метаболічних порушень на прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити/ Н.О. Пентюк, Н.В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 5. - С. 26-32]. У зв'язку з багатofакторним, гетерогенним характером неалкогольної жирової хвороби печінки терапевтичні підходи також мають бути комплексними.

Відомим є спосіб профілактики прогресування патологічного процесу в печінці хворих на НАЖХП шляхом введення їм антиоксидантів - аскорбінової кислоти й вітаміну Є (токоферолу ацетату) у середньотерапевтичних дозах [Опанасюк Н.Д. Неалкогольный стеатогепатит: современные представления, подходы к лечению// Ліки України. - 2004. - № 4. - С. 27-31]. При використанні цього способу відмічено покращання показників ліпопероксидації й зменшення термінів подальшого прогресування патологічного процесу в печінці, однак, все ж таки, в 15-20 % випадків патологічний процес у паренхімі печінки хворих на НАЖХП прогресує, що сприяє формуванню фіброзу або навіть цирозу цього органа.

Відомим є спосіб лікування хворих на НАЖХП [Пат. № 58755 У Україна, МПК А61Р 37/02. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит/ Гришко Лідія Юліївна, Фролов Валерій Митрофанович, Андросов Євген Дмитрович (Україна). № u201011372; Заявл. 24.09.2010; Опубл. 26.04.2011. Бюл. № 8. - 3 с]. Спосіб включає введення есенціальних фосфоліпідів, зокрема Ессенціале форте Н, з комбінацією метаболічно активних антигомотоксичних препаратів, а саме, Гепар композитум та Лімфоміозотом. Основними недоліками способу є недостатній вплив на патогенетичні ланки розвитку НАЖХП, зокрема корекцію L-карнітинової недостатності та гіпергомоцистеїнемії, пов'язаних з порушенням синтезу метіоніну, дефіцитом фолієвої кислоти, корекцію ліпотоксичного стресу, й як наслідок, розвиток гіпоксії гепатоцитів та їх апоптозу.

Найближчим прототипом запропонованого способу є застосування S-аденозилметіоніну (Гептрала) в терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит [Барановский А.Ю. Применение S-аденозилметионина (Гептрала) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом/ А.Ю. Барановский, К.Л. Райхельсон, Н.В. Марченко// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2010. - № 1. - С. 3-10]. Хворі на НАЖХП отримували S-аденозилметіонін

перорально протягом 4 міс. у дозах 1200 і 800 мг на добу. Відзначено позитивний вплив препарату на клінічну картину захворювання і біохімічні показники цитолізу, що передбачає зниження запальних явищ в печінці, а також можливе зменшення власне процесів стеатозу, за даними візуалізуючих досліджень. Уже через місяць лікування відзначалася тенденція до

5 зниження рівня сироваткового холестерину, яке сягало достовірних значень через 4 міс. лікування і зберігалось після відміни терапії. Статистично значущих змін в рівні тригліцеридів не спостерігалось.

Аденозилметіонін (син.: S-аденозил-L-метіонін, сульфаденозил-L-метіонін, S-аденозилметіонін; англ.: S-adenosyl-L-methionine/SAMe, S-adenosylmethionine, S-adenosyl-methionine, ademetionine) - похідне незамінної (есенціальної) амінокислоти метіоніну й аденозинтрифосфату (АТФ). Аденозилметіонін, будучи донатором метальної групи, бере безпосередню участь у синтезі фосфатидилхоліну. Крім структурної функції, фосфоліпіди беруть участь у процесах молекулярного транспорту, ділення і диференціювання клітини, стимулюють активність різних ферментних систем.

15 Однак препарат має і досить широкий спектр побічних дій: дискомфорт в епігастральній ділянці, біль у шлунку, печію, алергічні реакції, що обмежує його застосування [Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XI// Под редакцией А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, В.В. Яснецова - М.: Эхо, 2010. - 944 с].

20 В основу винаходу поставлена задача розробити ефективний спосіб корекції метаболічних порушень при НАЖХП, шляхом підбору лікарських засобів з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку метаболічних порушень при даній хворобі, досягти підвищення ефективності лікування з мінімальною побічною дією та забезпечити тривалий ефект.

25 Поставлена задача вирішується тим, що для корекції метаболічних порушень при неалкогольній жировій хворобі печінки в експерименті щурам з моделлю стеатозу печінки застосовують біологічно активну сполуку (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг (доведену розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) внутрішньоочередивно один раз на добу протягом 30 днів.

30 У лікуванні НАЖХП патогенетично виправдане диференційоване застосування препаратів, які мають виражені антиоксидантні, протизапальні, мембранопротекторні, імуномодулюючі властивості, що справляє позитивний терапевтичний вплив на багато ланок патогенезу захворювання. На сьогодні створений оригінальний препарат шляхом синтезу активної субстанції (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (робоча назва Ангіолін), який поєднує у своїй структурі фрагменти молекул тіотриазоліну і L-лізину есцинату і

35 має високі протиішемічні, кардіопротективні, нейропротективні, антиоксидантні та протизапальні властивості [Belenichev I.F. The endothelium-protective effect of 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate(S)-2,6-diaminohexanoic acid (Lysinium): Effects on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of the endotheliocytes of the cerebral vessels of animals with cerebral ischemia / I.F. Belenichev, I.A. Mazur, N.V. Bukhtiyarova// Neurochem. J. - 2013. - Vol. 40, № 4. - P. 296-303]. Внутрішньовенне введення Ангіоліну тваринам з ішемією міокарда приводило до нормалізації співвідношення тіол-дисульфідної системи та системи оксиду азоту в міокарді, а також підвищення активності ендотеліальної NO-синтази, зниження рівня нітритрозину, підвищення рівня відновленого глутатіону і цистеїну, підвищення активності глутатіонредуктази [Колесник Ю.М. Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції та пошук ендотеліопротекторів / Ю.М. Колесник, І.С. Чекман, І.А. Мазур [та ін.]// Журнал НАМИ України - 45 2014. - Т. 20, № 3. - С. 289-299]. Застосування біологічно активної сполуки Ангіоліну в комплексному лікуванні НАЖХП є раціональним з точки зору його впливу на метаболічні процеси, що відбуваються в печінці, та з метою корекції ендотеліальної дисфункції, профілактики серцево-судинних ускладнень.

50 Ангіолін - медична назва (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат (захищений патентом України № 99584, МПК C07D 249/08; A61K 31/4196), який проявляє нейропротективну, ноотропну, кардіопротективну, ендотеліотропну, протиішемічну, антиоксидантну, протизапальну, протигіпоксичну дії та є малотоксичним.

55 В даний час в науковій літературі не описана властивість (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату коригувати метаболічні порушення при НАЖХП, а також не знайдено згадок про медичне застосування зазначеної речовини у схемі лікування НАЖХП.

Відмінною особливістю запропонованого способу є те, що автори вперше для корекції метаболічних порушень при НАЖХП використовують активну субстанцію (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоло-5-тіоацетат (робоча назва Ангіолін), визначивши оптимальне дозування.

60

Запропонований спосіб дозволяє забезпечити значний ефект проти метаболічних порушень при НАЖХП. Це виключає виникнення побічних негативних наслідків при його застосуванні, що сприяє підвищенню корекційної ефективності в порівнянні зі способом-прототипом.

Спосіб здійснюється наступним чином.

5 Модель стеатозу печінки створюють експериментальній тварині шляхом утримування протягом 8 тижнів на гіперкалорійній дієті з високим вмістом жирів та високим вмістом холестерину. Після чого вводять біологічно активну сполуку (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг (доведену розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) внутрішньоочередивно один раз на добу протягом 30 днів.

10 Ефективність способу доведена експериментальними дослідженнями.

Запропонований винахід вирішує основну задачу - підвищення ефективності способу лікування НАЖХП. Суть винаходу виражена сукупністю суттєвих ознак, достатніх для технічного результату. Суттєві ознаки винаходу проявилися в сукупності нових властивостей, що не впливають явно з рівня техніки в даній області.

15 Нові ознаки дозволяють здійснювати ефективну терапію експериментального ураження печінки - НАЖХП, а запропонований винахід може бути використано в медицині. Ідентичної сукупності ознак не виявлено при дослідженні рівня техніки у патентній і науково-медичній літературі.

20 Технічним результатом заявленого винаходу є більш висока фармакологічна активність біологічно активної сполуки (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг (доведеної розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) один раз на добу протягом 30 днів за рахунок досягнення більш вираженого і більш стійкого усунення жирового гепатозу печінки, що забезпечує скорочення термінів лікування, досягнення нормалізації печінкових проб в більш короткі терміни, відсутність побічних ефектів.

25 Між сукупністю суттєвих ознак запропонованого способу і технічним результатом проявляється наступний причинно-наслідковий зв'язок: застосування біологічно активної сполуки (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг (доведеної розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) один раз на добу протягом 30 днів дозволяє зменшити синдром цитолізу (зменшити такі біохімічні показники, як активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази), зменшити синдром холестази (зниження рівня лужної фосфатази), призводить до нормалізації білоксинтетичної функції печінки (рівнів загального білка, альбумінів, коефіцієнта альбуміни/глобуліни), покращити морфологічний стан гепатоцитів, що свідчить про нормалізацію структурно-функціонального стану печінки і, таким чином, зумовлює досягнення

30 очікуваного технічного результату, тобто підвищує ефективність проведеної терапії.

35 Запропонований спосіб пояснюється прикладом конкретного виконання.

Експериментальні дослідження проведені на 70 білих нелінійних щурах-самцях зрілого віку, масою 180-200 г. До початку експериментів тварин витримували на карантині протягом 10 діб. У цей період тварини отримували повноцінну стандартну напівсинтетичну крохмально-казеїнову дієту. В подальшому тварин розподілили на 2 групи: контрольну - 10 інтактних тварин, які продовжували перебувати на цій же дієті в аналогічних із тваринами дослідної групи умовах, та дослідну - 60 щурів, яким створювали модель стеатозу печінки, для чого протягом 8 тижнів утримували на гіперкалорійній дієті з високим вмістом жирів та високим вмістом холестерину, що містила близько 30 % жиру (переважно насичені ліпіди) з додавання холестерину (отримували змішуванням 2 г холестерину та 10 г свинячого сала з 88 г гранул нормального збалансованого раціону) [Kucera O. Experimental models of nonalcoholic fatty liver disease in rats/ O. Kucera, Z. Cervinkova// World J. Gastroenterol. - 2014. - Vol. 20, № 26. - P. 8364-8376]. Після створення моделі стеатозу печінки тварин продовжували утримувати на високожировій дієті, проте частині тварин дослідної групи (20 щурів) вводили ще протягом 4 тижнів біологічно активну сполуку Ангіолін в дозі 50 мг на кг маси тіла (доведений розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) внутрішньоочередивно, а частині тварин (20 щурів) внутрішньоочередивно вводили ще протягом 30 днів гепатопротектор аденозилметіонін в дозі 72 мг на кг маси тіла (доведений розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) внутрішньоочередивно, частині тварин (20 щурів) вводили ще протягом 30 днів розчин Рінгера-Локка (25 мл/кг) внутрішньоочередивно.

55 На 30 добу після створення моделі НАЖХП у всіх тварин під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг) здійснювали забір сироватки крові для біохімічного дослідження та зразків тканини печінки для морфологічного дослідження.

60 Отримані результати експерименту показали, що досліджувані сполуки мають гепатопротекторну дію різного ступеня виразності. Вивчення інтенсивності синдрому цитолізу у щурів при корекції експериментальної моделі НАЖХП показало, що меншою була активність

аланінамінотрансферази при застосуванні ангіоліну (на 17,3 %, $p < 0,05$) проти нелікованих тварин із моделлю НАЖХП, дещо менше - на тлі введення аденозилметіоніну (на 11 %, $p > 0,05$). Також була меншою активність гамма-глутамілтранспептидази при застосуванні обох препаратів порівняно з тваринами, які не отримували лікування (табл. 1), а саме: на 32,4 % при введенні ангіоліну ($p < 0,05$), дещо менше при застосуванні аденозилметіоніну - на 20,9 % ($p < 0,05$). Активність аспартатамінотрансферази не наближалася до контрольних величин при застосуванні обох препаратів, проте слід відмітити, що після введення аденозилметіоніну цей показник статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) від такого у нелікованих тварин та був вищим, ніж у тварин інтактної групи на 25,9 % ($p < 0,05$), а після введення ангіоліну був вищим лише на 21,3 % та статистично відрізнявся на 8,7 % ($p < 0,05$) від такого у нелікованих тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика біохімічних показників синдрому цитолізу у щурів з моделлю НАЖХП та після корекції аденозилметіоніном та ангіоліном ((S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату) ($M \pm m$)

	Інтактні щури (n=10)	Щури з моделлю НАЖХП		
		без лікування (n=10)	Корекція аденозилметіоніном (n=10)	Корекція ангіоліном (n=10)
Аспартатамінотрансфераза (Од/л)	160,26±14,72	223,08±6,53*	216,37±9,32*	203,74±5,37*#
Аланінамінотрансфераза (Од/л)	182,43±12,38	241,62±17,72*	214,65±12,63*	199,85±7,35#
Гамма-глутамілтранспептидаза (Од/л)	9,86±0,32	15,62±0,86*	12,35±0,58*#	10,56±0,44#

Примітка:

* - статистично значуща різниця з показниками в інтактних тварин ($p < 0,05$)

- статистично значуща різниця з показниками у тварин з моделлю НАЖХП без лікування ($p < 0,05$)

Оскільки біохімічними маркерами синдрому холестазу є рівень загального, непрямого білірубіну та активність лужної фосфатази, ми оцінювали рівень цих показників для оцінки ефективності ангіоліну та аденозилметіоніну (Табл. 2). Показником, який найбільш яскраво презентував синдром холестазу у щурів з моделлю НАЖХП, була активність лужної фосфатази, яка у нелікованих тварин була більшою на 31,6 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою. Меншою активність лужної фосфатази порівняно з нелікованою групою була як при введенні аденозилметіоніну (на 24,1 %, $p < 0,05$), так і ангіоліну (на 27,6 %, $p < 0,05$). При дослідженні вмісту загального та непрямого білірубіну ми не встановили статистично достовірних відмінностей на тлі застосування аденозилметіоніну та ангіоліну (Табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика біохімічних показників синдрому холестазу у щурів з моделлю НАЖХП та після корекції аденозилметіоніном та ангіоліном ((S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату) (M±m)

	Інтактні щури (n=10)	Щури з моделлю НАЖХП		
		без лікування (n=10)	Корекція аденозилметіоніном (n=10)	Корекція ангіоліном (n=10)
Лужна фосфатаза (Од/л)	381,16±24,14	557,33±23,24*	421,93±28,17#	403,45±23,24#
Загальний білірубін (мкмоль/л)	8,63±0,51	9,83±0,62	8,74±0,31	8,68±0,47
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	4,74±0,52	4,84±0,54	4,78±0,51	4,75±0,49

Примітка:

* - статистично значуща різниця з показниками в інтактних тварин (p<0,05)

- статистично значуща різниця з показниками у тварин з моделлю НАЖХП без лікування (p<0,05)

Рівень загального білка був найбільш наближеним до такого у тварин інтактної групи при введенні ангіоліну (p<0,05). Цей показник у сироватці крові експериментальних тварин, яким проводили лікування НАЖХП аденозилметіоніном, був меншим (p<0,05), ніж у тварин інтактної групи. Схожа тенденція спостерігалася і при визначенні вмісту альбуміну. Вміст альбумінів порівняно з тваринами з моделлю НАЖХП без лікування був більшим, як при введенні аденозилметіоніну (на 25,9 %, p<0,05), так і ангіоліну (на 30,9 %, p<0,05) та наближався до такого рівня, як у інтактних тварин. При застосуванні обох препаратів зареєстрували більший коефіцієнт альбуміни/глобуліни, проте достовірна різниця з показником групи нелікованих тварин мала місце лише при застосуванні ангіоліну на 31,3 % (p<0,05) (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика білоксинтетичної функції печінки у щурів з моделлю НАЖХП та після корекції аденозилметіоніном та ангіоліном ((8)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату) (M±m)

	Інтактні щури (n=10)	Щури з моделлю НАЖХП		
		без лікування (n=10)	Корекція аденозилметіоніном (n=10)	Корекція ангіоліном (n=10)
Загальний білок (г/л)	82,45±1,15	67,14±2,07*	73,14±2,16*#	79,18±2,13#
Альбуміни (г/л)	49,18±2,36	31,16±2,68*	42,05±2,25*#	45,12±1,54#
Коефіцієнт альбуміни/глобуліни	1,61±0,14	0,90±0,08*	1,19±0,20*	1,31±0,22#

Примітка:

* - статистично значуща різниця з показниками в інтактних тварин (p<0,05);

- статистично значуща різниця з показниками у тварин з моделлю НАЖХП без лікування (p<0,05)

Отримані результати морфологічного дослідження тканини печінки експериментальних тварин з моделлю НАЖХП на тлі введення біологічно активної сполуки (S)-2,6-діаміногексанової

кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг свідчать про відновлення часточкової структури паренхіми печінки порівняно з тваринами з моделлю НАЖХП без корекції. Свідченням активації відновлювальних процесів у печінці на тлі застосування біологічно активної сполуки (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат була суттєва інтенсифікація величини індексу маси двоядерних гепатоцитів, який був достовірно більшим, ніж у тварин з моделлю НАЖХП без корекції, достовірно більший функціональний ядерно-клітинний індекс, ніж у тварин з моделлю НАЖХП без корекції.

В рамках цього винаходу було виявлено, що біологічно активна сполука (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг має, в порівнянні з прототипом, мала несподівано більш високу гепатопротекторну й антигепатотоксичну активність, що забезпечує корисні властивості у лікуванні НАЖХП.

Отже, відмітні ознаки винаходу є суттєвими, адже кожна із них має причинно-наслідковий зв'язок з реалізацією вищезазначеного технічного результату, а їхня сукупність відповідає критерію "новизна", оскільки не впливає з досліджуваного рівня техніки явним чином і була неочевидною.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб корекції метаболічних порушень при неалкогольній жировій хворобі печінки, що включає застосування лікарських засобів в експерименті щурам з моделлю стеатозу печінки, який **відрізняється** тим, що додатково вводять біологічно активну сполуку (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат у дозі 50 мг/кг (доведену розчином Рінгера-Локка до 25 мл/кг) внутрішньоочеревинно один раз на добу протягом 30 днів.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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