



(51) МПК
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/10 (2020.08); *A61K 47/30* (2020.08); *A61P 3/00* (2020.08); *A61P 17/00* (2020.08); *A61P 43/00* (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2017116682, 11.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.03.2014

Дата регистрации:
19.11.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2013 US 61/794,490

Номер и дата приоритета первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2015143270 15.03.2013

(43) Дата публикации заявки: 23.10.2018 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 19.11.2020 Бюл. № 32

Адрес для переписки:

123242, Москва, пл. Кудринская, д. 1, а/я 35,
"Михайлюк, Сороколат и партнеры -
патентные поверенные"

(72) Автор(ы):

РАГХАВАН Палаякотай Р. (US)

(73) Патентообладатель(и):

НАНОРКС, Инк. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете

о поиске: US 20100215752 A1, 26.08.2010. US
4670471 A1, 02.06.1987. RU 2361430 C2,
20.07.2009. CABRERA L. et al. tudy of the
intererction between policosanol and excipients".
Boll. Chem Farm 2002;141(2):138-42.

(54) МЕТАДИХОЛ - ЖИДКИЕ И ГЕЛЕВЫЕ НАНОЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к медицине,
а именно к терапии, и касается лечения
заболеваний, связанных с активностью рецептора
VDR. Для этого вводят эффективное количество
фармацевтического состава, содержащего

наночастицы поликосанола, обратного агониста
рецептора витамина D. Это обеспечивает
эффективное лечение при отсутствии побочных
эффектов, в частности гиперкальциемии. 6 з.п. ф-
лы, 15 ил., 1 табл., 5 пр.

C 2
2 7 3 6 7 5 2
R U

R U
2 7 3 6 7 5 2
C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/10 (2020.08); A61K 47/30 (2020.08); A61P 3/00 (2020.08); A61P 17/00 (2020.08); A61P 43/00 (2020.08)

(21)(22) Application: **2017116682, 11.03.2014**

(24) Effective date for property rights:
11.03.2014

Registration date:
19.11.2020

Priority:

(30) Convention priority:
15.03.2013 US 61/794,490

Number and date of priority of the initial application,
from which the given application is allocated:
2015143270 15.03.2013

(43) Application published: **23.10.2018 Bull. № 30**

(45) Date of publication: **19.11.2020 Bull. № 32**

Mail address:

**123242, Moskva, pl. Kudrinskaya, d. 1, a/ya 35,
"Mikhajlyuk, Sorokolat i partnery - patentnye
poverennye"**

(72) Inventor(s):

RAGHAVAN, Palayakotai, R. (US)

(73) Proprietor(s):

NANORX, INC. (US)

(54) **METADICHOL-LIQUID AND GEL NANO-DRUGS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; therapy.

SUBSTANCE: present invention relates to treatment of diseases associated with VDR receptor activity. That is ensured by administering an effective amount of a pharmaceutical formulation containing nanoparticles

of policosanol, an inverse agonist of the vitamin D receptor.

EFFECT: this provides effective treatment with no side effects, particularly hypercalcemia.

7 cl, 15 dwg, 1 tbl, 5 ex

C 2
2 7 3 6 7 5 2
R U

R U
2 7 3 6 7 5 2
C 2

ПРИТЯЗАНИЕ НА ПРИОРИТЕТ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент США № 61/794 490, поданной 15 марта 2013 года, содержание которой включается в настоящее описание в полном объеме для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к новому лекарственному препарату метадихол (Metadichметамеол), который представляет собой наночастицы в жидком пероральном и в полимерном наногелевом лекарственном препарате. Лекарственный препарат метадихол (ранее описанный в патентной заявке США № 12/ 691 706) ведет себя как обратный агонист против рецептора витамина D (VDR). Настоящая заявка относится к способам лечения и профилактики болезней и расширяет диапазон терапевтических эффектов за пределы того, что наблюдается при использовании 1,25-дигидроксивитамина D3 (кальцитриола) – активной формы витамина D в человеческом организме.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Витамин D, поступающий в организм либо с пищей, либо под действием ультрафиолетового облучения 7-дегидрохолестерола в эпидермисе, метаболизируется в его гормональную форму. Кератиноциты кожи уникальны тем, что не только являются основным источником витамина D для организма, но и тем, что обладают ферментативным механизмом для метаболизирования витамина D в активные метаболиты. Витамин D и/или его рецептор регулируют многие функции кожи: эти функции включают ингибирование пролиферации, стимулирование дифференциации, включая образование барьера проницаемости, укрепление врожденного иммунитета, регулирование цикла волосяного фолликула и супрессию опухолей.

[0004] При воздействии ультрафиолетового излучения клетки в эпидермисе превращают связанный с холестерином стероид в витамин D или холекальциферол. Витамин D незаменим для развития костей. Ультрафиолетовое излучение, необходимое для синтеза витамина D (в частности, УФ-В), достигает поверхности Земли в большом количестве лишь на протяжении нескольких часов в сутки, когда Солнце высоко.

Намного меньше его достигает поверхности Земли на высоких широтах, чем на низких широтах, и очень мало достигает поверхности Земли в облачные дни или зимой. Даже при этом среднестатистический белолицый человек может получить и сохранить запас витамина D на несколько дней всего при одночасовом воздействии полуденного солнца. Темнокожие люди, живущие на высоких широтах, с большей вероятностью страдают от недостатка витамина D, чем белолицые люди.

[0005] Наиболее важный источник витамина D вырабатывается под действием солнца на холестерин в коже. Витамин D модулирует Т-клеточные иммунные реакции и обладает противовоспалительными свойствами, и усиливает врожденные иммунные реакции индуцированием гена человека для кателицидина. Кателицидины и дефензины – это малые пептиды с амфипатическими структурами, позволяющими им разрушать целостность клеточной мембраны патогена, что приводит к его гибели. Большинство иммунокомпетентных клеток или те эпителиальные клетки, которые находятся в контакте с окружающей средой, экспрессируют эти белки. Недостаток этих пептидов приводит к повышенной подверженности инфекции.

[0006] Витамин D поступает в кровь и переносится в печень, где происходит его гидроксилирование с образованием 25-гидроксивитамина D3 (кальцидиола, основной циркулирующей формы витамина D). В почках фермент 25-гидроксивитамин D3-I-гидроксилаза катализирует второе гидроксилирование 25-гидроксивитамина D, приводящее

к образованию 1,25-дигидроксивитамина D₃ (кальцитриола, 1 альфа, 25-дигидроксивитамин-D) – наиболее активной формой витамина D. Большинство физиологических действий витамина D в организме связано с активностью 1,25-дигидроксивитамина D. Кератиноциты в эпидермисе имеют ферменты гидроксилазы, локально превращающие витамин D в 1,25-дигидроксивитамин D₃ (Bikle, et al, 1986, Biochemistry, 25 (7): 1545-15480) – форму, регулирующую эпидермальные пролиферацию и дифференциацию. В коже рецептор витамина D (VDR) играет другие роли, независимые от его ассоциации с 1,25 дигидроксивитамин D₃. Например, VDR играет важную роль в регулировании цикла роста зрелых волосяных фолликулов (Bikle, et al, J. Bone Miner. Metab, (2010) 28:117-130). Определенные мутации у VDR приводят к нерегулируемой экспрессии гена, приводящей к aberrантному циклу волосяного фолликула и алопеции (облысению) у мышей (28, 29) и людей (30). Кроме того, VDR действует как онкосупрессор в коже. VDR представляет собой один из нескольких факторов, управляющих этими двумя разными ролями. Кроме того, 1,25-дигидроксивитамин-D₃ является сильнодействующим иммуномодулятором в коже.

Функции здоровой кожи

[0007] Фотозащита. Световое повреждение – это повреждение кожи, вызванное ультрафиолетовым (УФ) светом. В зависимости от дозы УФ-свет может вызвать повреждение ДНК, воспалительные реакции, апоптоз (запрограммированную гибель) клеток кожи, старение кожи и рак кожи. В результате некоторых исследований, главным образом, исследований *in vitro* (на клеточных культурах) (Dixon, KM, et al. 2005, J Steroid Biochem Mol Biol, 97(1-2): 137-143), исследований на мышах, в которых 1,25-дигидроксивитамин D₃ наносили локально на кожу перед облучением или сразу же после него, установлено, что витамин D проявляет фотозащитные действия (Gupta, et al., 2007, J Invest Dermatol. 127(3):707-715). Документально подтвержденные действия в клетках кожи включают меньшее повреждение ДНК, меньший апоптоз, повышенное выживание клеток и меньшую эритему. Механизмы этих действий неизвестны, однако в одном исследовании на мышах было установлено, что 1,25-дигидроксивитамин D₃ индуцировал экспрессию металлотионеина (белка, защищающего от свободных радикалов и окислительного повреждения) в базальном слое эпидермиса. Кроме того, было высказано предположение, что фотозащите способствуют негеномные действия витамина D; эти действия витамина D включают каскады клеточной сигнализации, открывающие кальциевые каналы. 1,25-дигидроксивитамин D₃ регулирует экспрессию кателицидина (LL-37/hCAP18) (40, 41) – противомикробного белка, который опосредствует врожденный иммунитет в коже стимулированием заживления ран и восстановлением тканей. В одном исследовании на людях было установлено, что на ранних стадиях нормального заживления ран активизируется экспрессия кателицидина (Gombart AF, Fasseb J., 2005, 19(9): 1067-1077). Результаты других исследований показали, что кателицидин модулирует воспаление в коже (Kratz, G, et al., 2003, J Invest Dermatol. 120(3):379-389), индуцирует развитие кровеносных сосудов (Kupatt C, et al., J Clin Invest., 2003, 111(11): 1665- 1672) и улучшает реэпителизацию (процесс восстановления эпидермального барьера для повторного установления функционального барьера, защищающего нижележащие клетки от воздействий окружающей среды). Показано, что активная форма витамина D и его аналогов активизирует экспрессию кателицидина в культивированных кератиноцитах (Sthale M, 2005, J Invest Dermatol., 124(5): 1080-1082).

[0008] Для предотвращения вреда при таких болезнях, как розацеа (розовые угри), необходимы более низкие уровни витамина D или даже локально активные ингибиторы сериновых протеаз и антагонистов витамина D. При розацеа больные могут получать

пользу от терапий, блокирующих экспрессию и процессинг кателицидина. У больных с тяжелой формой розацеа описаны полиморфизмы у гена рецептора витамина D, что свидетельствует об участии в патогенезе сигнализации витамина D3 (Jansen T, et. al, J Dermatol 2004; 31:244- 246.). Блокирование экспрессии кателицидина путем направления пути витамина D3 могло бы послужить новым терапевтическим подходом при розацеа. Как пример, показано, что аналоги витамина D3 без внутренней активности в рецепторе витамина D ингибируют 1,25D3-индуцированный кателицидин в кератиноцитах in vitro (Liu P.T, et. al, Science 2006; 311:1770-1773).

[0009] При псориазе блокирование пептида кателицидина могло бы разорвать замкнутый круг повышенной экспрессии LL-37, активации дендритных клеток и кожного воспаления. И в этом случае стратегии, направленные на снижение кателицидина в кератиноцитах, могли бы нацеливать сигнализацию витамина D3. Парадоксально то, что в течение продолжительного времени аналоги витамина D3 используются при лечении псориаза. Аналоги витамина D3 связываются с рецептором витамина D и активируют его и, следовательно, должны повышать кателицидин в кератиноцитах, при этом предположительно усугубляя воспаление при псориазе. Однако верно противоположное: аналоги витамина D выступают как один из столпов местного лечения псориаза. Они уменьшают кожное воспаление и реверсируют морфологические изменения в местах поражения кожи (Lebwohl M, et. al, J Am Acad Dermatol 2004; 50:416-430). Понимание молекулярных действий аналогов витамина D3 на кожную врожденную иммунную функцию в конечном итоге приведет к более эффективному лечению. Таким образом, влияние на экспрессию кателицидина посредством сигнализации витамина D3 могло бы предоставить новый подход в лечении довольно распространенных кожных болезней. Однако? перед тем, как использовать «солнечный витамин» для лечения, необходимо провести дополнительные экспериментальные работы и клинические исследования, чтобы доказать его безопасность и положительные свойства. В целом, имеющиеся данные всецело подтверждают важность противомикробных пептидов для здоровой человеческой кожи, но для использования этой информации в терапевтических целях еще необходимо предпринять важные шаги.

[0010] Экзема (Bjorn Hartmann, et. al, Journal of Investigative Dermatology (2012), Volume 132) – это хроническое воспалительное заболевание кожи, достигшее размеров почти эпидемии у детей. Кроме того, это заболевание, с которым трудно бороться, и поскольку оно начинает развиваться еще в детстве, оно часто является первым проявлением атрофии. Клинические признаки экземы включают зудящую красную кожу, сопровождающуюся сухостью и лихенификацией. В прошлом варианты лечения заключались, главным образом, в избегании мыла и воды. Со временем эти варианты значительно усовершенствовались нефармакологическими и фармакологическими подходами. Однако экзема по-прежнему остается трудноразрешимой проблемой в лечении. Частью трудности в разработке новых вариантов лечения оказалась относительная неудача в переносе базовой научной информации в клиническую практику. Есть надежда, что более новые методы биологических исследований помогут перекрыть этот пробел и привести к более высоким показателям успеха.

[0011] Атопический дерматит (АД) – это распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, частота случаев которого в промышленно развитых странах за последние несколько десятилетий значительно возросла. АД – это многофакторное гетерогенное заболевание с самыми разными дефектами иммунной системы, механизмов противомикробной защиты и целостности эпидермального барьера, которые в совокупности способствуют риску и тяжести развития АД (J Innate

Immun 2011; 3:131-141).

[0012] Топические кортикостероиды являются золотым стандартом для лечения атопического дерматита на протяжении многих десятилетий. Появление иммуномодулирующих лекарственных средств такролимус и пикролимус стало первым крупным шагом в лечении этого заболевания за 40 лет. Было исследовано большое количество других терапевтических воздействий, и хотя установлено, что некоторые из них дают положительные результаты, ни одно из них не превзошло по эффективности топические кортикостероиды. Менее тяжелые формы экземы обычно успешно лечатся топическими стероидами или иммуномодулирующими лекарственными средствами.

[0013] Проблему представляет стероидрезистентная форма экземы, поскольку большинство дополнительных терапевтических процедур не излечивает полностью это состояние.

[0014] Бородавки – это доброкачественная пролиферация кожи и слизистой оболочки, вызванная инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ – повсеместный вирус, и реципиенты почечного трансплантата (РПТ) могут никогда полностью не избавиться от инфекций ВПЧ, представляющих собой наиболее часто рецидивирующие инфекции. Эта инфекция важна из-за ее связи с развитием некоторых видов рака кожи, в частности, плоскоклеточного рака. Важными аспектами стратегии управления являются регулярное наблюдение, избегание солнца и обучение больных. Бородавки обычно лечатся традиционными деструктивными способами терапевтического воздействия, такими как криотерапия жидким азотом, локальная инъекция блеомицина, электрокоагуляция, местное применение глутаральдегида и местная и системная интерферон-бета терапия (S. Gibbs, et. al, British Medical Journal, vol. 325, no. 7362, pp. 461-464, 2002). Однако больные плохо переносят эти способы терапевтического воздействия, поскольку они часто причиняют боль, особенно у детей, и иногда после лечения остаются шрамы или пигментация. Ни один из способов лечения не является одинаково эффективным, и бородавки часто трудно поддаются лечению, особенно у больных с ослабленным иммунитетом, качество жизни которых находится под угрозой. Исследователи сообщили о реципиенте почечного трансплантата с бородавкой на правом указательном пальце, которая была успешно вылечена топическим активированным витамином D (Luciano Moscarelli, et. al, Case Reports in Transplantation Volume 2011, Article ID 368623).

[0015] Облысение (алопеция) – это внушающий страх побочный эффект многих протоколов химиотерапии и один из многих физиологических разрушительных аспектов лечения рака. В настоящее время какая-либо удовлетворительная стратегия подавления вызванной химиотерапией алопеции отсутствует. За последнее десятилетие с помощью моделей грызунов удалось достигнуть некоторого прогресса в понимании молекулярных механизмов вызванного химиотерапией облысения. Однако патобиология реакции человеческого волосяного фолликула на химиотерапию остается, в основном, неизвестной (Владимир А. Бочкарев, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings (2003) 8, 72-75).

[0016] Андрогенетическая алопеция – это наиболее распространенное облысение у мужчин, определяемое, главным образом, генетическими факторами и периферическим действием андрогенов. В патогенез андрогенетической алопеции вовлечены и другие механизмы, такие как хроническое воспаление и несколько гормонов или витаминов, подобных альдостерону, инсулину или витамину D. Диагноз андрогенетической алопеции ставится по клинической истории болезни и после клинического обследования. Миноксидил и финастерид – это основные лекарственные средства, утвержденные для лечения андрогенетической алопеции. Андрогенетическая алопеция связана с факторами

риска сердечно-сосудистых заболеваний и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Алопеция – это признак мутаций рецептора витамина D (VDR) у людей и у VDR-0 мышей. Такая алопеция является результатом неспособности начать анагенную фазу цикла развития волоса после завершения морфогенеза фолликула.

5 [0017] Таким образом, если первоначальный волос выпал, то он повторно расти не будет. Экспрессия VDR в эпителиальном компоненте волосяного фолликула – кератиноците – является критической для поддержания цикла развития волоса. Для того чтобы определить, какие функциональные области VDR необходимы для цикла развития волоса, в кератиноцит VDR-0 мышей были направлены мутантные трансгены VDR. Кератиноцит - специфическая экспрессия трансгена с мутацией в гормон-связывающем домене, которая исключает связывание лигандов, восстанавливает нормальный цикл развития волоса у VDR-0 мышей, а трансген VDR с мутацией в домене функции активации-2, ухудшающей стимуляцию коактиватора ядерных рецепторов, приводит к частичному выздоровлению. С алопецией у людей и мышей связаны также мутации в корепрессоре Hairless ядерных рецепторов. Hairless связывает VDR, что приводит к репрессии транскрипции. Никакая мутация VDR не влияет на взаимодействия Hairless или его способность «выключать» транскрипцию. Эти исследования демонстрируют, что действия VDR на волосяной фолликул являются лиганд-независимыми, и указывают на новые молекулярные и клеточные действия этого ядерного рецептора (Kristi Skorija, et. al, Molecular Endocrinology 19: 855-862, 2005).

10 [0018] Действия витамина D на волосяные фолликулы описаны в предыдущих отчетах. Местная предварительная обработка витамином D3 усиливала повторный рост волос у мышиной модели алопеции, вызванной химиотерапией (Paus R, et. al, Cancer Res 1996; 56:4438- 4443). Как сообщалось, у мутантных мышей с нулевым ядерным рецептором витамина D (VDR) развивались алопеция и слабые усики, хотя после рождения до отлучения от матери они имели нормальный волос (Li YC, et. al, Proc Natl Accad Sci USA 1997; 94: 9831-9835). Это позволяет предположить, что такие мыши могут развивать нормальный первоначальный волосяной покров, но не могут регулировать постнатальные циклы развития волоса. У людей известно, что мутации кодирующего гена VDR вызывают наследственный витамин D-резистентный рахит с алопецией (Miller J, et. al, J Invest Dermatol 2001; 117:612- 617; Zhou Y, et. al, J Bone Miner Res 2009; 24: 643-651]. Кроме того, показано, что VDR поддерживает гомеостаз волосяных фолликулов, являющийся лиганд-независимым, и высказано предположение, что для поддержания гомеостаза волосяных фолликулов требуется стимуляция рецептором VDR новых совместных модуляторов ядерных рецепторов (K. Skorija, et. al, Mol. Endocrinol. 19 (4) (2005) 855-862).

15 [0019] В ходе клинического исследования фазы I, в которой участвовало 14 больных, не удалось продемонстрировать эффективность топического кальцитриола при профилактике алопеции, вызванной химиотерапией (Hidalgo M, et. al, Anticancer Drugs 10:393- 395, 1999 «Клиническое исследование (фаза I) топического топитриола (кальцитриол, 1,25-дигидроксивитамин D3) для профилактики алопеции, вызванной химиотерапией»). Высказано предположение, что резистентность к витамину D3 также играет роль при алопеции (Hochberg Z, et. al, Am J Med 77:805-811, 1984).

20 [0020] В исследовании 2010 года «Global Burden of Disease (GBD)» («глобальное бремя болезней») ((Roderick J Hay, et. al, Journal of Investigative Dermatology (28 октября, 2013 г.) было оценено GBD, отнесенное к 15 категориям заболевания кожи, с 1990 по 2010 год для 187 стран. На глобальном уровне кожные заболевания занимали четвертое место в бремени несмертельных болезней. Если проанализировать большой объем данных,

чем был использован ранее, бремя этих болезней огромно в странах как с высоким, так и низким доходом населения. Эти результаты настоятельно свидетельствуют в пользу включения профилактики и лечения кожных заболеваний в будущие глобальные стратегии здравоохранения как безотлагательный вопрос.

5 [0021] Циркулирующий 1,25-дигидроксивитамин D₃, связанный витамин-D-связывающим транспортным белком (DBP), может доставляться системно к клеткам-мишеням витамина D, удерживающим гормон посредством экспрессии ядерного рецептора витамина D (VDR). Кишечные эпителиальные клетки и остеобласты
10 представляют собой основные сайты экспрессии VDR (рецептора витамина D), в которых рецептор опосредствует действия 1,25 дигидроксивитамина D₃ для стимуляции кишечной абсорбции кальция и фосфатов и перестройки скелетного минерала соответственно (Haussler, et al., 2013, Calcif Tissue Int, 92:77-98). При занятии 1,25 дигидроксивитамин D (1,25D) VDR взаимодействует с ретиноидным X рецептором (RXR) с образованием гетеродимера, который связывается с реагирующими с витаминами D элементами в
15 области генов, непосредственно контролируемой 1,25D. Путем рекрутирования комплексов либо коактиваторов, либо корепрессора, лиганд-активированный VDR-RXR модулирует транскрипцию генов, кодирующих белки, которые распространяют традиционные функции витамина D, включая сигнализацию кишечной абсорбции кальция и фосфатов для влияния на скелетный и кальциевый гомеостаз. Болезни-мишени,
20 предполагаемые для аналогов витамина D, соответственно включают остеопороз путем мобилизации минералов из костей, вторичный гиперпаратиреоз для уменьшения транскрипции гена паратиреоидного гормона (ПТГ) и блокирования гиперплазии главных клеток, аутоиммунные болезни, такие как псориаз и астма, отторжение органов-трансплантатов, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, вынужденный контроль мочевого пузыря, контроль кровяного давления путем подавления биосинтеза
25 ренина, диабета I типа и секреция инсулина путем влияния на функцию клеток поджелудочной железы, противовоспалительные события посредством ингибирования циклооксигеназы-2 (COX-2) и рак посредством установленных антипролиферативных и пролиферативных действий на самые разные клеточные линии, такие как
30 молочная железа, предстательная железа и ободочная кишка (Pike, et al., 2012, Rev Endocr Metab Disord, 13:45-55).

[0022] Таким путем 1,25-дигидрокси-D₃ выявляет свои две основные функции: профилактика рахита у детей и остеопении у взрослых, а также упрочнение костей посредством их ремоделирования. Таким образом, хотя витамин D и не играет
35 непосредственной роли в кальцификации костей, он отвечает за поставку адекватных количеств минералов кальция и фосфора.

[0023] Экстраренальный 1,25-дигидроксивитамин-D₃ может также продуцироваться локально в ряде клеточных типов, экспрессирующих VDR, особенно в коже, клетках иммунной системы, ободочной кишке, поджелудочной железе и сосудистой сети.
40 Важность локальных действий 1,25-дигидрокси-D₃-VDR полностью не определена, но оказывается, что витамин D, вероятно, во взаимодействии с другими регуляторами, оказывает действие иммунного регулирования, противомикробной защиты, детоксикации ксенобиотиков, противораковое действие, действие контроля секреции инсулина и сердечно-сосудистых выгод (Hussler, et al. 2013, Calcif Tissue Int, 92:77-98).

45 [0024] 1,25-дигидроксиголекальциферол, т. е., кальцитриол, биологически активная форма витамина D, - это секостероид, действующий путем связывания с внутренними клетками VDR. Предполагается, что рецепторы VDR пребывают в цитоплазме и в ядре без гормона в несвязанном состоянии. VDR связывает несколько форм

холекальциферола; однако его сродство к 1,25-дигидроксихолекальциферолу примерно в 1000 раз выше сродства к 25-гидроксихолекальциферолу (Hewisson, et al., 2012, Plos One, Volume 7, Issue 1, e30773).

5 [0025] Кальцитриол, активная гормональная форма витамина D, также действует через VDR для регулирования важных функций, таких как пролиферация и дифференциация клеток и иммунные функции. Кальцитриол оказывает двухфазные действия на рост клеток, в которых физиологические дозы стимулируют пролиферацию клеток, а высокие фармакологические дозы ингибируют рост клеток. Считается, что кальцитриол и его производные эффективны при лечении онкологических заболеваний
10 благодаря задержке роста новообразований, индуцированию апоптоза и стимуляции дифференциации клеток злокачественного новообразования. Для ингибирования роста раковых клеток нынешние производные кальцитриола вводят в больших дозах. К сожалению, большие дозы вызывают токсические уровни кальция в сыворотке крови.

[0026] Кроме того, терапевтические возможности 1,25-дигидроксихолекальциферола
15 в значительной степени ограничены мощным действием этого гормона на кальциевый метаболизм, поскольку высокие дозы, необходимые для получения терапевтического эффекта, например, при псориазе, онкологическом заболевании или иммунологических нарушениях, вызовут серьезные побочные эффекты, возникшие в результате гиперкальциемии. Для того чтобы ингибировать рост клеток нынешние технологии
20 используют комбинации производных витамина D и терапий, специфически ослабляющих кальциемические токсичности, создаваемые такими высокими фармакологическими дозами.

[0027] Витамин D и его аналоги, потенциально эффективные в задержке аномальной пролиферации клеток или роста новообразований, имеют недостаток, заключающийся
25 в том, что они представляют собой сильнодействующие кальциемические факторы, вызывающие повышенные уровни кальция в крови путем стимуляции кишечной абсорбции кальция и ресорбции кальция в костях. Соответственно, есть необходимость в селективных молекулярных модификациях витамина D для уравнивания потенциальной функции в качестве агониста ядерного рецептора или обратного
30 (инверсного) агониста и в то же время для поддержания специфичности ткани и достаточной метаболической стабильности с постоянным контролем над тем, чтобы не вызвать гиперкальциемию и гипофосфатемию. Следовательно, в настоящее время основное внимание направлено на новые производные или аналоги витамина D со слабыми кальциемическими действиями и широким терапевтическим окном. Эти и другие
35 цели и преимущества, а также дополнительные патентоспособные признаки станут очевидными специалисту в области техники, к которой относится изобретение, из подробного описания, приведенного в настоящем документе.

[0028] Соединения, имеющие VDR-подобную активность, известны в области техники, к которой относится изобретение, и описаны в многочисленных патентах США и в
40 научных публикациях как агонисты и как антагонисты. Противопоставленные патенты включают как агонистов (патент США №6689922, патент США № 7101865, патент США № 7595345, патент США № 7566803, патент США № 7659296, патент США № 7750184) и как антагонистов (патентная заявка США № 10/481052, патент США № 7361664, патент США № 7915242, патентная заявка США № 12/266513, патентная заявка
45 США № 10/774843). В области техники, к которой относится изобретение, общеизвестно и общепринято, что VDR-подобная активность используется для лечения млекопитающих, включая людей, для вылечивания или ослабления симптомов, связанными с многочисленными болезнями и состояниями.

[0029] Известно, что лиганды VDR (витамин D и его производные) имеют широкий спектр активности, включая действия на пролиферацию и дифференциацию клеток, в самых разных биологических системах. Эта активность позволила использовать производные витамина D при лечении самых разных болезней, включая

5 дерматологические нарушения и онкологические заболевания. В известном уровне техники разработано большое число химических соединений, обладающих подобной витамину D биологической активностью, и существует большой объем патентной и химической литературы, описывающей эти соединения (Schrager, et al. 2009, JABFM, 9, Vol. 22, No. 6).

10 [0030] Важность VDR показана в работе Ramagopalan et al. 2010: Genome Research, 20: 1351 путем изолирования фрагментов геномной ДНК, связанной с VDR до и после лечения клеток кальцитриолом, и затем секвенирования фрагментов ДНК. Путем картирования секвенированных последовательностей обратно в геном авторы этой работы идентифицировали более 2 700 сайтов связывания VDR – количество,

15 показывающее, насколько важен витамин D людям, и большое разнообразие биологических путей, в которых витамин D играет роль.

[0031] Хотя открытие активности агониста или даже “суперагониста” является известным, потенциальной терапевтической ценностью обладают и лиганды, избирательно стабилизирующие антагонистическую конформацию лиганд-связывающего

20 домена (LBD) рецептора VDR в конструкции VDR-RXR-DVRE для предотвращения индукции трансактивации. Степень сродства аналога витамина D к VDR представляет меньшую важность, чем его выравнивание со специфическими контактными сайтами в лиганд-связывающем домене для продуцирования различных конформаций VDR с модифицированными транскрипционными последовательностями. В литературе

25 сообщается о 3000 связанных с витамином D соединениях, которые уже синтезированы с целью минимизировать или полностью исключить гиперкальциемические побочные эффекты, при этом поддерживая требуемые уровни в плазме крови, желаемые свойства трансактивации и специфичности клеток. Многие аналоги витамина D, ограничивающие связующее средство и определяющие его функцию как агониста или антагониста,

30 потенциал модификации болезни и, в конечном итоге, присущую клиническую ценность.

[0032] К сожалению, соединения, имеющие подобную витамину D активность (например, кальцитриол), при терапевтических уровнях дозы вызывают и ряд нежелательных побочных эффектов, включая гиперкальциемию. Эти побочные эффекты ограничивают приемлемость и полезность витамина D для лечения заболеваний.

35 Известных инверсных агонистов VDR не существует, и метадихол является первым в своем роде.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0033] Предлагаемые соединения могут использоваться для предотвращения некоторых нежелательных побочных эффектов витамина D при введении для лечения

40 или профилактики некоторых заболеваний или состояний.

[0034] Настоящее изобретение дополнительно относится к использованию инверсных агонистов рецептора витамина D (VDR) при связывании с сайтами рецепторов в биологических системах, включая млекопитающих, для поддержания базального уровня активности на указанных сайтах рецепторов.

45 [0035] В одном конкретном аспекте настоящего изобретения предлагается способ лечения патологического состояния у людей. Состояния, подверженные лечению, связаны с активностью рецептора VDR. Этот способ включает введение людям инверсного агониста VDR, способного связываться с рецептором VDR или его

подтипами: инверсный агонист вводят в количестве, фармацевтически эффективном для обеспечения благоприятного терапевтического эффекта в отношении патологического состояния у млекопитающего.

5 [0036] Инверсный агонист VDR может вводиться людям вовнутрь, т. е. внутривенно, интубацией или в смеси с пищей или водой, или парентерально, например внутривенно, внутримышечно, подкожно, и дополнительно как гель, который могут наносить местно для лечения различных кожных болезней.

10 [0037] В одном конкретном аспекте изобретения в части местных нанесений прозрачный гель приготовили путем обработки метадихола любым из веществ, имеющихся на рынке, таких как полимер карбопол® (зарегистрированный товарный знак корпорации Lubrizol), полиэтиленоксид (ПЭО) (поливинилпирролидон (ПВП)), полимолочная кислота (ПМК), полиакриловая кислота (ПАК), полиметакрилат (ПМА), полиэтиленгликоль (ПЭГ), или натуральных биополимеров, таких как альгинат, хитозан, каррагенан, гиалуронан и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ).

15 [0038] Гель в этом примере приготовили быстрым перемешиванием и смешиванием при температуре 30-35 °C 0,5-1% жидких наночастиц, описанных ранее (патентная заявка США № 12/691 706) с 0,5-1 масс. % полимера карбопол® (фармацевтический бюллетень 22 корпорации Lubrizol Corporation, издание: 31 мая 2011 года), и получили прозрачный гель, содержащий 0,5-1% активного ингредиента в виде наночастиц, готовый
20 для местного применения.

[0039] Единственное требование к способу введения – он должен обеспечить доставку агониста к ткани-мишени перорально или местно с использованием геля. Инверсный агонист VDR составлен в комбинации с наполнителями.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

25 [0040] На ФИГ. 1 показаны результаты анализа трансактивации VDR испытуемого соединения по сравнению с 1,25-дигидроксивитамином D3 (натуральным агонистом) и витамином D для определенного предлагаемого примерного соединения.

[0041] На ФИГ. 2 показаны результаты анализа для малярии.

30 [0042] На ФИГ. 3 показаны результаты лечения с использованием геля у больного с угрями.

[0043] ФИГ. 4 показаны результаты лечения больного с экземой гелем метадихола. Экзема расположена на голове больного. Число на рисунке показывает состояние кожи в указанный день или неделю.

35 [0044] На ФИГ. 5 показаны результаты лечения больного с экземой гелем метадихола. Экзема расположена на руке больного. Число на рисунке показывает состояние кожи в указанный день или неделю.

[0045] На ФИГ. 6 показаны результаты лечения гелем больного с ганглием.

[0046] На ФИГ. 7 показаны результаты лечения гелем на ноге больного с сыпью неизвестной этиологии.

40 [0047] На ФИГ. 8 показано лечение гелем собаки с липомой, которая развилась в опухолевую инфекцию открытой кожи.

[0048] На ФИГ. 9 показано лечение гелем метадихола инфекции пальца больного, инфицированного метициллин-резистентным золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*).

45 [0049] На ФИГ. 10 показано лечение гелем кожи больного под веками глаз и на лице.

[0050] На ФИГ. 11 показано лечение гелем метадихола больного с глубокой раной на руке.

[0051] На ФИГ. 12 показано лечение гелем метадихола больного с микозом языка.

[0052] На ФИГ. 13 показано лечение гелем метадихола больного с псориазом.

[0053] На ФИГ. 14 показано лечение гелем метадихола больного с кожной сыпью.

[0054] На ФИГ. 15 показано лечение гелем метадихола лысеющего больного и рост волос через 4 месяца.

5 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ И ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Введение

[0055] Предлагается метадихол - новый инверсный агонист VDR. Этот тип рецептора является одной из наиболее важных целей фармацевтической индустрии, и большое количество лекарственных средств со значительным терапевтическим действием являются инверсными агонистами. Продемонстрировано, что инверсные агонисты VDR, предлагаемые в настоящем документе, связываются с VDR с высоким сродством. Кроме того, инверсные агонисты могут регулировать транскрипцию генов и рост клеток путем связывания с рецептором витамина D.

[0056] Метадихол вероятнее всего основан на результатах того, что мы описываем как агонист протеана. Слово «протеан» происходит от имени грека Протея (Proteas), который мог исполнять несколько ролей в одной пьесе. Эта концепция была предложена Кенакин и соавт. (Kenakin et. al, FASEB J. 2001, Mar: 15(3): 598-611) и продемонстрирована Гбахом и соавт. (Gbahou et. al, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 2003, 100, 11086-11091) с H3-гистаминовыми рецепторами. Согласно этой концепции, рецепторы, сопряжённые с G-белком (GPCR), – это аллостерические белки, принимающие неактивную или активную конформации. При равновесии возможно получение активной формы рецептора, самопроизвольно ведущая к конститутивной активности. Агонист может также промотировать ее. Инверсные агонисты промотируют неактивную форму рецепторов и снижают конститутивную активность. Логическое объяснение агонизма протеана заключается в том, что если агонист продуцирует активное состояние более низкой эффективности, чем образованная конститутивно, лиганд будет действовать как инверсный агонист. Однако в отсутствие конститутивной активности лиганд превратится в агониста.

[0057] В несвязанном состоянии рецептор функционально безмолвен, и в большинстве случаев происходит именно так. Однако некоторые системы рецепторов проявляют конститутивную активность либо экспериментально как результат сверхэкспрессии, либо как результат мутации. Эти рецепторы активны в отсутствие агониста. Инверсный агонист будет ингибировать эту конститутивную активность. Недавние исследования продемонстрировали представляющие интерес действия инверсных агонистов (Jzerman, et al., 2000, British Journal of Pharmacology, 130:1-12). Показано, что они не только блокируют конститутивные отклики рецепторов, но и активируют и регулируют сигнализацию и направленную миграцию семь-трансмембранного рецептора (Dupre, et al., 2004, Biochem. Cell Biol., 82(6):676-680). О рецепторе говорят, что он конститутивно активен, если рецептор активируется и функционирует сам по себе без лиганда.

[0058] Базальная сигнализация рецептора означает состояние постоянной низкоуровневой активности рецептора. Она наблюдается, главным образом, в случае рецепторов, обеспечивающих возможность выживания. Например, рецептор гормона роста имеет базальный уровень активности, зависящий от присутствия в крови низкого уровня лиганда, подобного гормону роста, и инсулиноподобного гормона роста. Устранение этой активности вызывает гибель клетки. Таким образом, для выживания клеток необходим базальный уровень активности рецептора. Преимущество базальной активности и конститутивной активности рецептора заключается в том, что регуляция

клетки, имеющей эти рецепторы, может быть более точной.

[0059] Например, если необходимо ослабить функцию клетки, организм может секретировать инверсный агонист (в случае конститутивно активного рецептора) или уменьшить продуцирование лиганда (в случае базально-активных рецепторов).

5 Поскольку рецепторы базально активны, регуляция может быть либо негативной и/или позитивной, т. е. в обоих направлениях (Ijzerman, 2006, Trends Pharmacol Sci, 27:92-6).

[0060] Эти инверсные агонисты могут использоваться для лечения аномального роста клеток, таких как раковые клетки, и профилактики рецидивирующего рака. В
10 одном предпочтительном варианте осуществления изобретения инверсный агонист VDR используется для лечения повышенных уровней простатспецифического антигена (ПСА), при снижении уровней ферритина, при уменьшении относительной ширины распределения эритроцитов по объёму, при повышении уровня апо-А белков и снижении
15 уровня апо-В белков при гиперлипемии, лечения больных с миелодиспластическим синдромом (МДС), при повышении количества гемоглобина и тромбоцитов и нормализации нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов и при понижении
уровней мочевой кислоты и липопротеина (а) (ЛП(а)) и понижении уровней тиреотропного гормона (ТТГ) (и уровней антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и антител
20 к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), которые наблюдаются при болезнях Грейвса и Хашимото и других аутоиммунных заболеваниях) и при высоком понижении высоких
уровней билирубина и регулировании паратгормона и нормализации кальция, фосфора и калия в почках больных. Предлагаемые инверсные агонисты VDR могут также
использоваться для лечения и/или профилактики других типов состояний и заболеваний, таких как без ограничения ревматоидный артрит, заболевание костного мозга, рак
25 предстательной железы, рак толстой и прямой кишок, лейкемия, рак головного мозга, первичная или метастатическая меланома, глиома, первичный гиперпаратиреоз, псориаз, камни в почках и инфекционные заболевания (например, малярия). Кроме того,
поскольку эти производные подавляют секрецию паратиреоидного гормона, предполагается, что они будут эффективными для лечения вторичного гиперпаратиреоза,
30 вызывающего заболевание костей и сосудистый кальциноз у больных с заболеванием почек.

Термины и определения

[0061] При отсутствии иного определения все научно-технические термины, используемые в тексте настоящего описания, обычно имеют то же значение, которое
35 является понятным для специалиста в области техники, к которой относится изобретение.

[0062] Способы и лекарственные препараты могут использоваться в профилактических или лечебных целях. В некоторых вариантах осуществления термин
“лечение” любого заболевания или нарушения означает уменьшение интенсивности
заболевания или нарушения (т. е., купирование или уменьшение развития заболевания
40 или, по меньшей мере, одного из его клинических симптомов). В других вариантах осуществления “лечение” означает улучшение, по меньшей мере, одного физического
параметра, который не может быть различимым субъектом. В еще одних вариантах осуществления “лечение” означает подавление заболевания или нарушения физически
(например, стабилизация или уничтожение различимого симптома), физиологически
45 (например, стабилизация или уничтожение физического параметра), либо обоими путями. В еще одних вариантах осуществления “лечение” означает задержку начала
заболевания или нарушения.

[0063] Выражение «терапевтически эффективное количество» используется в тексте

настоящего описания взаимозаменяемо с выражением “количество, эффективное для ...” при описании предлагаемого способа. При использовании в отношении дозы метадихола эти выражения означают дозу, обеспечивающую специфическую фармакологическую реакцию, для которой поликосанол вводят значительному числу субъектов, нуждающихся в этом лечении. Следует подчеркнуть, что "терапевтически эффективное количество", вводимое конкретному субъекту в конкретном случае, может не быть эффективным для 100% больных, которых лечат от конкретной болезни, и не всегда будет эффективным при лечении болезней, описанных в настоящем документе, даже если специалистами в области техники, к которой относится изобретение, эта доза считается "терапевтически эффективным количеством". Следует также понимать, что дозы поликосанола измеряются в конкретных случаях как пероральные дозы или со ссылками на уровни лекарственного средства, измеренными в крови. В значении, в каком они используются в тексте настоящего описания, термины “лицо”, “субъект” и “больной” используются взаимозаменяемо и означают животное, например млекопитающее, например человека.

Составы

Метадихол наногель

[0064] Старение населения в развивающемся мире привело к увеличению числа болезней костно-мышечной системы, таких как остеопороз и метастазы в кости. Оставленные без лечения, многие болезни костей вызывают изнуряющую боль, а в случае рака – смерть. Многие потенциальные лекарственные средства эффективны при лечении этих болезней, но вызывают побочные эффекты, предотвращающие их эффективность в клинике. В тоже время, кости и кожа предоставляют уникальную среду неорганических твердых веществ, которые можно использовать для эффективного нацеливания лекарственных средств на больную ткань. Путем объединения нацеливаемых на кости компонентов с переносящими лекарственное средство водорастворимыми полимерами «полезный заряд» в больном участке можно увеличить с уменьшением при этом побочных эффектов.

[0065] Наноразмерные полимерные гидрогели, наногели или гидрогелевые наночастицы (НЧ; размер от 1 до 1000 нм) представляют собой набухшие сетчатые структуры, состоящие из амфифильных или гидрофильных полиионных полимеров, натуральных или синтетических. Благодаря их уникальным свойствам наногели являются обещающими многофункциональными полимерными НЧ с потенциалом в качестве систем доставки. Эти свойства включают настраиваемые химические и физические структуры, гибкий наноразмер, большую площадь поверхности для поливалентной конъюгации, высокое содержание воды, биосовместимость, допустимую нагрузку, стабильность, способность нацеливаться на специфические клетки и специфические клеточные компартменты, иммуномодулирующие свойства и чувствительность к факторам внешней среды (Oh JK, et al, Prog Polym Sci, 2009, 34:1261-82; Oh JK., et al. 2010, Can J Chem, 88:173-84; Hubbell JA, et al., Nature, 2009, 462:449-60).

[0066] Поскольку после инъекции в жидкости организма наноносители должны доставляться в специфические участки, возможность модулирования химических и физических свойств НЧ могла бы быть наиболее полезной при преодолении основных биологических барьеров, таких как ретикулоэндотелиальная система, клиренс через почечные клубочки и неспецифическая аккумуляция в разных органах. Наногели все еще являются новой и быстро развивающейся группой материалов, находящих широкое применение во многих областях, особенно в фармации, медицине и сельском хозяйстве. Типичный гидрогель – это материал, при изготовлении которого водонерастворимый

полимер абсорбирует большое количество воды, или этот материал является просто разбухшей в воде полимерной сеткой.

[0067] Специалистами в области пищевых продуктов и биологическим материалов термины «гели» и «гидрогели» используются взаимозаменяемо для описания полимерных сшитых структур. Хотя содержание воды в гидрогелях может колебаться от нескольких процентов до более 99 %, гидрогели сохраняют свойства твердых веществ (Truong N., et al, 2002, Biomaterials, 23:4307, Glyn O Phillips, et al., 2011, Hydrogels: Methods of Preparation, Characterization and Applications, Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis и Modeling to Technology Applications, Angelo Carpi (Ed.), ISBN: 978-953-307-268-5, InTech).

[0068] Из-за их высокой водопоглощающей способности и биосовместимости такие гели используются при перевязке ран, доставке лекарственных средств, в сельском хозяйстве, в гигиенических подушечках, а также в трансдермальных системах, зубоорачебных материалах, имплантатах, инъекцируемых полимерных системах, офтальмологических применениях, гибридных органах (инкапсулированных жизнеспособных клетках (таблица 1 ниже). Они используются при уходе за ранами, доставке лекарственных средств, в зубоорачебных материалах, имплантатах в тканевой инженерии и инъекцируемых полимерных системах, и т.д. (Виноградов С.В. et al., 2009, Angew. Chem. Intern. Ed., 48:5418-5429).

[0069] Таблица 1

Терапевтические компоненты	Полимер
Инсулин	Триполимер N-винилпирролидона, метакриламида и метилениантарной кислоты
Кофеин	Полидиметиламиноэтилметилакрилат
Камптотедин	Полиэтиленгликоль
Кальцитонин	Сополимер полиметилакриловой кислоты и полиэтиленгликоля
Кетопрофен	Сополимер катионной гуаровой камеди и акриловой кислоты
Гормон роста человека	Полиорганофосфазен с альфа-амино-омега-метил-полиэтиленгликолем
Аденохром (средство, влияющее на свёртываемость крови)	Сополимер поли(N-изопропилакриламида) и сополимера поли(N-изопропилакриламида) и акриламида
Белки и пептиды	Сополимер поли-(эпсилон капролактон) и (лактид)-полиэтиленгликоля: хитозан
5-фторурацил	Сополимер поли(N-изопропилакриламида) и сополимера поли(N-изопропилакриламида) и
Инсулин	Сополимер N-изоприлакриламида и акриламида
Вагинальный бактерицид	Сополимер N-изоприлакриламида и акриламида

[0070] Наногели нашли применение в ряде областей, таких как сенсорная диагностика и биоинженерия, но наибольший эффект они произвели в области доставки лекарственных средств. Наногели и другие наноразмерные системы доставки лекарственных средств обладают рядом преимуществ над макроразмерными системами.

Кроме того, наногели по своей природе могут использоваться в системах, требующих «взрывного» высвобождения. Наносистемы, в отличие от обычных систем доставки лекарственных средств, могут проникать в клетки для доставки лекарственных средств и могут быть разработаны для ответа на внутриклеточные сигналы (S. Thayumanavan, et al. 2912, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 836-851).

[0071] В приведенных ниже таблицах показаны некоторые применения гидрогеля в клинической медицине (Kohli, et al., *Scientific Research and Essay*, 2009, 3(11):1175-1183).

[0072] Диспергированные в водных средах, разбухшие наногелевые структуры являются мягкими и могут инкапсулировать значительный объем воды. Биологические агенты и лекарственные средства могут загружаться в наногели самопроизвольным процессом, включающим взаимодействия между агентом и полимерной матрицей, образуя гидрофильные частицы с высокой стабильностью дисперсий. Наногели способны физически защищать биологические молекулы от деградации *in vivo* и прошли доклинические исследования для многих типов активных молекул, начиная от малых лекарственных средств до биомакромолекул. Водоудерживающая способность и проницаемость являются наиболее важными характеристиками гидрогеля (S. Vinogradov, et al., *Nanomedicine*, 2010, 166, 5(2)).

[0073] Соответственно, настоящее изобретение предлагает соединение или формулу, описанные в патентной заявке США № 12/691 706, опубликованной 26 августа 2010 года, а также полимерный гидрогелевый лекарственный препарат для кожного и местного применений. В настоящем документе описаны составы и способы для профилактики и/или лечения кожных болезней, включая без ограничения псориаз, инфекции метициллин-резистентным золотистым стафилококком и атопический дерматит, а также для обеспечения благоприятных воздействий, замедляющих старение, в результате которых снижается образование морщин и постаревшей кожи, улучшается цвет кожи, для лечения кожи, поврежденной в процессе фотопроцедуры или естественного фотостарения, для роста волос, улучшения блеска, чистоты и внешнего вида кожи и общего здорового и молодого вида кожи, включая aberrантный ангиогенез и гиперплазию, с использованием указанного лекарственного препарата.

Биологическая активность, способы введения

[0074] Как уже отмечалось, предлагаемые соединения – это инверсные агонисты рецептора VDR. Это означает, что предлагаемые соединения связываются с тем же сайтом, что и натуральный рецептор 1,25-дигидроксивитамина D3. В зависимости от сайта и характера нежелательных побочных эффектов, которые идеально супрессируются (подавляются) или ослабляются, соединения, используемые в соответствии с изобретением, могут быть инверсными агонистами рецептора VDR.

[0075] При анализе трансактивации соединение не должно вызывать значительной активации гена-репортера посредством рецептора VDR, чтобы его можно было квалифицировать как инверсный агонист VDR с полезностью в настоящем изобретении. Последним, но менее важным является то, что при анализе связывания с лигандом соединение должно связываться с подтипами рецептора VDR, чтобы быть способным функционировать как инверсный агонист, относящийся к подтипу связанного рецептора, при условии, что такой же рецептор значительно не активируется этим соединением.

Анализ трансактивации VDR

[0076] Анализ VDR был проведен согласно описанию в наборе для анализа VDR, поставленном компанией Indigo Biosciences Inc., г. Колледж-Таун, штат Пенсильвания, США. Были использованы все соответствующие контроли и стандарты, указанные в наборе компании-изготовителя. Методики описаны в работах Vanden Heuve, et al., PPAR

Res, 2006, 69612; Vanden Heuve, Toxicol Sci, 92:476-489.

[0077] Противомалерийную активность оценивали с использованием адаптации методик, описанных в работах Desjardins et al. (Antimicrob. Agents Chemother. 16, 710-718, 1979); Matile and Pink (In: Lefkovits, I. and Pemis, B. (Eds.) Immunological Methods Vol. IV, Academic Press, San Diego, pp. 221-234, 1990).

[0078] На ФИГ. 1 показаны результаты анализа трансактивации VDR испытуемого соединения по сравнению с 1,25-дигидроксивитамином D3 (натуральным агонистом) и витамином D для определенного предлагаемого примерного соединения. На ФИГ. 2 показаны результаты анализа *in vitro* метадихола против Штамма *P. falciparum*, использованный в этом эксперименте, – это чувствительный к лекарственному средству штамм NF54 («аэропортовский» штамм неизвестного происхождения) Анализ трансактивации VDR.

Методика

[0079] Плазмиды. Лиганд-связывающий домен ядерный рецепторов был слит с ДНК-связывающим доменом фактора транскрипции дрожжей Gal4 под контролем промотора SV40. Репортерная плаزمида кодирует ген люциферазы светлячка под контролем Gal4 ДНК-отвечающего элемента (UAS). Во все анализы включен вектор управления эффективности трансфекции (pRL-люцифераза, поставщик – компания Promega, г. Мэдисон, штат Висконсин, США). Все плазмиды были верифицированы путем секвенирования и посредством проверки положительных контролей (Tien, et al., 2006; Vanden Heuvel, et al., 2006).

[0080] Система длины. кДНК полной длины ядерного рецептора находится под контролем промотора SV40. Репортерная плазмида кодирует ген-репортер люциферазы под контролем MMTV-отвечающего элемента. Все плазмиды были верифицированы путем секвенирования и посредством проверки положительных контролей.

Анализы клеточных культур и трансактивации

[0081] Фибропласты НЕК293-Т (поставщик – компания ATCC (Американская коллекция типовых культур), г. Манассас, штат Виргиния, США) культивировали в минимальной питательной среде Игла в модификации Дульбекко (МПСД) с высоким содержанием глюкозы, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (ФБС, поставщик – компания Sigma), 0,2 мл/мл стрептомицина и 200 ед./мл пенициллина (поставщик – компания Gibco, г. Гранд-Айленд, штат Нью-Йорк, США). Для анализов репортера транзientной трансфекции клетки НЕК 293-Т трансфектировали плазмидной ДНК с помощью реактива липофектамина (поставщик – компания Invitrogen, г. Карлсбад, штат Калифорния, США) и следуя методикам, рекомендованным изготовителем, используя клетки НЕК 293-Т при приблизительно 80% слиянии в чашках для культивирования размером 10 см. Через 6 часов комплекс ДНК-липофектамин удалили. После культивирования на протяжении ночи среды заменили через 4 часа после повтора с МПСД (10% ФБС), содержащей испытуемые соединения в диметилсульфидоксиде (ДМСО) (0,1%-я окончательная концентрация). Концентрации химических веществ указаны на условных обозначениях к фигурам. Через шестнадцать часов после обработки клетки заморозили пассивным лизирующим буфером (поставщик – компания Promega, г. Мэдисон, штат Висконсин, США) в течение 30 минут; активность люциферазы измеряли с помощью двухрепортерного набора для анализа с двумя разными люциферазами в одном образце (поставщик – компания Promega, г. Мэдисон, штат Висконсин, США) с помощью прибора Tecan GeniosPro (поставщик – научно-исследовательский парк Research Triangle Park, штат Северная Каролина, США) и следуя методикам, рекомендованным изготовителем. Кратную индукцию нормализованной

активности люциферазы рассчитали относительно клеток, обработанных носителем, и она представляет среднее значение для трех независимых образцов на испытываемую группу.

Малярия: скрининговый метод *in vitro*

5 [0082] Культуры паразита. Штамм *P. falciparum*, использованный в этом эксперименте, представляет собой чувствительный к лекарственному средству штамм NF54 («аэропортовский» штамм неизвестного происхождения). Штаммы держали в среде RPMI 1640 с 0,36 мМ раствором гипоксантина, дополненным 25 мМ раствором N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этан-сульфоукислоты (HEPES), 25 мМ раствором NaHCO₃,
10 неомидином (100 ед./мл) и 5 г/л Albumax®II (богатого на липиды бычьего сывороточного альбумина, поставщик – компания GIBCO, г. Гранд-Айленд, штат Нью-Йорк, США), вместе с 5% промытых эритроцитов А+ человека. Все культивирования и анализы проводят при температуре 37°C в атмосфере, содержащей 4 % CO₂, 3 % O₂ и 93 % N₂.
15 Культуры хранят в инкубационных камерах, наполненных этой газовой смесью. Субкультуры разводят до паразитемии от 0,1 до 0,5%, и среду меняют ежедневно.

Анализы чувствительности к лекарственному средству

[0083] Противомаларийную активность оценивают с использованием адаптации методик, описанных в работах Desjardins et al. (Antimicrob. Agents Chemother. 16, 710-718, 20 1979), и Matile и Pink (In: Lefkovits, I. и Pemis, B. (Eds.) Immunological Methods Vol. IV, Academic Press, San Diego, pp. 221-234, 1990).

[0084] Маточные растворы лекарственного средства приготавливают в 100% диметилсульфосиде (ДМСО) (если поставщиком не рекомендовано иное) с концентрацией 10 мг/мл и нагревают или обрабатывают ультразвуком, если необходимо
25 растворить образец. После использования маточные растворы держат при температуре -20°C. Для анализов соединение дополнительно разбавляют в не содержащей сыворотку культуральной среде и, в конечном итоге, до соответствующей концентрации в готовой среде без гипоксантина. Концентрация ДМСО в лунках с самой высокой концентрацией лекарственного средства не превышает 1%.

30 [0085] Анализы проводят в стерильных микротитровальных 96-луночных планшетах, причем каждая лунка содержит 200 мкл культуры паразита (паразитемия 0,15%, гематокрит 2,5%) с серийными растворами лекарственного средства или без них. Используют семь 2-кратных разведений, охватывающих диапазон от 5 мкг/мл до 0,078 мкг/мл. Для активных соединений самую высокую концентрацию снижают (например,
35 до 100 нг/мл); для растительных экстрактов самую высокую концентрацию повышают до 50 мкг/мл. Каждое лекарственное средство проверяют в двух повторностях, и анализ повторяют для активных соединений, показывающих концентрацию полумаксимального ингибирования (IC₅₀) ниже 1,0 мкг/мл. После 48-часовой инкубации при температуре
40 37°C в каждую лунку добавляют 0,5 мкКи ³H-гипоксантина. Культуры инкубируют в течение дополнительных 24 часов, после чего собирают на стекловолоконные фильтры и промывают дистиллированной водой. Радиоактивность подсчитывают с помощью жидкостного сцинтилляционного счётчика Betaplate™ (поставщик – компания Wallace, г. Цюрих, Швейцария). Результаты регистрируют как число импульсов в минуту на лунку при каждой концентрации лекарственного средства и выражают как процент от
45 необработанных контролей. Значения IC₅₀ рассчитывают по сигмоидальным кривым ингибирования с использованием программы Microsoft EXCEL).

Составы

[0086] В различных вариантах осуществления предлагается метадиол как жидкость

или гель, который представляет собой нанолечекарственный препарат поликосанола, описанного в патентной заявке США № 12/691 706.

Состав геля

5 [0087] Используемый полимер получают из одного из следующих веществ: полимер карбопол® (зарегистрированный товарный знак корпорации Lubrizol), полиэтиленоксид (ПЭО) (поливинилпирролидон (ПВП)), полимолочная кислота (ПМК), полиакриловая кислота (ПАК), полиметакрилат (ПМА), полиэтиленгликоль (ПЭГ) (Singh et al.), или натуральных биополимеров, таких как альгинат, агар, хитозан, каррагенан, гиалуронан и карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ).

10 [0088] В одном примерном варианте осуществления стандартный гелевый лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат из наночастиц, содержащий метадихол и фракцию стабилизатора, и стандартный лекарственный препарат содержит от примерно 10 мг до примерно 100 мг, например от примерно 1 мг до примерно 20 мг на мл или от примерно 10 мг до примерно 30 мг на мл. В
15 различных вариантах осуществления единичная доза – это суточная доза. Специалисту ясно, что терапевтически эффективные количества метадихол геля могут определяться эмпирически и могут использоваться в чистом виде или, если эти формы существуют, в виде фармацевтически приемлемой соли, эфира или пролекарства. Фактические уровни дозы метадихола в предлагаемых составах с наночастицами могут варьировать для
20 получения количества метадихола, эффективного для получения желательного терапевтического ответа для конкретного состава и конкретного способа введения. Следовательно, выбранный уровень дозы зависит от желательного терапевтического ответа, способа введения, действенности введенного поликосанола, желательной продолжительности лечения и других факторов.

25 [0089] Стандартные составы могут содержать такие количества такого рода компонентов, которые могут использоваться для составления суточной дозы. Однако будет понятно, что конкретный уровень дозы для любого конкретного больного будет зависеть от целого ряда факторов: тип и степень клеточного или желательного физиологического ответа, активность конкретного используемого средства или состава,
30 конкретные используемые средства или состав, возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания больного, время введения, способ введения и скорость выведения средства из организма, продолжительность лечения, лекарственные средства, используемые в сочетании или параллельно с конкретным средством, и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

35 Способы

[0090] Предлагаются способы использования этих наночастиц метадихола в жидком или гелеобразном виде для профилактики заболевания и регулирования метаболизма. В различных вариантах осуществления предлагаемые наночастицы в жидком виде
40 используются для регулирования уровней ЛП(а), апо-А и апо-В белков, уровней мочевиной кислоты, паратиреоидного гормона, снижения азота мочевины крови у больных с заболеванием почек, регулирования уровней фосфора и кальция, уровней калия у гипертоников, уровней ферритина, уровней ТТГ, нейтропении, модулирования уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) или сывороточной
45 глутаматоксалоацетаттрансаминазы (СГОТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) или сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы (СГПТ), модулирования абсолютных уровней нейтрофилов и лейкоцитов и модулирования альбумина у больных с гиперлипидемией.

[0091] Гелевые лекарственные препараты метадихола используются местно при

лечении различных кожных болезней, таких как акне, инфекция метициллин-резистентным золотистым стафилококком, экзема, псориаз, и профилактике и/или лечении кожных болезней, включая без ограничения псориаз и атопический дерматит, а также для обеспечения благоприятных воздействий, замедляющих старение, в результате которых снижается образование морщин и постаревшей кожи, улучшается цвет кожи, для лечения кожи, поврежденной в процессе фотопроцедуры или естественного фотостарения, для роста волос, улучшения блеска, чистоты и внешнего вида кожи и общего здорового и молодого вида кожи, включая aberrантный ангиогенез и гиперплазию.

[0092] В одном примерном варианте осуществления лекарственные препараты вводят субъекту в терапевтически эффективном количестве для лечения конкретного заболевания или нарушения, причем лечение метадиолом других болезней субъекту не требуется. В различных вариантах осуществления метадиол вводят для лечения одного заболевания или регулирования одного метаболического фактора. Таким образом, в одном примерном варианте осуществления предлагается способ лечения липопротеина (а) у субъекта, не нуждающегося в лечении гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипертонии и т. д. В одном примерном варианте осуществления предлагается способ регулирования уровней паратиреоидных гормонов у субъекта, не нуждающегося в лечении болезни почек, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии и т. д. В различных вариантах осуществления предлагается способ лечения уровней калия у субъекта, не нуждающегося в лечении гипертонии, диабета и т. д. В различных вариантах осуществления предлагается способ уменьшения или профилактики нейтропении у субъекта, не нуждающегося в лечении болезни воспаления почек и т. д. В одном примерном варианте осуществления предлагается способ повышения уровней апо-А белка у субъекта, не нуждающегося в лечении гиперлипидемии, гиперхолестеринемии и т. д. В других вариантах осуществления предлагается способ модулирования уровней АСТ и АЛТ у субъекта, не нуждающегося в лечении гиперлипидемии, гиперхолестеринемии и т. д.

[0093] В различных вариантах осуществления метадиол гель используют при экземе, псориазе, липомах, при удалении морщин и бородавок и при инфекциях кожи метициллин-резистентным золотистым стафилококком и других инфекциях кожи.

[0094] Ниже приведены примеры предлагаемых способов, не ограничивающие объем настоящего изобретения.

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

[0095] Предлагается способ снижения уровней мочевой кислоты у субъекта и, следовательно, уменьшения отрицательных последствий такого окисления. Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества метадиолола для уменьшения окисления белков у субъекта.

[0096] Мочевая кислота присутствует в малых количествах в организме любого субъекта и образуется из продуктов разрушения пуринов, которые высвобождаются как часть нормального функционирования организма и могут абсорбироваться организмом из определенных типов пищи (таких как мясо или морепродукты). Кроме того, в ряде эпидемиологических исследований сообщалось о связи между уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови и самыми разнообразными сердечно-сосудистыми состояниями, включая гипертонию (Acosta, et al. 2005, J Am Soc Nephrol, 16, 909-1919; Heinig M, et al. 2006, Cleveland Clinic Journal of Medicine, 73(12): 1059-64).

[0097] Мочевая кислота может играть роль в метаболическом синдроме (или синдроме резистентности к инсулину). Исторически, повышенный уровень мочевой кислоты,

наблюдаемый при метаболическом синдроме, приписывается гиперинсулинемии, поскольку инсулин снижает почечную экскрецию мочевой кислоты. Однако, гиперурикемия часто предшествует развитию гиперинсулинемии, ожирения и диабета. Гиперурикемия может также присутствовать при метаболическом синдроме у людей без избыточного веса или ожирения (Tyagi, et al., Nutrition & Metabolism, 2004, 1:10). Гиперурикемия в значительной мере связана с заболеванием периферических, каротидных и коронарных сосудов, с развитием инсульта, с преэклампсией и с сосудистой деменцией. Особенно значительной является связь мочевой кислоты с сердечно-сосудистыми событиями, особенно у больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также у женщин. При заболевании коронарных артерий (Viazzi, et al., 2006, Journal of Clinical Hypertension, 8(7):510).

[0098] Мочевая кислота в сыворотке крови является мощным прогностическим фактором инсульта у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом и цереброваскулярным заболеванием (Puig, et. al., 2007, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 17, 409e414).

[0099] Подагра – это тип артрита, вызванного отложением мочевой кислоты в суставах (местах, где сходятся две или более костей). Если уровни мочевой кислоты в организме высоки (что известно как гиперурикемия), вокруг суставов могут образовываться кристаллы мочевой кислоты. Если вокруг суставов слишком много мочевой кислоты, может возникнуть воспаление (состояние, в котором часть вашего тела может покраснеть, напухнуть или заболеть), что может привести к приступу подагры (Tausche AK, et al., 2006, Der Internist, 47(5):509-20).

Синдром Леш-Нихена

[00100] Синдром Леш-Нихена, крайне редкое наследственное заболевание, также связано с очень высокими уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови. В случаях этого синдрома наблюдаются спастичность, произвольные движения и умственная отсталость, а также проявления подагры (Nyhan W.L, 2005, Journal of History of Neurosciences, 14(1): 1-10).

Образование камней мочевой кислоты

[00101] Уровни насыщения мочевой кислоты в крови могут привести к одной форме камней в почках, при которой в почках кристаллизуется урат. Камни мочевой кислоты, образующиеся в отсутствие вторичных причин, таких как хроническая диарея, интенсивные физические нагрузки, обезвоживание и нагрузка животными белками, считаются следствием ожирения и инсулинрезистентности, наблюдаемых при метаболическом синдроме. Повышенная кислотность пищи приводит к повышенному эндогенному кислотообразованию в печени и мышцах, что в свою очередь приводит к повышенной кислотной нагрузке на почки. Эта нагрузка воспринимается хуже из-за жировой инфильтрации почек и инсулинрезистентности, которые предположительно ухудшают экскрецию аммиака (буфера). Поэтому моча становится довольно кислотной, и мочевая кислота становится нерастворимой, кристаллизуется, и образуются камни. Кроме того, может оказываться влияние на натурально присутствующие факторы промоторов и ингибиторов. Этим объясняется высокое преобладание камней мочевой кислоты и мочи необычно кислой реакции у больных с диабетом II типа. Кристаллы мочевой кислоты могут также стимулировать образование камней оксалата кальция, действующих как "затравочные кристаллы" (гетерогенная нуклеация) (Pak C.Y, et al. 2008; Journal of Urology, 180(3):813-9).

[00102] Показано, что гиперурикемия связана с тканевым повреждением печени у больных с неалкогольной жировой дистрофией печени (НАЖДП). Ее клиническая

значимость возникает из того факта, что у значительной части субъектов (20-30%) развивается состояние, а именно неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), которое потенциально является прогрессирующим заболеванием печени, ведущим к терминальной стадии заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Кроме того, НАЖДП считается печеночным проявлением инсулинрезистентности (ИР), и, следовательно, в значительной степени связан с метаболическим синдромом, ожирением, диабетом II типа, дислипидемией и гипертензией, также представляющей вместе с вышеупомянутыми состояниями независимый фактор риска сердечно-сосудистого заболевания. У таких больных неалкогольная жировая дистрофия печени (НАЖДП) является основной причиной хронического заболевания печени во всем мире (S. Petta, et al., *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34:757-766).

Мочевая кислота и болезнь Паркинсона (БП)

[00103] БП – это второе по распространению связанное с возрастом нейродегенеративное заболевание в США, встречающееся примерно одного процента населения в возрасте старше 65 лет в Северной Америке и Европе. Симптомы БП характеризуются потерей дофаминергических нейронов в *substantia nigra* (чёрной субстанции - лат.). Хотя причина этой потери считается многофакторной, есть свидетельства в подтверждение окислительного стресса как фактора при нейродегенерации. Исследователи предположили, что повышенные уровни мочевой кислоты обеспечивают защитное действие против развития и прогрессирования БП на основании этих принципов. Есть также свидетельства, подтверждающие связь между высоким содержанием уратов в пище и меньшей заболеваемостью БП. Следует отметить, что существуют многочисленные риски, связанные с высоким содержанием уратов в пище, такие как подагра, инсульт и гипертензия. На сегодня данные, которыми мы располагаем, предполагают связь, но не причинную зависимость между низким уровнем уратов в сыворотке крови и заболеваемостью БП. Эта связь представляет интерес, поскольку есть вероятность, что в будущем врачи смогли бы модифицировать риск БП у больного, предложив изменения пищи или используя фармакологическую добавку. В целом, последние исследования подтверждают обратную зависимость между уровнями уратов в сыворотке крови и заболеваемостью БП у мужчин (Mandel, et al., 2009, *Practical Neurology*, p. 21).

Ферритин

[00104] Ферритин – это повсеместный и специализированный белок, вовлеченный во внутриклеточное депонирование железа; кроме того, он присутствует в сыворотке крови и других биологических жидкостях, хотя процессы его секреции до сих пор неясны. Ферритин – это естественный и консервативный подход к контролируемому безопасному использованию железа и кислорода с синтезом белка у животных, регулируемым двойными – генетической ДНК и мРНК – последовательностями, которые избирательно реагируют на сигналы железа и окислителя и связывают ферритин с белками метаболизма железа, кислорода и окислителя (Cairo, et al. 2008, *Journal of Autoimmunity* 30, 84- 89).

[00105] Ферритин – это основной белок метаболизма железа, способный присоединять большие количества железа и, таким образом, выполняет двойную функцию: детоксикация железа и депонирование железа. Важность этих функций подчеркивается его повсеместным распространением во многих живых видах. Структурные свойства ферритинов у бактерий и людей, главным образом, одинаковы, хотя их роль в регулировании направленной миграции железа существенно варьирует.

[00106] Синтез ферритина регулируется цитокинами (TNF α и IL-1 α) на различных

уровнях (транскрипционном, посттранскрипционном и трансляционном) при развитии, клеточной дифференциации, пролиферации и воспалении. Клеточная реакция цитокинами на инфекцию стимулирует экспрессию генов ферритина (Hintze KJ, et al., 2006, Cell Mol Life Sci; 63:591- 600).

5 [00107] Согласно литературным данным, ферритин проявляет разные иммунологические активности, включая связывание с Т-лимфоцитами, супрессия гиперчувствительности замедленного типа, супрессия продуцирования антител В-лимфоцитами и пониженного фагоцитоза гранулоцитов (Marikina, K, et al., 1999, Blood, 4 83:737-43).

10 [00108] Ферритин и гомеостаз железа вовлечены в патогенез многих заболеваний, включая заболевания, связанные с поступлением в организм, транспортом и депонированием железа (первичный гемохроматоз), а также атеросклероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и синдром беспокойных ног (Zandman, et al., 2007, Autoimmunity Reviews, 6:457-463).

15 [00109] Мутации гена ферритина вызывают синдром наследственной гиперферритинемии/катаракты и нейроферритинопатию. Гиперферритинемия связана с воспалением, инфекциями и злокачественными новообразованиями. Гормон щитовидной железы, инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 также вовлечены в регулирование ферритина на уровне мРНК (Beaumont C, et al., 1995, Nat Genet, 11:444-
20 6; Nishiya K, et al., 1997, Clin Exp Rheumatol, 15:39-44).

[00110] Некоторые свидетельства указывают на важность гиперферритинемии при РА, РС и тиреоидите. Ферритин и гомеостаз железа вовлечены в патогенез многих заболеваний, включая заболевания, связанные с поступлением в организм, транспортом и депонированием железа (первичный гемохроматоз), а также атеросклероз (You S.A, et al, 2005, Clin Chim Acta, 357:1- 16). Генетические мутации области железозависимого
25 элемента (IRE) ферритина, а также областей кодирования ферритина вызывают некоторые наследственные заболевания у людей. Мутации IRE ферритина вызывают синдром наследственной гиперферритинемии/катаракты (Beaumont C, et al, 1997; Nat Genet, 11:444-446), представляющий собой аутосомно-доминантное заболевание,
30 характеризующееся повышенными уровнями ферритина и билатеральными катарактами с ранним началом.

[00111] Нейроферритинопатия, доминантно наследственное нарушение движений, характеризующаяся повышенными уровнями ферритина и аномальным отложением
35 ферритина и железа в головном мозгу, вызывается мутацией на С-конце гена L ферритина (Curtis ARJ, et al, 2001, Nat Genet, 28:350- 4). Показано, что концентрация ферритина в сыворотке крови связана с дислипидемией, гипертонией и центральным ожирением. Кроме того, ферритин известен как маркер воспаления и повышается при сердечно-сосудистом заболевании; высказано предположение о том, что уровни ферритина в сыворотке крови можно использовать как маркер риска атеросклероза (Faruk, et al
40 2006; Endocrine Abstracts, 11 P323).

[00112] Талассемия (анемия Кули) останется одной из серьезных проблем здоровья на протяжении, по меньшей мере, нескольких следующих десятилетий, особенно в развивающихся странах. Хотя выживание больных талассемией постоянно
увеличивается, преобладание осложнений из-за высокого уровня ферритина в сыворотке
45 крови остается высоким. Эта перегрузка представляет собой ограничивающее жизнь осложнение, широко встречающееся у больных талассемией (Wangruangsattit S, et al., 1999, J. Med Assoc Thai, 82(1):74 -76). Железо сверх связывающей железоспособности трансферрина находится в плазме крови как не связанное трансферрином железо,

высокотоксичное для тканей. Аккумуляция железа приводит к прогрессирующей дисфункции сердца, печени и эндокринных желез (Hathirat P, et al., 1001, *Nematol*, 2001, 38:360 -366).

[00113] Ферритин может действовать как иммунорегулятор, связываясь с субпопуляциями лимфоцитов и миелоидных клеток, в отличие от его хорошо известной функции в качестве белка - внутриклеточного депо железа. Ферритин, следовательно, может быть не только белком - основным депо железа, но и важным регулятором иммунной системы, играющим возможную роль при аутоиммунных заболеваниях (Recalcati, et al., 2008, *Journal of Autoimmunity*, 30:84-89).

[00114] Высказано предположение, что ферритин представляет собой циркулирующий опухолеассоциированный антиген при болезни Ходжкина (Bieber, C. P., et al., 1973, *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 36:147-157; Jones, P. A., et al. (1973, *Brit. J. Cancer* 27, 212-217).

[00115] Хотя ферритин присутствует внутриклеточно в самых разных тканях и его уровень в сыворотке крови здоровых людей низок, он был обнаружен в повышенных количествах в сыворотке больных с болезнью Ходжкина, а также при других злокачественных новообразованиях и заболеваниях с вовлечением печени. (Aungst, C. W., 1968, *J. Lab. Clin. Med.*, 71:517-522; Reissman, K. R., 1956, *J. Clin. Invest.*, 35:588-595).

[00116] Антигены, существующие с высокой частотой в опухолевых тканях больных с болезнью Ходжкина, получены в относительно концентрированном виде методами гель-хроматографии. Дальнейшая очистка и анализ этих антигенов (Eshhar, et al., 1974, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71(10):3956-3960) продемонстрировали, что ферритин нормальной ткани представляет собой антиген быстрой электрофоретической подвижности (F-антиген).

Липопротейн А (ЛП(а))

[00117] В 1963 г. было впервые описано (Berg, 1963, *Acta Pathol Microbiol Scand*, 59: 369-82), что ЛП(а) представляет собой модифицированную частицу ЛПНП. Берг и его коллеги в Швеции позже определили, что лица с высокими уровнями ЛП(а) имеют значительно более высокую частоту сердечных приступов, чем население с низким ЛП(а). Исследования, в которых обнаружили ЛП(а) в атеросклеротических поражениях и венозных трансплантатах, дали очень серьезное доказательство непосредственного вовлечения ЛП(а) на участке поражения (Walton, KW, et al., 1981, *Atherosclerosis*, 20:323-46).

[00118] Семенное исследование (Rath et al., *Arteriosclerosis*, 1989, 9:579-592) показывает, что ЛП(а) скапливается в стенке артерии, частично в виде липопротейн-подобных частичек, тем самым способствуя образованию бляшек и ишемической болезни сердца. Другие исследователи подтвердили эти результаты (Metso, et al., 1990, *European Heart Journal*, 11 (Supplement E), 190-195). Это наблюдение нашло значительное подтверждение и с годами расширилось с включением большего числа случаев инфаркта миокарда, инсульта и окклюзии центральной артерии сетчатки.

[00119] ЛП(а) состоит из подобного липопротейну низкой плотности (ЛПНП) компонента и уникального гликопротеина - аполипопротеина А1 (апо-А1), ковалентно прикрепленного к компоненту аполипопротеину В-100 (апоВ-100) ЛПНП одной бисульфитной связью. Многие исследования предполагают роль ЛП(а) в процессе эндотелиальной дисфункции. Действительно, ЛП(а) повышает как экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальных клетках (ЭК), так и хемотаксическую активность моноцитов и лейкоцитов в этих клетках.

[00120] ЛП(а) по структуре похож на ЛПНП как по белковому, так и липидному составу, но отличается от ЛПНП присутствием уникального компонента гликопротеина,

называемого аролипопротеином А (апо(а)). Установлено, что частицы ЛП(а) содержат апо(а) и аполипопротеин В-100 (апоВ) в молярном соотношении 1:1 (Albers, et al., 1996, J Lipid Res, 37:192-6). В частице ЛП(а) апо(а) ковалентно связан с апо(б) одним бисульфидным мостиком. Идентифицированы остатки цистеина в каждой молекуле, вовлеченные в бисульфидную связь (Callow MJ, et al, 1995, J Biol Chem, 270:23914-7).

[00121] ЛП(а) присутствует только у людей, мартышек и ежей (Lawn RM, et al., 1996, Clin Genet, 49:167-74). Уровень ЛП(а) генетически детерминирован и при повышении не может быть понижен изменения приема пищи или большинством средств для понижения холестерина (Kostner GM, et al., 1989, Circulation, 8:1313-9).

[00122] Больные диабетом имеют более высокие показатели ЛП(а), чем лица, не страдающие этим заболеванием (Haffher SM, et al., 1992, 49:116-20). Было показано, что ЛП(а) обратно ассоциирован с риском сахарного диабета 2-го типа независимо от других факторов риска, включая ИМТ (индекс массы тела), гликолизированный гемоглобин (HbA1c) или триглицериды (Sarnia Mora, et al., 2010, Clinical Chemistry, 56:81252-1260).

[00123] ЛП(а) может откладываться не только на стенках артерий: одна из более привлекательных возможностей, подтверждаемая экспериментальными данными, заключается в том, что ЛП(а) мешает фибринолизу сгустков крови. Последняя идея подтверждается наблюдениями, что ЛП(а) способен конкурировать с плазминогеном за сайты связывания на фибрине (Rahman MN, et al., 2002, Biochemistry, 41:1149-55). При этом ЛП(а) предположительно мог бы увеличивать время выживания сгустка в ране и способствовать утолщению пораженной артерии. Будучи прикрепленными к внеклеточному матриксу, остатки сгустка могли бы привлекать макрофаги, которые, как известно, являются источником факторов, сигнализирующих артериальным клеткам расти и делиться, по существу промотируя атеросклеротический процесс. Помимо этих соображений, ЛП(а) мог бы считаться очень эффективным донором холестерина клеткам, возможно, превосходящим ЛПНП, и, следовательно, способным ускорять образование пенных клеток на участке поражения.

[00124] Несмотря на его признание как фактора риска сосудистого заболевания, роль ЛП(а) в атерогенезе остается малопонятной. Предполагается, что благодаря двойственности его структуры ЛП(а) может обеспечивать функциональную связь между процессами атеросклероза и тромбоза. В этой модели ЛП(а) вероятно обладает как атеросклеротическими (из-за его схожести с ЛПНП), так и протромботическими свойствами (основанными на гомологии между апоА и плазминогеном). Понятно, апоА обладает уникальными свойствами, способствующими процессу атерогенеза, не зависящими от его схожести с плазминогеном (Koschinsky, ML, et al., 2004, Curr Opin Lipidol, 15:167-74).

[00125] ЛП(а) ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая ишемическую (коронарную) болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз (Anuurad, E, et al., 2006, Clin Lab Med., 26:751 - 772). Кроме того, как и в случае большинства генетических факторов риска, которые инициируют риск при рождении, ЛП(а) является более серьезным фактором риска ССЗ у молодых больных (моложе 60 лет) и у лиц с значительно повышенными уровнями ЛП(а), и у лиц с дополнительными атерогенными факторами риска, в частности, с повышенным холестерином ЛПНП (Tsimikas, S., et al., 2005, N Engl J Med., 353:46 - 57). ЛП(а) присутствует в стенках артерий в местах атеросклеротических поражений, и накапливается в этих местах в степени, пропорциональной уровням ЛП(а) в плазме крови. ЛП(а) преимущественно удерживается в этом среде, по-видимому, в силу своей способности связываться с рядом

компонентов стенки артерии, включая фибриноген/фибрин, фибронектин и глюкозаминогликаны (Koschinsky ML, et al., 2004, *Curr Opin Lipidol*, 15:167-74). Локализация ЛП(а) в пределах стенки артерии предполагает прямую причинную роль для ЛП(а) в инициации и/или прогрессировании атеросклероза.

5 [00126] ЛП(а) вовлечен в регулировании экспрессии ингибитора активатора плазминогена-1 в эндотелиальных клетках и известен своим качеством ингибировать поверхностный фибринолиз эндотелиальных клеток, чтобы аттенуировать связывание плазминогена с тромбоцитами и связываться с компонентами матрикса бляшки. Секционные патологоанатомические исследования у людей документально подтвердили
10 присутствие ЛП(а) в атеросклеротических бляшках аорты и коронарных артерий и очевидную локализацию фибриногеном (Hoefler G, 1998, *Arteriosclerosis*, 8(4): 398-401).

[00127] Уровни ЛП(а) часто повышены у больных, проходящих лечение хронического гемодиализа при заболевании почек терминальной стадии (Quashing T, et al., 2001, *Am J Kid Dis*, 38, suppl 1, 514-9). Предполагается, что почки играют важную роль в
15 метаболизме ЛП(а). При почечной недостаточности происходят снижение катаболизма ЛП(а) или увеличение продуцирования ЛП(а) печенью. Показано, что у больных гемодиализом ЛП(а) имеет характеристики острофазового агента (Maeda S, et al., 1989, *Atherosclerosis*, 78:145-50). Больные с заболеванием периферических артерий (ЗПА) имеют значительно более высокие средние сывороточные концентрации ЛП(а), чем у
20 контрольной группы (Dieplinger, et al. 2007, *Clinical Chemistry*, 53:7 1298-1305).

[00128] Концентрация ЛП(а) и отношение апоВ к апоА-I у 55 южно-азиатских субъектов с ишемическим инсультом и 85 контрольных пациентов. Анализ данных показывает, что оба параметра были ассоциированы с ишемическим инсультом (Sharobeem, K. M, et al., 2007, *Int. J.Clin. Pract*, 61(11): 1824- 1828).

25 [00129] Уровни ЛП(а) сравнили у 100 больных с острым ишемическим инсультом и 100 здоровых субъектов, и было отмечено, что даже слабое повышение концентрации ЛП(а) в плазме крови было в значительной степени и независимо связано с ишемическим инсультом у мужчин, но не у женщин (Rigal, M, et al., 2007, *J. Neurol. Sci.*, 252(1):39-44).

[00130] Роль ЛП(а) при бессимптомном церебральном инфаркте (БЦИ) была
30 исследована у больных с хронической почечной недостаточностью, которые поддерживали на гемодиализе. Было установлено, что ЛП(а) значимо ассоциирован с присутствием БЦИ (Fukunaga, N, et al., 2008, *Metabolism*, 57(10): 1323-1327).

[00131] В исследовании гомоцистеина и ЛП(а) при ишемическом инсульте отмечали концентрацию ЛП(а) в плазме крови у больных с ишемическим инсультом и
35 контрольных пациентов, и было установлено, что эти два параметра независимо ассоциированы с ишемическим инсультом со значительной положительной корреляцией между ними (Dhamija, R. K, et al., 2009, *J. Neurol. Sci.*, 281(1-2):64-68). Сообщается о повышенных уровнях ЛП(а) в острых фазах, например после операции, при воспалении, беременности, инфаркте миокарда, псориазе, подагре и др. Показано, что ЛП(а) является
40 сильнодействующим хемоаттрактантом для периферических моноцитов у человека (Syrovets, et al, 1997, *Blood*, 90:2027-2036).

[00132] У больных, страдающих гипотиреозом, были повышенные уровни ЛП(а) в плазме, а у больных с гипертиреозом – пониженные по сравнению с контрольным
45 пациентам, имеющими нормальную функцию щитовидной железы. Человеческий гормон роста резко повышает ЛП(а) на величину до 120% (Laron Z, et al, 1997, *J Pediatr Endocr Met*, 10:143-149).

[00133] Больные со многими формами болезни почек демонстрировали значительные повышения уровней ЛП(а) в плазме крови. У больных с терминальной стадией почечной

недостаточности (ТСПН) ЛП(а) и фенотип апо(а) являются прогнозирующими факторами степени доклинического атеросклероза и атеросклеротических событий. При ТСПН и нефротическом синдроме повышения ЛП(а) вызваны не только перепродуцированием ЛП(а) печенью, но и меньшей экскрецией фрагментов апоА с мочой (Kostner и Kostner, 2002, Curr Opin Lipidol, 13:391-396).

[00134] Имеется высоко статистически значимая ассоциация между ЛП(а) и присутствием и прогрессированием рака молочной железы, и определение ЛП(а) в сыворотке крови может помочь в случае больных с раком молочной железы в диагностике и последующем клиническом наблюдении заболевания (Kökoglu E, et al, 1994, Cancer Biochem Biophys., 1994, 4(2): 133-6.)

[00135] Результаты недавних исследований предполагают связь между ЛП(а) и окисленными фосфолипидами. В частности, показано, что в плазме крови человека окисленные фосфолипиды преференциально ассоциируются с ЛП(а) по сравнению со свободными ЛПНП (Tsimikas S, et al, 2003, J Am Coll Cardiol, 41:360-70).

[00136] Большинство больных с нефротическим синдромом имеют концентрации ЛП(а), значительно повышенные по сравнению с контрольными пациентами той же изоформы апо(а). Поскольку при индуцировании ремиссии нефротического синдрома концентрации ЛП(а) существенно снижаются, вполне вероятно, что нефротический синдром приводит непосредственно к повышению ЛП(а) пока еще не известным механизмом. Высокие уровни ЛП(а) при нефротическом синдроме могли вызывать повреждение гломерулярного фильтра, а также повышать риск атеросклероза и тромботических событий, ассоциированных с этим нарушением (Wanner. L, et al, 1993, Ann Intern Med, 119:263-269).

[00137] Как это широко известно, ЛП(а) значительно завышен у раковых больных по сравнению со здоровыми контрольными пациентами независимо от источника и степени злокачественности новообразования. Больные, страдающие от рака различной локации и происхождения, демонстрируют вплоть до двукратного повышения концентраций ЛП(а) в плазме крови. Больные с острой миелотической лейкемией имеют очень высокие уровни ЛП(а) (Wright, et al., 1989, Int J Cancer, 43:241-244).

[00138] В настоящее время один, хотя и дорогостоящий и инвазивный, проверенный способ – это ЛПНП-аферез (экстракорпоральное удаление ЛПНП) (Armstrong VW, et al., 1989, Eur. J. Clin. Invest., 19:235-40), напоминающий диализ, для удаления из кровотока липопротеина низкой плотности (ЛПНП), содержащего частицы холестерина, который следует сохранять для лиц с экстремальными повышениями ЛП(а). Процедура занимает 2-4 часа и должна повторяться каждые несколько недель для удерживания уровней ЛПНП от повышения и вызывания сердечно-сосудистого заболевания. Это дорогостоящая процедура, ограничивающая свое использование тяжелыми случаями гиперлипидемии. К сожалению, в настоящее время нет медикаментозной терапии для специфического понижения уровней ЛП(а) без воздействия на другие липопротеины.

АпоА-I и апоВ

[00139] Хотя холестерин ЛПНП (Х-ЛПНП) считается ассоциированным с повышенным риском ишемической болезни сердца, другие липопротеины и их составляющие (аполипопротеины) могут играть важную роль при атеросклерозе.

[00140] Повышенные уровни аполипопротеина (апо) В, составляющей атерогенных липопротеинов, и пониженные уровни апоА-I, компонента антиатерогенных ЛПВП, ассоциированы с повышенным числом случаев сердечно-сосудистых событий. Сообщается, что апоВ, апоА-I и отношение апоВ/Апо А-I являются лучшими прогнозирующими факторами сердечно-сосудистых событий, чем Х-ЛПНП, и они

могут сохранять свою прогностическую силу даже у больных, получающих липид-модифицирующую терапию. Измерение этих аполипопротеинов могло бы улучшить прогнозирование сердечно-сосудистого риска (Jungner, et al., *Journal of Internal Medicine*, 2004, 255:188-205).

5 [00141] Уровни апоА-I в значительной степени коррелируются с уровнями Х-ЛПВП, и экспрессия апоА-I может быть в значительной мере ответственной за детерминирование уровня ЛПВП в плазме крови (XV Международный симпозиум по атеросклерозу, 14-18 июня 2009 года, г. Бостон, штат Массачусетс, США). АпоА-I действует также как кофактор для лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) [Phillips
10 MC, et. al (1998; *Atherosclerosis* 137(Suppl): S13-7), что важно при удалении излишнего холестерина из тканей и введения его в ЛПВП для обратного транспорта в печень. Кроме того, апоА-I является лигандом для белка АТФ-связывающей кассеты (АСК), АСКА1, и, следовательно, вовлечен в процедуру слияния, путем которой излишний холестерин в периферических клетках экстернализуется в ЛПВП (Oram JF, et al., 2000,
15 *J Biol Chem*, 275 34508-11) для будущего обратного транспорта холестерина либо прямым, либо не прямым путем через ЛПНП обратно в печень (Tailleux A, et al., 2002, *Atherosclerosis*, 164: 1-13).

[00142] В исследовании «Проспективное эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда (PRIME)» изучалась связь между числом случаев ИБС и несколькими
20 связанными с ЛПВП параметрами, включая сам Х-ЛПВП, апоА-I, ЛПВП А-I и ЛПВП А-I : А-II (Luc G, et al., 2002, *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 22:1155-61). С риском ИБС были связаны все четыре параметра; однако наиболее мощным прогнозирующим фактором был апоА-I. Кроме того, использование апоА-I для прогнозирования ИБС подтверждено другими исследованиями (Garfagnini A, et al., 1995, *Eur Heart J*, 16:465-70).

25 Аполипопротеин В

[00143] Аполипопротеин В существует в двух изоформах: апоВ-48 и апоВ-100. АпоВ-48 синтезируется в кишечнике, где его комплексы с пищевым триглицеридом и свободным холестерином, абсорбированным из просвета кишечника для образования частиц хиломикрон. Они метаболизируются в крови и печени. АпоВ-100 синтезируется
30 в печени и присутствует в частицах ЛПНП, липопротеинов средней плотности (ЛПСП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В каждой из этих частиц липопротеинов присутствует лишь одна молекула апоВ (Elovson J, et al., 1998, *J Lipid Res*, 29:1461-73). Общая величина апоВ указывает общее число потенциально атерогенных липопротеинов (Walldius G, et al., 2001, *Lancet*, 2001, 358:2026-33). АпоВ
35 незаменим для связывания частиц ЛПНП с рецептором ЛПНП, позволяя клеткам интернализировать ЛПНП и, таким образом, поглощать холестерин. Избыток апоВ-содержащих частиц представляет собой основной триггер в атерогенном процессе.

[00144] Концентрация частиц апоВ в плазме крови в значительной степени коррелирует с уровнем не-холестерина ЛПВП (не-Х-ЛПВП), определенного как общий
40 холестерин (ОХ) минус Х-ЛПВП (Ballantyne CM, et al., 2001, *Am J Cardiol*, 88:265-9). Поскольку известно, что ЛПВП защищает от риска сердечно-сосудистых заболеваний, не-Х-ЛПВП отражает долю холестерина крови, не содержащуюся в атерозащитных липопротеинах. Поэтому не-Х-ЛПВП признан нормами Третьей группы экспертов по лечению взрослых (АТР III) Национальной образовательной программы по холестерину
45 США (NCEP) как целевой уровень для липид-снижающей терапии (*Circulation*, 2002, 106:3143-421). Установлено, что не-Х-ЛПВП прогнозирует нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и стенокардии. Однако установлено, что апоВ является лучшим прогностическим фактором, чем не-Х-ЛПВП (Sniderman AD, et al., 2003, *Lancet*, 361:777-

80). Использование апоВ и апоА-I, выраженные как отношение апоВ/апоА-I, представляет собой очень эффективный способ характеристики риска сердечно-сосудистых заболеваний у любого больного независимо от его липопротеиновой аномалии.

5 [00145] Больные с диабетом или метаболическим синдромом могут иметь нормальные уровни Х-ЛПНП, но обладают аспектами атерогенного липидного профиля (Sniderman AD, et al., 1001, Ann Intern Med, 135:447-59), и эти лица часто имеют высокое отношение апоВ/апоА-I, что является мощным индикатором риска сердечно-сосудистых заболеваний (Walldius G, et al, 2002, Diabetes, 51(Suppl.):A20).

10 Паратиреоидный гормон (ПТГ)

[00146] Хронические болезни почек (ХБП) – это серьезная и растущая проблема здоровья, характеризующаяся постепенной утратой почками своих функций и многими вытекающими осложнениями. Как результат утраты выделительной (экскреторной), регуляторной и эндокринной функций почек больные с ХБП имеют множественные
15 медицинские осложнения, такие как электролитные аномалии, анемия, вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и нефрогенная остеодистрофия. Кроме того, эти больные обычно имеют другие серьезные медицинские осложнения, такие как кальциноз мягких тканей и сосудов, сердечно-сосудистое заболевание, инфекции и нарушение питания (Horl WH, 2004, Nephrol Dial Transplant, 19 suppl 5, V2-V8). Как результат, больные с ХБП
20 находятся под риском повышенной заболеваемости и смертности. У больных на диализе смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в 15 раз выше, чем у обычного населения (Samak, MJ, 2000, Am J Kidney Dis, 35 (suppl 1): S117-S131).

[00147] ХБП определяется либо как повреждение почек, либо как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 месяцев; повреждение
25 почек определяется как патологические аномалии или маркеры повреждения, включая аномалии в анализах крови или мочи или визуализирующих исследованиях (National guidelines, 2002, Am J Kidney Dis, 39, (suppl 1): S1-S266).

[00148] ВГПТ (вторичный гиперпаратиреоз) возникает чаще всего при ХБП как
30 результат изменения минерального обмена веществ, характеризующегося гиперфосфатемией, дефицитом витамина D и/или гипокальциемией. Эти минеральные аномалии начинают проявляться на ранних стадиях ХБП после того, как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) становится ниже 60 мл/мин/1,73 м² (стадия 3 ХБП), и продолжают прогрессировать по мере ухудшения функции почек. ВГПТ может быть
35 результатом и не почечных причин дефицита витамина D, таких как малое воздействие солнца, меньшее потребление с пищей, мальабсорбция и преклонный возраст (Tomasello, S, 2008, Diabetes Spectrum, 21(1): 19). Такие больные с ВГПТ могут испытывать онемение, покалывание, судороги вследствие гипокальциемии и гипофосфатемии, обычно приводящих к продуцированию ПТГ для восстановления гомеостаза этих минералов.

40 [00149] Паратиреоидный гормон (паратгормон, ПТГ) – это полипептид, состоящий из 84 аминокислот, который секретируется паращитовидными железами после дробления из пре-паратгормона (115 аминокислот) в паратгормон (90 аминокислот) в зрелый гормон. Основные конечные органы-мишени для действия паратиреоидного гормона (ПТГ): почки, скелетная система и кишечник.

45 [00150] Первичная реакция почек на паратиреоидный гормон (ПТГ) – повышение почечной резорбции кальция и выделения фосфатов. В почках паратиреоидный гормон (ПТГ) блокирует реабсорбцию фосфата в проксимальном канальце, промотируя при этом реабсорбцию кальция.

[00151] Важной функцией паратиреоидного гормона (ПТГ) является превращение

25-гидроксивитамина-D в его самый активный метаболит – 1,25-дигидроксивитамин-D3 – путем активирования фермента 1-гидроксилазу в проксимальных канальцах почки (Haussler, MR., 1998, J Bone Min Res, 13:325-349).

5 [00152] Ингибирование высвобождения паратиреоидного гормона (ПТГ) происходит, главным образом, под непосредственным действием кальция на уровне паращитовидной железы. Хотя это явление полностью не объяснено, 1,25-(ОН)-дигидроксивитамин-D3 оказывает слабое ингибирующее действие и на паращитовидную железу. Снижение функции почек приводит к дефициту активированного витамина D и повышению выделения фосфора. Оба эти изменения стимулируют повышение синтеза и выделения

10 ПТГ.

[00153] Витамин D3 играет жизненно важную роль в регулировании синтеза и выделения ПТГ. Стимулируя паращитовидный VDR, он уменьшает продукцию ПТГ. Кроме того, витамин D3 уменьшает продукцию ПТГ косвенно, стимулируя VDR в

15 кишечнике, тем самым повышая абсорбцию кальция и уровень кальция в сыворотке крови (Brown AJ, 1999, Am J Physiol, 277:157-175; Tomasello, S, 2008, Diabetes Spectrum, 21:1:19).

[00154] При снижении функции почек происходит снижение почечной активности 1 α -гидроксилазы, отвечающей за конечную реакцию гидроксилирования при синтезе кальцитриола. При прогрессировании ХБП почка становится менее способной

20 осуществлять 1 α -гидроксилирование, и, следовательно, уровни активного витамина D3 становятся недостаточными, и происходит повышение концентраций ПТГ (Malluche, НН, 2002, Kidney Int, 62:367- 374).

[00155] Тяжесть вторичного гиперпаратиреоза при хронической почечной недостаточности зависит от скорости клубочковой фильтрации, от расы и ассоциирована

25 с сердечно-сосудистым заболеванием (De Voer IH, et al., 2002, J Am Soc Nephrol, 13:2762-2769). Концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) начинают повышаться у больных на стадии 2 и становятся повышенными у многих больных на стадии 3, а также у большинства больных на стадиях 4 и 5, не получающих лечение. Гистологические изменения наблюдаются при биопсиях кости даже среди больных на стадиях 3 и 4 с

30 умеренным повышением ПТГ. Вторичный гиперпаратиреоз и заболевание костей у больных на диализе усугубляются и становятся более тяжелыми для лечения из-за увеличения продолжительности диализа.

[00156] Повышенный уровень распространен у больных с ХБП из-за их ослабленной способности выводить фосфор с мочой. Удержание фосфора и, как следствие, повышение

35 концентраций фосфора в сыворотке крови непосредственно подавляет продукцию кальцитриола. Кроме того, сморщивание почечной массы приводит к меньшему активированию витамина D в кальцитриол. Уменьшается абсорбция кальция их желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), приводя к гипокальциемии. Эти нарушения взаимосвязаны и могут либо каждое в отдельности, либо все вместе стимулировать

40 синтез и/или выделение ПТГ паращитовидной железой. Продолжительная повышенная продукция ПТГ впоследствии приводит к гиперплазии паращитовидной железы. В конечном итоге, паращитовидная железа может стать автономной в выделении ПТГ и с меньшей вероятностью реагировать на лечение.

Метаболизм фосфора

45 [00157] После того как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается до < 60 мл/мин/1,73 м², выделение фосфора в нефроне изменяется. Хотя половина нефронов не работает на выделение фосфора, остальные нефроны компенсируют сверхвыделением суточную нагрузку фосфора для поддержания нормальных

концентраций фосфор в сыворотке крови. Компенсация обычно может продолжаться, пока СКФ снижается до $< 25-40$ мл/мин/1,73 м². Гиперфосфатемия возникает при прогрессировании ХБП, когда остальные нефроны уже не в состоянии в достаточной степени выделять нагрузку фосфора.

5 [00158] Кальций, двухвалентный катион, и фосфор, одновалентный анион, имеют высокое связывающее сродство друг к другу. В сыворотке крови при повышении концентрации одного или обоих ионов возникает повышенный риск образования ионных связей, создающих нерастворимый комплекс. Этот процесс может привести к
10 внекостному кальцинозу и, потенциально, кальцифилаксии или сердечно-сосудистому заболеванию (Ketteler, et al., *Pediair Nephrol*, 2011, 26:7-18). Кроме того, преципитация может уменьшить концентрации кальция в сыворотке крови, дополнительно стимулируя выделение ПТГ. Фактически, продукция и выделение ПТГ могут стимулироваться
15 гипокальциемией, гиперфосфатемией и дефицитом витамина D (Friedman EA, 2005, *Kidney Int*, 65 (Suppl.): S1-S7).

15 [00159] Поскольку ПТГ, в основном, отвечает за предотвращение гипокальциемии, он стимулирует остеокласты для разрушения костей с высвобождением кальция в сыворотку крови. При нормальных условиях происходит гомеостаз, включающий
20 активность остеокластов и синтетическую активность остеобластов. Вторичный гиперпаратиреоз продуцирует дисбаланс таких активностей, приводя к усиленному разрушению костей, которое заканчивается нефрогенной остео дистрофией (Tomasello, S, 2008, *Diabetes Spectrum*, 21:1:19).

Кальциноз

[00160] В дополнение к минеральным дефектам и заболеванию костей, изменения кальция, фосфора, витамина D и ПТГ вызывают и другие пагубные последствия у
25 больных с ХБП. Внекостный кальциноз (главным образом, сердечно-сосудистый кальциноз) документально подтвержден у больных с ХБП (Goodman WG, 2000, *N Engl J Med*, 342:1478-1483) и непосредственно связан с ростом заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности от них. Больные с ХБП, особенно с
30 терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН), имеют повышенный риск заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности от них.

[00161] Результаты исследований показали, что основной причиной смерти у больных с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) является сердечно-сосудистое заболевание (Система почечных данных США: *USRDS 2006 Annual Data Report NIDDK 2006*). В ходе исследования больных на гемодиализе было установлено,
35 что даже при разбивке по переменным, таким как пол, раса и наличие диабета, больные на диализе все равно имели смертность от сердечно-сосудистых заболеваний почти в 30 раз выше, чем обычное население (Block, GA, 2004, *J Am Soc Nephrol*, 15:2208-2218).

[00162] Баланс кальция, фосфора, витамина D и интактного ПТГ (И-ПТГ) является комплексным и взаимосвязанным. Больные должны придерживаться ограничений
40 питания, диализных терапий и сложных медикаментозных режимов. Эти факторы создают препятствия достижению и поддержанию контроля вторичного гиперпаратиреоза. Исследование на почти 200 амбулаторных больных на гемодиализе показало, что одновременная поддержка в целевых пределах вышеупомянутых
45 параметров возможна для менее 10% больных (Tomasello, S, 2004, *Dialysis Transplant*, 33:236-242).

рСКФ

[00163] Скорость клубочковой фильтрации (СКФ, которая именуется также “р-СКФ” или “рСКФ” – расчетная скорость клубочковой фильтрации) считается профессионалами

в области медицины лучшим показателем функции почек. Знание СКФ больного помогает врачу вычислить стадию болезни почек. Эта информация используется врачами при планировании лечения больного.

[00164] Пропорциональное изменение СКФ больше у людей с заболеванием (приблизительно в 10 раз с 6 до 60 мл в минуту на $1,73 \text{ м}^2$), чем у людей без заболевания (приблизительно в 3 раза с 60 до 180 мл в минуту на $1,73 \text{ м}^2$). Как результат, большая пропорция изменения уровней креатинина в сыворотке крови среди больных с заболеванием обуславливается изменением СКФ, а не изменением других детерминант по сравнению со здоровыми людьми.

[00165] СКФ оценивает выделительную (экскреторную) функцию почек и считается золотым стандартом, применяемым для оценки функции почек. В руководствах Национального почечного фонда, некоммерческой организации США, в отношении хронической болезни почек СКФ выше $90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ считается нормальной, СКФ 60-89 – слегка пониженной, СКФ 30-59 – умеренно пониженной, которая может означать “почечную недостаточность”, СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м^2 считается сильно пониженной, и СКФ менее $15 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ считается отказом почек. Ослабленная функция почек ассоциирована со многими осложнениями, такими как гипертония, анемия, нарушение питания, заболевание костей и ухудшению качества жизни (Национальный почечный фонд, 2000, Am J Kidney Dis, 2:39, (suppl 1): S1-266).

Простатспецифический антиген (ПСА)

[00166] Рак предстательной железы (простаты) – это наиболее часто диагностируемое онкологическое заболевание у мужчин и основная причина смерти от рака в США и Европе (Boyle P, et al, 2005, Ann Oncol, 16:481-488).

[00167] Простатспецифический антиген (ПСА) представляет собой белок, вырабатываемый клетками предстательной железы. При тесте на ПСА измеряют уровень ПСА в крови. В норме мужчины имеют низкие уровни ПСА в крови; однако рак или доброкачественные (не раковые) состояния предстательной железы повышают уровни ПСА. С возрастом у мужчин учащаются случаи и доброкачественных состояний предстательной железы, и рака предстательной железы. Наиболее распространенными доброкачественными состояниями предстательной железы являются простатит (воспаление ткани предстательной железы) и доброкачественная гиперплазия простаты (ДГП) (увеличение предстательной железы). Данных о том, что простатит или ДГП вызывают рак, нет, но возможно, что мужчина может иметь одно или оба таких состояния, и, кроме того, у него возможно развитие рака предстательной железы. Уровень ПСА в крови $4,0 \text{ нг/мл}$ считается соответствующим предельным уровнем для выбора мужчин для биопсии предстательной железы (Catalona WJ, 1994, J Urol; 152: 2037- 42). В недавнем отчете по программе «Клиническое исследование по предотвращению рака предстательной железы» отмечено, что рак предстательной железы возникает и у мужчин с низкими уровнями ПСА (Thompson IM, et al, 2004, N Engl J Med, 350:2239-46), что говорит о том, что нет “нормального” ПСА, а есть континуум риска рака предстательной железы, основанный на уровне ПСА лица (Thompson IM, 2005, JAMA, 294:66 - 70).

[00168] Экспрессия рецептора витамина D (VDR) обратно ассоциирована с прогрессированием рака предстательной железы; уровни VDR в опухолевой ткани могут влиять на прогноз рака предстательной железы (Nutrition and Health: Vitamin D Edited by: M.F. Holick, 2010, PP 797; Springer Science-Business Media, LLC).

[00169] Результаты многих эпидемиологических исследований показывают, что

дефицит витамина D повышает риск рака предстательной железы, и что более высокие уровни витамина D ассоциируются с лучшим прогнозом и лучшими исходами (Young, et al., 2011, *Advances in Preventive Medicine: Volume, Article ID 281863*). Результат клинических исследований с использованием витамина D, кальцитриола или различных аналогов витамина D у мужчин с раком предстательной железы оказался неутешительным.

Ферменты печени (АСТ, АЛТ, ЩФ и билирубин)

[00170] Аномалии при функциональных пробах печени – это повышенные уровни при биохимических анализах крови, включая аспаратаминотрансферазу (АСТ) или сывороточную глутаматоксалоацетаттрансаминазу (СГОТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ) или сывороточную глутамат-пируват-трансаминазу (СГПТ), щелочную фосфатазу, билирубин и альбумин.

[00171] Повреждение клеток в печени вызывает высвобождение АСТ и АЛТ. АЛТ является более специфичным указанием заболевания печени, в то время как повышения АСТ могут быть следствием повреждения других органов (сердца, почек, головного мозга, кишечника, плаценты).

[00172] АЛТ обнаружена в цитозоле печени, а два изофермента АСТ расположены в цитозоле и митохондриях соответственно. При повреждении оболочек клеток печени оба фермента высвобождаются в кровь в возрастающих количествах. Для высвобождения аминотрансферазы некроз клеток печени не требуется. Фактически, существует слабая корреляция между степенью повреждения клеток печени и уровнем аминотрансферазы. В других тканях помимо печени АЛТ присутствует в низких концентрациях, поэтому часто считается специфическим для повреждения клеток печени. Однако эта специфичность не абсолютна, поскольку повышения уровней АЛТ в сыворотке крови могут происходить при состояниях, не связанных с печенью, например при заболеваниях мышц. На некроз клеток печени указывают значительно повышенные уровни АЛТ (Tung, BY, 1999, *Clin Liver Dis*, 3:585-601).

[00173] Кроме того, АСТ обильно экспрессируется в нескольких не печеночных тканях, включая сердце, скелетные мышцы и кровь. И все же, как отношение, так и абсолютное повышение АСТ и АЛТ могут дать важную информацию о степени и этиологии заболевания печени.

[00174] Хотя ни одна отдельная биохимическая функциональная проба печени не является достаточно специфической, чтобы обеспечить точный диагноз у больных с заболеванием печени, мы были поражены постоянством, с каким активность сывороточной глутаматоксалоацетаттрансаминазы (СГОТ) превышает активность сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы (СГПТ) у больных с алкогольным заболеванием печени.

[00175] Термин «неалкогольная жировая дистрофия печени» (НАЖДП) относится к широкому спектру заболевания печени, начиная от простой жировой дистрофии печени (стеатоза) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и до цирроза (необратимого запущенного рубцевания печени). Общим признаком для всех стадий НАЖДП является накопление жира (жировая инфильтрация) в клетках печени (гепатоцитах). При НАСГ накопление жира ассоциировано с различными степенями воспаления (гепатита) и рубцевания (фиброза) печени.

[00176] Показано (Cohen et al., 1979, *Digestive Diseases and Sciences*, 24(11), что отношение СГОТ/СГПТ значительно повышено у больных с алкогольным гепатитом и циррозом ($2,85 \pm 0,2$) по сравнению с больными с постнекротическим циррозом ($1,74 +$ или $- 0,2$), хроническим гепатитом ($1,3 +$ или $- 0,17$), подпеченочной желтухой ($0,81 +$

или - 0,06) и вирусным гепатитом (0,74 + или - 0,07). Отношение СГОТ/СГПТ выше 2 в высшей степени предполагает алкогольный гепатит и цирроз. Оно отмечается у 70% таких больных по сравнению с 26% больных с постнекротическим циррозом, 8% с хроническим гепатитом, 4% с вирусным гепатитом и ни одним с подпеченочной желтухой (Sorbi, et al., 1999, Am J Gastroenterol, 94:1018 -1022).

[00177] Согласно литературным данным, отношение АСТ/АЛТ является подходящим параметром, подтверждающим диагноз алкогольного гепатита (Finlayson, et al., 1993, Bailliere's Clin Gastroenterol, 7:627- 640:40; Harrison, DJ, et al., Bailliere's Clin Gastroenterol, 1993, 7:641-62).

[00178] Уровень АСТ, более чем в два раза превышающий уровень АЛТ, был отмечен у 83% больных, госпитализированных с диагнозом алкогольный гепатит (Pinto, HC, et al., 1996, Dig Dis Sci, 1996, 41:172- 9; Bird GLA, et al., 1993, Bailliere's Clin Gastroenterol, 1997, 663-82).

[00179] Отношение АСТ/АЛТ является подходящим показателем для отличия неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) от алкогольного заболевания печени. Подгрупповой анализ больных с НАСГ выявил средние отношения АСТ/АЛТ 0,7, 0,9 и 1,4 для субъектов без фиброза, со слабым фиброзом или циррозом соответственно (Sorbi, D, et. al., 1999, American Journal of Gastroenterology, 94(4)).

Щелочная фосфатаза

[00180] Щелочная фосфатаза (ЩФ) ассоциирована с клеточными оболочками, и ее повышенные уровни могут быть вызваны повреждением печени, костей, почек, кишечника, плаценты или лейкоцитов. В печени этот фермент расположен в желчных канальцах. Закупорка желчных протоков индуцирует повышенный синтез щелочной фосфатазы и ее утечку в кровотока. Повышения уровней ЩФ в сыворотке крови происходят преимущественно из двух источников: печени и костей. Кроме того, она присутствует в почках, тонкой кишке и плаценте. Уровни варьируют в зависимости от возраста. Быстро растущие подростки могут иметь уровни ЩФ в сыворотке крови, в два раза превышающие ее уровни у здоровых взрослых как результат утечки из костей. Кроме того, между 40 и 65 годами уровни ЩФ в сыворотке крови нормально постепенно повышаются, особенно у женщин. Женщины на третьем триместре беременности имеют повышенный уровень ЩФ в сыворотке крови из-за притока в их кровь плацентарной ЩФ. У лиц с первой или третьей группами (О или В) уровни ЩФ в сыворотке крови могут повыситься после жирной пищи; из-за притока интестинальной ЩФ сообщается также о доброкачественном семейном повышении уровней ЩФ в сыворотке крови из-за повышенных уровней интестинальной ЩФ (Wolf PL, 1978, Arch. Pathol. Lab. Med, 102:497-501).

Билирубин

[00181] Человеческий организм продуцирует около 4 мг на кг билирубина в сутки вследствие метаболизма небелковой части гемоглобина (гема). Приблизительно 80 процентов компонента гема поступает вследствие катаболизма эритроцитов, а остальные 20 процентов являются результатом неэффективного эритропоэза и разрушения миоглобина мышц и цитохромов. Билирубин транспортируется из плазмы крови в печень для конъюгации и выведения из организма.

[00182] Гипербилирубинемия может означать заболевание печени и желчевыводящих путей или гемолиз. Слабые степени непрямого гипербилирубинемии могут наблюдаться у 10% бессимптомных больных с синдромом Жильбера (Lidofsky, SD, Jaundice, In: Leldman M, et al., Sleisenger и Lordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders Elsevier, 2006).

[00183] До возраста 30 лет гепатит вызывает 75% гипербилирубинемии. После 60 лет внепеченочная окклюзия вызывает 50% гипербилирубинемии (например, желчные конкременты или рак поджелудочной железы).

5 [00184] Внутрипеченочные нарушения могут привести к неконъюгированной или конъюгированной гипербилирубинемии. Уровень конъюгированного (прямого) билирубина часто повышается алкоголем, инфекционным гепатитом, реакциями на лекарственный препарат и аутоиммунными нарушениями. Конъюгированную гипербилирубинемия могут вызывать и постгепатитные нарушения. Образование желчных конкрементов является наиболее распространенным и доброкачественным
10 постгепатитным процессом, вызывающим желтуху; однако дифференциальный (различительный) диагноз включает также серьезные состояния, такие как инфекция желчных путей, панкреатит и злокачественные новообразования (S.P. Roche, et al., 2004, Am Fam Physician, 2004, 69:299-304). Закупорка жёлчных протоков – это состояние, в котором повышаются уровни конъюгированного билирубина в крови.

15 [00185] Симптомы гемолитической анемии подобны другим видам анемии (усталость и одышка), но, кроме того, разрушение лейкоцитов приводит к желтухе и повышает риск конкретных долгосрочных осложнений, таких как желчные конкременты и легочная гипертензия.

[00186] Повышенное выработка билирубина может вызывать гемолитическая
20 желтуха. В этом случае билирубин конъюгируется и выводится из организма нормальным образом, но механизм конъюгации перегружен, и в крови наблюдаются аномально большое количество неконъюгированного билирубина.

[00187] Синдром Жильбера – это распространенное доброкачественное наследственное нарушение, от которого страдают приблизительно 5 процентов
25 населения США (Schreiber R.A., et al., 2001, Pediatr Rev, 22:219-26). Обычно это заболевание вызывает небольшое ослабление активности фермента глюкокоронзилтрансфераза, вызывающее повышение непрямой фракции сывороточного билирубина. Синдром Жильбера обычно является случайной находкой при рутинных функциональных пробах печени, когда уровень билирубина слегка повышен, а все
30 остальные показатели функции печени находятся в нормальных пределах. Желтуха и дальнейшее повышение уровня билирубина могут случаться в периоды стресса, голодания или заболевания.

[00188] Синдром Криглера-Найяра или СКН – это редкое нарушение, отражающееся на метаболизме билирубина – химического вещества, образующегося вследствие
35 разрушения крови. Это нарушение приводит к наследственной форме негемолитической желтухи, вызывающей высокие уровни неконъюгированного билирубина и часто приводит к повреждению ядер головного мозга у младенцев. Этот синдром делят на тип I и тип II, причем последний иногда называют синдромом Ариас. Эти два типа вместе с синдромом Жильбера, синдромом Дабина-Джонсона и синдромом Ротора
40 составляют пять известных наследственных дефектов в метаболизме билирубина. В отличие от синдрома Жильбера известны всего лишь несколько сотен случаев СКН (Jansen PL, et al., 1999, European Journal of Pediatrics, 158, Suppl 2, S89-S94, 0154).

[00189] Синдром Дабина-Джонсона – это аутосомно-рецессивное нарушение, вызывающее увеличение фракции конъюгированного билирубина в сыворотке крови
45 без повышения ферментов в печени (АЛТ, АСТ). Это состояние ассоциировано с дефектом способности гепатоцитов выделять конъюгированный билирубин в желчь и подобно синдрому Ротора. Оно обычно бессимптомно, но может диагностироваться в раннем младенчестве на основании лабораторных проб.

[00190] Синдром Ротора, называемый также гипербилирубинемией типа Ротора – это редкий, относительно доброкачественный аутосомно-рецессивный дефект экскреции билирубина неизвестной этиологии. Это отличающееся нарушение, но все же подобное синдрому Дабина-Джонсона: оба заболевания вызывают повышение конъюгированного билирубина (Wolkoff, AW, et al, 1976, American Journal of Medicine, 60(2): 173-179).

Заболевания щитовидной железы

[00191] По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность заболеваний щитовидной железы находится на втором месте среди всех эндокринных расстройств – сразу за сахарным диабетом. Свыше 665 миллионов людей страдают от эндемического зоба или других заболеваний щитовидной железы; 1,5 миллиарда людей находятся под риском развития йододефицитного состояния. Статистические данные показывают, что ежегодное увеличение числа случаев заболеваний щитовидной железы составляет 5 %. Гипотиреоз – это распространенное эндокринное расстройство, возникающее вследствие дефицита гормона щитовидной железы. Во всем мире дефицит йода является основной причиной гипотиреоза. В Соединенных Штатах и других регионах адекватного приема йода наиболее распространенной причиной гипотиреоза является аутоиммунное заболевание щитовидной железы (болезнь Хашимото); в мире основной причиной остается дефицит йода. Среди всех способов, имеющихся для лечения заболеваний щитовидной железы, предпочтение отдается гормонозаместительной терапии (ГЗТ), лечению анти тиреоидными средствами, хирургическому вмешательству (тиреоидэктомия, удаление щитовидной железы) и радиойодтерапии (лечению радиоактивным йодом). По оценкам Американской ассоциации щитовидной железы, 20 миллионов американцев имеют некоторую форму заболевания щитовидной железы. Нарушение работы щитовидной железы случается в течение жизни у одной из восьми женщин. Левотироксин, синтетическая форма гормона щитовидной железы, находится в США на 4-м месте по объему продаж. 13 из 50 самых продаваемых лекарственных средств непосредственно или косвенно связаны с гипотиреозом.

[00192] Все эти стандарты лечения обычно имеют целый ряд противопоказаний и недостатков. В частности, гормонозаместительная терапия требует введения препаратов гормона щитовидной железы на протяжении всей жизни, и, как результат, собственная щитовидная железа больного в конечном итоге вовсе прекращает функционировать, таким образом, делая больного “пожизненным клиентом” фармацевтических компаний. Кроме того, введение препаратов гормона щитовидной железы имеет целый ряд противопоказаний и множество нежелательных эффектов, включая тахикардию, нарушение сердечного ритма, аллергические реакции, возбуждение, бессонницу и т. д., сопровождающих это лечение.

[00193] Цель анти тиреоидной терапии, практикуемой сегодня, – частичная или полная супрессия функции собственной щитовидной железы больного, после чего больной переключается на гормонозаместительную терапию. Неблагоприятные последствия тиреостатической терапии включают ингибирование гемопоэза, тошнота, рвота, нарушение функции почек, аллергические реакции и т. д.

[00194] Хирургическое вмешательство часто сопровождается осложнениями, приводящими к почти 10 % частоте инвалидизации. Другие значительные недостатки абляции щитовидной железы (или удаления части щитовидной железы) включают пожизненное введение гормонов и высокий риск повреждения паращитовидных (околощитовидных) желез во время операции. Медицина сегодня не в состоянии предложить больным с заболеваниями щитовидной железы какие-либо альтернативы

и предпочитает не замечать недостатки нынешних режимом и стандартов лечения.

Регулирующая функция щитовидной железы

[00195] Щитовидная железа – это орган, имеющий форму бабочки, расположенный в шее сразу же под адамовым яблоком. Состоящая из маленьких мешочков, эта железа
5 наполнена богатым йодом белком, называемым тиреоглобулином, вместе с гормонами щитовидной железы тироксином (Т4) и небольшими количествами трийодтиронина (Т3).

[00196] Основная функция этих двух гормонов – регулировать обмен веществ путем регулирования скорости, с какой организм превращает кислород и калории в энергию.
10 Фактически, гормонами щитовидной железы, главным образом, Т3, регулируется скорость обмена веществ каждой клетки в организме (Videla LA, Fernandez V, Tapia G, Varela P. Thyroid hormone calorigenesis and mitochondrial redox signaling: up regulation of gene expression. *Front Biosci.* 2007 Jan 1; 12:1220-8).

[00197] У здоровых людей эта железа не воспринимаема на ощупь. Заметно
15 увеличенная щитовидная железа называется зобом. Исторически, зоб чаще всего вызывался нехваткой йода в пище. Однако в странах, в которых соль йодирована, зоб от дефицита йода – явление редкое.

[00198] Выработка гормонов Т4 и Т3 в щитовидной железе регулируется гипоталамусом и гипофизом. Для обеспечения стабильных уровней гормонов
20 щитовидной железы гипоталамус контролирует уровни циркулирующих гормонов щитовидной железы и на низкие уровни реагирует высвобождением тиреотропин-рилизинг-гормона (тиреорелина) (ТРГ). Этот ТРГ затем стимулирует гипофиз для высвобождения тиреостимулирующего или тиреотропного гормона (ТТГ). (Segerson TP, et. al, *Science.* 1987 Oct 2; 238 (4823): 78-80; Dyess EM, et. al, *Endocrinology.* 1988 Nov;
25 123(5): 2291-7).

[00199] При повышении уровней гормона щитовидной железы выработка ТТГ
уменьшается, что в свою очередь замедляет высвобождение нового гормона из щитовидной железы. Повысить уровни ТРГ могут и низкие температуры. Считается,
30 что это внутренний механизм, помогающий держать нас в тепле в холодную погоду.

[00200] Понижают уровни ТРГ, ТТГ и гормона щитовидной железы и повышенные
уровни кортизола, наблюдаемые при стрессе и таких состояниях, как синдром Кушинга (Roelfsema F, et. al, *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov; 161(5): 695-703).

[00201] Для выработки гормонов Т4 и Т3 щитовидной железе нужны йод и заменимая
35 аминокислота L-тирозин. Дефицит йода в пище может ограничивать объем выработки щитовидной железой гормона Т4 и приводить к гипотиреозу (Angermayr L, et. al, *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (2): CD003819).

[00202] Т3 – это биологически активная форма гормона щитовидной железы. Большой
частью Т3 вырабатывается периферическими тканями путем превращения Т4 в Т3 селен-зависимым ферментом. Превращению Т4 в Т3 могут мешать различные факторы,
40 включая недостаточности питания, лекарственные средства и химическая токсичность (Kelly GS. *Altem Med Rev.* 2000 Aug; 5(4): 306-33).

[00203] Еще один родственный фермент превращает Т4 в неактивную форму Т3,
называемую обратным Т3 (oТ3). Обратный Т3 не обладает активностью гормона щитовидной железы; вместо этого он блокирует рецепторы гормона щитовидной железы
45 в клетках, затрудняя действие нормального Т3 (Kohrle J. *Acta Med Austriaca.* 1996; 23(1 - 2): 17-30).

[00204] Девяносто девять процентов циркулирующих гормонов щитовидной железы
связаны с белками-носителями, что делает их метаболически неактивными. Остальные

“свободные” гормоны щитовидной железы, большинство из которых представляют собой Т3, связываются с рецепторами гормонов щитовидной железы и активируют их, проявляя биологическую активность (Nussey S, et. al, Endocrinology: Integrated Approach. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 2001). Очень небольшие изменения количества белков-носителей отразятся на проценте несвязанных гормонов. Оральные контрацептивы, беременность и обычная женская гормонозаместительная терапия могут повышать уровни белков-носителей гормонов щитовидной железы и тем самым уменьшать количество свободных гормонов щитовидной железы (Arafah BM., Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med. 2001 Jun 7; 344(23): 1743-9).

[00205] Щитовидная железа – самая большая железа в шее. Единственная функция щитовидной железы – вырабатывать гормоны щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы регулируют обмен веществ в нашем организме и влияют фактически на каждую систему органов в организме. Они рассказывают органам, насколько быстро или медленно они должны работать. Кроме того, гормоны щитовидной железы регулируют потребление кислорода организмом и производство им тепла. Проблемы со щитовидной железой, такие как гиперактивная или гипоактивная щитовидная железа, могут тяжело отражаться на обмене веществ (Franklyn, et al., 2005, Journal of Endocrinology, 187:1-15).

20 Гипертиреоз

[00206] Слишком большое количество гормонов щитовидной железы, выделяемое гиперактивной щитовидной железой, называется гипертиреозом, поскольку он ускоряет обмен веществ в организме. Этот гормональный дисбаланс происходит примерно у 1 процента всех женщин, которые зарабатывают гипертиреоз чаще мужчин. Одна из наиболее распространенных форм гипертиреоза известна как болезнь Грейвса. Поскольку при гипертиреозе щитовидная железа вырабатывает слишком много гормонов, в организме развивается состояние повышенного обмена веществ с появлением аномальной функции у многих систем организма (Wondisford, Clinical Management of Thyroid Diseases, ISBN: 978-1-4160-4745-2, Copyright © 2009 by Saunders. Philadelphia).

30 Гипотиреоз

[00207] Слишком малое количество гормонов щитовидной железы, выделяемое гипоактивной щитовидной железой, называется гипотиреозом. При гипотиреозе обмен веществ в организме замедляется. Существует несколько причин этому состоянию, большинство из которых отражаются непосредственно на щитовидной железе, ухудшая ее способность вырабатывать достаточное количество гормонов. Реже может быть опухоль гипофиза, блокирующая выработку тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом. Как следствие, щитовидная железа не вырабатывает достаточное количество гормонов для хорошего здоровья. Чем бы ни была вызвана проблема – состояниями щитовидной железы или гипофизом, результат один: щитовидная железа недостаточно вырабатывает гормоны, вызывая замедление многих физических и умственных процессов. Организм потребляет меньше кислорода и вырабатывает меньше тепла для организма.

[00208] Гипотиреоз – это состояние, при котором щитовидная железа не вырабатывает достаточно гормонов щитовидной железы, характеризующееся снижением скорости обмена веществ. Основные симптомы гипотиреоза: усталость, слабость, повышенная чувствительность к холоду, запор, необъяснимый прирост массы тела, сухость кожи, выпадение волос или грубый сухой волос, мышечные судороги и депрессия. Однако на

развитие большинства симптомов требуются годы. Чем медленнее будет становиться обмен веществ, тем более очевидными будут становиться признаки и симптомы. Если гипотиреоз проходит без лечения, признаки и симптомы могут стать тяжелыми, такими как разбухшая щитовидная железа (зоб), замедленные процессы мышления или деменция (Hypothyroidism. American Thyroid Association). Субклинический гипотиреоз, часто не диагностируемое нарушение щитовидной железы, проявляется как повышенный уровень ТТГ, нормальный уровень Т4 и нормальный уровень Т3. Лица с субклиническим гипотиреоз пребывают под повышенным риском развития явного гипотиреоза (Garduno-Garcia et al. Eur J Endocrinol. 2010 Aug; 163(2): 273-8).

[00209] По оценкам, примерно 20 % женщин старше 60 лет страдают от субклинического гипотиреоза (Wilson GR, et al, Am Fam Physician. 2005 Oct 15; 72(8): 1517- 24).

[00210] Есть свидетельства тому, что стандартный диапазон референсных значений пробы ТТГ в крови может вызвать упущение многих случаев гипотиреоза. Многие врачи принимают диапазон референсных значений для ТТГ 0,45-4,5 пМЕ/мл для указания нормальной функции щитовидной железы. Хотя в действительности показание ТТГ более 2,0 может свидетельствовать о более низких, чем оптимальные, уровнях гормона щитовидной железы. Различные уровни ТТГ, попадающие в нормальный диапазон, могут быть связанными с неблагоприятными исходами для здоровья.

[00211] ТТГ выше 2,0 приводит к повышенному 20-летнему риску гипотиреоза и повышенному риску аутоиммунного заболевания щитовидной железы. ТТГ между 2,0 и 4,0: гиперхолестеринемия и снижение уровней холестерина в ответ на терапию Т4. ТТГ выше 4,0: повышенный риск болезни сердца (Tunbridge WM, et. al, Clin Endocrinol (Oxf). 1977 Dec; 7(6): 481-93).

Последствия гипотиреоза

[00212] Проблемы желудочно-кишечного тракта. Гипотиреоз – одна из распространенных причин запора. Запор при гипотиреозе может возникнуть из-за уменьшенной подвижности кишок. В некоторых случаях это может привести к непроходимости кишечника или аномальному увеличению ободочной кишки. Кроме того, гипотиреоз ассоциирован с уменьшенной подвижностью пищевода, что вызывает трудности при глотании, изжогу, расстройство пищеварения, тошноту или рвоту. У лиц со слабым ростом бактерий в желудочно-кишечном тракте из-за плохого пищеварения возникает желудочно-кишечный дискомфорт, метеоризм и вздутие живота. Депрессия и психические расстройства. С нарушениями щитовидной железы часто ассоциированы панические расстройства, депрессия и изменения познавательной способности. Гипотиреоз часто неверно диагностируется как депрессия (Hennessey JV, et. al, J Fam Pract. 2007 Aug; 56(8 Suppl Hot Topics): S31-9).

[00213] Снижение когнитивных способностей. Больные с ослабленной функцией щитовидной железы могут иметь замедленное мышление, замедленную обработку информации, трудность при вспоминании имен и т. д. Больные с субклиническим гипотиреоз проявляют признаки ослабленной кратковременной памяти и меньшей скорости обработки органолептической и познавательной информации. Оценка гормонов щитовидной железы вместе с тиреотропным гормоном может помочь избежать постановки неправильного диагноза, такого как депрессия (Kritz-Silverstein D, et al, J Nutr Health Aging. 2009 Apr; 13(4): 317-21).

[00214] Гипотиреоз и субклинический гипотиреоз ассоциированы с повышенными уровнями холестерина в крови, повышенным кровяным давлением и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Вероятность возникновения сердечно-

сосудистого заболевания у лиц даже с субклиническим гипотиреозом была почти в 3,4 раза выше, чем у лиц со здоровой функцией щитовидной железы. Гипертония относительно распространена среди больных с гипотиреозом (Duntas LH, et al, Semin Thromb Hemost. 2011 Feb; 37(1): 27-34).

5 [00215] Риск болезни сердца возрастает пропорционально повышению уровня ТТГ даже при субклиническом гипотиреозе. Гипотиреоз, вызванный аутоиммунными реакциями, ассоциирован с повышением жесткости кровеносных сосудов. Замена гормона щитовидной железы может замедлить прогрессирование ишемической болезни сердца путем ингибирования прогрессирования бляшек (Perk M, et. al, Can J Cardiol. 1997
10 Mar; 13(3): 273-6).

[00216] Явный и субклинический гипотиреозы ассоциированы с повышенными уровнями неспецифического воспаления, о чем свидетельствует повышенный С-реактивный белок (СРБ) (Christ-Crain M, et. al, Atherosclerosis. 2003 Feb; 166(2): 379-86).

15 [00217] Метаболический синдром. В исследовании более 1500 субъектов исследователи установили, что лица с метаболическим синдромом имели статистически значимо более высокие уровни ТТГ (что означает меньший выход гормонов щитовидной железы), чем здоровые субъекты контрольной группы. Кроме того, субклинический гипотиреоз коррелировал с повышенными уровнями триглицеридов и повышенным кровяным давлением. Даже небольшие повышения уровней ТТГ могут подвергнуть людей
20 повышенному риску метаболического синдрома (Fai YW, et al, Endocr J. Epub 2010 Nov 30).

[00218] Проблемы репродуктивной системы. У женщин гипотиреоз ассоциирован с менструальными нарушениями и бесплодием. Правильное лечение может восстановить нормальный менструальный цикл и улучшить фертильность (Poppe K, et. al, Clin
25 Endocrinol (Oxf). 2007 Mar; 66(3): 309-21).

[00219] Усталость и слабость. Хорошо известные и распространенные симптомы гипотиреоза, такие как холодность кожи, прирост массы тела, парестезия (ощущение покалывания или ползания мурашек в коже) и спазмы (судороги) часто отсутствуют у
30 пожилых больных по сравнению с больными младшего возраста, и усталость и слабость являются обычными у гипотиреозидных больных. Исследования показывают, что 90% людей с гипотиреозом продуцируют антитела в ткань щитовидной железы. Это заставляет иммунную систему атаковать и разрушать щитовидную железу, что со временем вызывает снижение уровней гормонов щитовидной железы (Doucet J, et al., J
Am Geriatr Soc. 1994 Sep; 42(9): 984-6).

35 [00220] Эта аутоиммунная форма гипотиреоза называется болезнью Хашимото. Прошло столетие с тех пор, как д-р Хакару Хашимото (1881-1934) описал состояние щитовидной железы, которое до сих пор носит его имя. В то время были предприняты значительные усилия к тому, чтобы понять патогенез этой распространенной болезни, и с 1956 года тиреоидит Хашимото стал архетипом аутоиммунных деструктивных
40 нарушений и выработки аутоантител. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗЩЖ) являются самыми распространенными аутоиммунными эндокринными заболеваниями. Тиреоидит Хашимото – это самая распространенная причина пониженной функции щитовидной железы в США. Иммунная система организма ошибочно атакует ткань щитовидной железы со снижением способности выделять
45 гормоны. Гипотиреоз, вызванный болезнью Хашимото, лечат средствами замещения гормонов щитовидной железы.

[00221] Болезнь Хашимото обычно вызывает гипотиреоз, а также может инициировать и симптомы гипертиреоза (Lorini R, et al., Pediatr Endocrinol Rev. 2003 Dec;

1 Suppl 2:205-11; discussion 211).

[00222] Гипертиреоз обычно вызывается болезнью Грейвса, при которой продуцируются антитела, связывающиеся рецепторами ТТГ в щитовидной железе, стимулируя избыточное выработку гормонов щитовидной железы. Различие между тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса может быть не настолько важным, как считалось когда-то. Болезнь Хашимото и болезнь Грейвса – это разные экспрессии по существу аналогичного аутоиммунного процесса, и клиническое проявление отражает спектр иммунного ответа у конкретного больного. Эти две болезни могут перекрываться, вызывая как стимулирование, так и деструкцию щитовидной железы одновременно или в последовательности (McLachlan SM, et al, *Endocrinology*. 2007 Dec; 148(12): 5724-33).

[00223] Некоторые практикующие врачи считают эти два состояния разными представлениями одной и той же болезни. Примерно 4 % больных с болезнью Грейвса проявляли в детстве некоторые симптомы тиреоидита Хашимото (Wasniewska M, et al, *Horm Res Paediatr*. 2010; 73(6): 473-6).

[00224] Беременные женщины особенно подвержены риску гипотиреоза. Во время беременности щитовидная железа вырабатывает больше гормонов щитовидной железы, чем когда женщина не беременна, и железа может слегка увеличиться в размере. Неконтролируемая дисфункция щитовидной железы во время беременности может привести к преждевременным родам, олигофрении и кровотечению в послеродовой период. Очень важно консультироваться с врачом для контроля функции щитовидной железы во время беременности (Costeira MJ, et al, *Thyroid*. 2010 Sep; 20(9): 995-1001).

[00225] Пробы для диагноза и контроля гипотиреоза включают: тиреотропный гормон (ТТГ), общий Т4, общий Т3, свободный Т4 (сТ4), свободный Т3 (сТ3), обратный Т3 (оТ3), антитело к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), антитело к тиреоглобулину (АТ-ТГ) (Huber A, et al, *Endocr Rev*. 2008; 29:697-725), и, согласно одному из исследований, аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗЦЖ) являются самыми распространенными аутоиммунными заболеваниями в США (Jacobson DL, et al, *Clin Immunol Immunopathol*. 1997; 84:223- 243).

[00226] Болезнь Хашимото – самое распространенное аутоиммунное расстройство с США, затрагивающее 7-8 % населения. Хотя и не все люди с болезнью Хашимото имеют симптомы гипертиреоза, установлено, что маркером для будущего заболевания щитовидной железы являются антитела щитовидной железы. Эффективные методы лечения аутоиммунного заболевания отсутствуют. В методах лечения при некоторых состояниях используют стероиды и другие лекарственные средства для подавления иммунной системы с потенциально вредящими эффектами, такими как рассеянный склероз, ревматоидный артрит и болезнь Крона.

[00227] Так, стандарт лечения для больных с болезнью Хашимото – просто ждать, пока иммунная система разрушит ткань щитовидной железы достаточно для того, чтобы их можно было классифицировать как имеющих гипотиреоз, после чего дать им гормонозаместительную терапию. Если пациенты начинают проявлять другие симптомы, обычно ассоциированные с их состоянием, подобные депрессии или резистентности к инсулину, они получают дополнительные лекарственные средства для решения этих проблем. Явный недостаток такого подхода в том, что он не направлен на первопричину проблемы, которой является иммунная система, атакующая щитовидную железу.

[00228] Тиреоидит Хашимото – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся гипотиреозом и асимметричным ростом щитовидной железы. Клинический диагноз подтверждается положительной серологической пробой на антитело анти тиреоидной

пероксидазы (анти-ТПО) и/или антитело анти tireоглобулина (анти-ТГ). Энцефалопатия Хашимото – это редкое стероид-зависимое расстройство, ассоциированное с тиреоидитом Хашимото, приводящее к целому ряду клинических проявлений, начиная от поведенческих и когнитивных изменений, миоклонии, эпилептических припадков, дисфункции корково-спинномозгового пути, произвольных движений и мозжечковых симптомов до психоза и комы с рецидивирующим и прогрессирующим течением (Waternberg N, et al, J Child Neurol 2006; 21:1-5; Alink J, et al, Acta Paediatr 2008; 97:451-3).

[00229] Энцефалопатия Хашимото следует подозревать у любого больного с острой или подострой необъясненной энцефалопатией или у больных с диффузным снижением когнитивных способностей с последующим прогрессирующим или рецидивирующим/ временно ослабевающим течением. Измерение анти tireоидных антител является существенным для постановки диагноза, и оно должно проводиться у любого такого больного, даже если результаты стандартной пробы функции щитовидной железы являются нормальными.

[00230] Одна из наибольших проблем, с которой сталкиваются больные с гипотиреозом, заключается в том, что стандарт лечения, как в обычной, так и альтернативной медицине является безнадежно неадекватным.

[00231] Цель больных с расстройствами щитовидной железы и врачей, которые лечат их, - найти ту единственную субстанцию, которая реверсирует течение заболевания.

Для врачей это либо синтетический, либо биологически идентичный гормон щитовидной железы. Для альтернативных типов лечения это йод.

[00232] К сожалению, в подавляющем большинстве случаев ни один из таких подходов не является эффективным. Больные могут получить облегчение на короткое время, но симптомы неизбежно возвращаются, или заболевание прогрессирует.

[00233] Аутоиммунные дисфункции щитовидной железы остаются распространенной причиной как гипертиреоза, так и гипотиреоза у беременных женщин. На болезнь Грейвса приходится более 85% всех случаев гипертиреоза, а тиреоидит Хашимото является наиболее распространенной причиной гипотиреоза.

[00234] Болезнь Грейвса – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся гипертиреозом, вызванным циркулирующими аутоантителами. Тиреотропные (стимулирующие щитовидную железу) иммуноглобулины связываются с рецепторами тиреотропинов и активируют их, вызывая рост щитовидной железы и увеличение синтеза гормона щитовидной железы фолликулами щитовидной железы. Болезнь Грейвса вместе с тиреоидитом Хашимото классифицируется как аутоиммунное расстройство щитовидной железы.

[00235] У некоторых больных болезнь Грейвса представляет часть более экстенсивных аутоиммунных процессов, ведущих к дисфункции нескольких органов (например, аутоиммунные полигландулярные синдромы). Болезнь Грейвса ассоциирована с пернициозной анемией, витилиго (пегой кожей), сахарным диабетом I типа, аутоиммунной недостаточностью коры надпочечников, системной склеродермией, миастенией Гравис, синдромом Шенгрена, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой (Stassi, et al., 2002, Nature Reviews Immunology, 2:196).

[00236] Дисфункция щитовидной железы может привести к болезни Хашимото, известной также как хронический лимфоматозный тиреоидит, при котором иммунная система атакует щитовидную железу. Возникающее в результате этого воспаление часто приводит к недостаточной активности щитовидной железы (гипотиреозу) (Wondisford, Clinica Management of Thyroid Diseases, ISBN: 978-1-4160-4745-2, Copyright © 2009 by Saunders. Philadelphia). Оказывается, что гормон щитовидной железы (ГЩЖ),

критический для созревания сердца при развитии, играет репаративную роль во взрослой жизни (Mourouzis. I, et al, 2011, Journal of Thyroid Research, Volume 2011, Article ID 958626).

[00237] Изменения параметров сердечной деятельности, наблюдаемые при гипертиреозе, возникают в результате действия гормона щитовидной железы на некоторые пути молекул в сердце и сосудистой сети. Основным механизмом действия – непосредственное воздействие на транскрипции специфических и неспецифических сердечных генов. Второй – негеномное действие на плазматические мембраны, митохондрии и саркоплазматическую сеть (Davis PJ, et al, 1996, Thyroid, 6:497-504).

[00238] Диабеты и заболевание щитовидной железы – это эндокринные или гормональные проблемы. Регулирование сахара в крови может затрудниться в случае заболевания щитовидной железы у больных диабетом. Установлено, что почти треть больных с сахарным диабетом I типа имеют заболевание щитовидной железы. Это связано с тем, что диабет I типа и наиболее распространенные расстройства щитовидной железы – это аутоиммунные заболевания, т. е. заболевания, при которых иммунная система атакует железу или орган организма. У больных с аутоиммунным заболеванием более вероятным, чем у населения в целом, является возникновение других аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Аддисона, пернициозная анемия, ревматоидный артрит или волчанка.

[00239] Расстройства щитовидной железы распространены и при сахарном диабете II типа, поскольку оба эти заболевания чаще происходят по мере того, как люди стареют (Wu. P., 2000, Clinical Diabetes, Vol. 18, No. 1).

[00240] Больные с терминальной стадией почечной недостаточности (ТСПН) имеют многочисленные изменения метаболизма гормона щитовидной железы в отсутствие конкурирующего заболевания щитовидной железы. Больные с ТСПН могут иметь повышенную частоту возникновения зоба, узловых зобов, карциномы щитовидной железы и гипотиреоза (E. M. Kaptein, 1996, Endocrine Reviews, 17(1):45-63).

Анемия и нарушения картины крови

[00241] Анемия, обычно определяемая как уровень гемоглобина ниже 12 г/дл, отмечается у более 30% раковых больных в любой момент времени, и ее заболеваемость повышается при лечении (химиотерапии) и прогрессирующей болезни (Littlewood.T. 2001: J Semin Oncol. 2001, Suppl 8, 49-53). Высокая распространенность анемии была идентифицирована в группе больных сахарным диабетом II типа, у которых ранее была отмечена высокая распространенность метаболического синдрома (Ezenwaka, C.E., et al 2008: Cardiovascular Diabetology 7:25). Показано, что больные с хронической анемией имеют высокий минутный объем сердца и низкое системное сопротивление сосудов (Anand ES, et al 1993, Br Heart J, 70:357-362). В долгосрочном аспекте это может привести к недостаточно адаптируемой гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), являющейся известным фактором риска неблагоприятного исхода сердечно-сосудистых заболеваний и общей летальности (Samak MJ, et al. 2001, J Am Coll Cardiol 2001, 38:955-962).

[00242] Анемия является одним из факторов риска для развития сердечно-сосудистого заболевания и общей летальности при диабете. Кроме того, показано, что анемия является фактором риска неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний у недиабетиков и диабетиков и пациентов с хроническим заболеванием почек. (Rampersad M, 2004, Анемия in diabetes. Acta Diabetol 41, Suppl 1, S13-S17).

[00243] Химиотерапия нацелена непосредственно на раковые клетки, но в процессе поражает и клетки крови (гемоциты): эритроциты, лейкоциты, моноциты, нейтрофилы и тромбоциты. Это лечение дополнительно приводит к анемии и низким уровням

гемоглобина. Эти клетки вырабатываются в костном мозгу. При химиотерапии активность костного мозга может уменьшиться, что приводит к меньшему количеству формных элементов крови. Примерно через 7-14 дней после лечения химиотерапией количество лейкоцитов обычно падает до их самой нижней отметки. Таким образом, возможно, потребуется отложить химиотерапию или уменьшить дозу химиотерапии для пациента, пока у него не повысится количество лейкоцитов, и не снизится вероятность инфекции. Кроме того, многие отпускаемые по рецепту лекарственные средства могут вызывать нейтропению и низкие количества тромбоцитов, и вызывать пониженные уровни лейкоцитов.

[00244] Есть данные, свидетельствующие о взаимосвязях между результатами параллельных измерений уровня гемоглобина и степени тяжести усталости у раковых больных (Lind M, 2003: Br J Cancer 86:1243-1249).

[00245] Анемия – это распространенный симптом и осложнение у больных с солидными злокачественными новообразованиями (Means RT., et. al 1992, Blood 80: 1639-1647). У этих больных анемия является многофакторной и может возникать либо как прямое следствие онкологического заболевания (кровопотеря, инфильтрация костного мозга или недостаточности питания), низких значений лейкоцитов и тромбоцитов как результат самого лечения рака, либо вследствие химических факторов, продуцированных онкологическим заболеванием (Mercadante S, et al. 2000: Cancer Treat Rev 26:303-311, 2000). Анемия может вызвать целый ряд симптомов, которые могли бы отрицательно сказаться на физическом состоянии и функциональной способности больных и впоследствии ухудшить их качество жизни (КЖ). Заслуживающими упоминания среди этих симптомов являются усталость, одышка, ощущения сердцебиения и другие сердечно-сосудистые осложнения, когнитивная дисфункция, депрессия, тошнота, половая/репродуктивная дисфункция и ослабленная иммунная функция (Ludwig H, et al. Semin Oncol 28: 7-14, 2001).

[00246] Заболеваемость связанной с новообразованиями анемией и ее клиническая ценность исследованы при различных злокачественных новообразованиях у человека, включая рак молочной железы и гинекологический рак (Barrett-Lee P, et al., Oncologist 2005 10: 743-757). В попытке повысить качество жизни раковых больных все чаще прибегают к лечению анемии, связанной с новообразованиями или вызванной химиотерапией, с использованием дополнительного лечения препаратами железа или ритропоетина – гемопоэтического фактора роста (Rodgers GM, 2006, Oncology 20: 12-15).

[00247] Показано, что низкий уровень А гемоглобина до лечения отрицательно влияет на исход лечения новообразований радиотерапией в шейке, мочевом пузыре, голове и шее (Marchal C, et al., 2005, Cancer Radiother 9: 87-95; Kummel S, et al. 2006: Anticancer Res 26: 1707-1713).

[00248] Рак молочной железы – это одна из наиболее распространенных карцином во всем мире. Кроме того, он представляет одно из наиболее типичных показаний для химиотерапии (Jemal A, et al. (2005: 2005. CA Cancer J Clin 55: 10-30). Результаты исследований позволяют предположить, что в сложные механизмы резистентности к химиотерапии при раке молочной железы могут быть вовлечены пониженные уровни гемоглобина с результирующей миелодисплазией и более бедной оксигенацией опухоли (Boehm D.U, et al. 2007, Anti cancer research 27: 1223-1226).

Миелодисплазия (МДС)

[00249] Миелодиспластические синдромы (МДС) (Phillips et al., 2005, Ann. Rev Med; 56: 1-16) представляют собой набор нарушений стволовых клеток, характеризующихся

нарушенным кроветворением, что приводит к цитопении в периферической крови. МДС ассоциированы с уменьшенной выработкой и аномальной функцией клеток, снижениями тромбоцитов, и больные могут иметь симптомы, которые непропорциональны уровню цитопении. Повышенная внутриклеточная активность матриксной металлопротеиназы в нейтрофилах может ассоциироваться с медленным заживлением инфекции без нейтропении при миелодиспластических синдромах (Zeidman A, et al. 2004, Ann. Hematol. 84:383-88).

[00250] Большинство больных с МДС имеют симптомы, связанные с анемией. Однако наиболее типичными причинами смерти являются кровотечение и инфекция. Средний возраст диагноза – 72 года, средняя выживаемость – 2,5 года.

[00251] МДС считается клональным заболеванием и характеризуется наличием цитопении и риском трансформации в острый миелолейкоз (ОМЛ). Заболеваемость МДС в Соединенных Штатах за период 2001-2003 гг. составила 3,3 случая на 100 000 населения, и а общая выживаемость за три года - 45% (Rollison DE, et al., 2008, Blood 112:45-52). Заболеваемость увеличивается с возрастом, и средний возраст при диагнозе составляет 70-75 лет. Мужчины имеют статистически значимо более высокую заболеваемость, чем женщины (4,5 случаев против 2,7 на 100 000 населения в год).

[00252] Большинство больных с МДС имеют макроцитарную анемию с дополнительными цитопениями или без них в момент постановки диагноза.

Дифференциальный диагноз включает другие причины макроцитарной анемии, такие как дефициты витамина В₁₂ и фолатов, употребление алкоголя и расстройства щитовидной железы. Начальное лабораторное исследование включает анализ крови, сывороточные уровни ферритина, общую железосвязывающую способность, сывороточные уровни железа, подсчеты ретикулоцитов и уровни витамина В₁₂, эритроциты, фолаты и тиреотропный гормон. Персистирующие необъясненные цитопении подтверждают дополнительное исследование путем аспирации костного мозга и биопсии, включая цитогенетическое тестирование и ржавые пятна. Поскольку МДС представляет собой варьирующую группу заболеваний с нарушенным гематопоезом и переменным прогнозом, стандартного способа ухода за всеми больными с МДС не существует.

[00253] Медикаментозная терапия, имеющаяся сегодня для лечения МДС, это препараты леналидомид, азацитидин и децитабин, все утвержденные Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA), США, для лечения МДС; однако единственным потенциальным лечением МДС остается трансплантация стволовых клеток, которая стоит дорого и имеет много побочных эффектов. По-прежнему остается потребность в безопасном лекарственном средстве с минимальными побочными эффектами.

Относительная ширина распределения эритроцитов по объёму (RDW)

[00254] Эритроциты вырабатываются в костном мозгу. Относительная ширина распределения эритроцитов по объёму (RDW) – это показатель вариативности объема красных кровяных клеток, который сообщается как часть стандартного полного анализа крови. Обычно красные кровяные клетки имеют стандартный размер примерно 6-8 мкм. Однако некоторые нарушения или расстройства вызывают значительные изменения размера клеток. Более высокие значения RDW указывают на большее варьирование размера. Нормальный референсный диапазон у эритроцитов крови человека - 11,5-14,6 %.

[00255] Однако, недавно исследования населения идентифицировали RDW как прогностический фактор общей смертности (Cavusoglu E, et. al, Int J Cardiol 2010; 14:141-

б) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (Lippi G, et al, Clin Chem Lab Med 2009; 47:353-357).

[00256] Кроме того, отмечено, что RDW ассоциирован с ухудшенной функцией почек (Lippi G, et al, Scand J Clin Lab Invest 2008; 68:745), свидетельством системного воспаления (Lippi G, et al, Arch Pathol Lab Med 2009; 133:628-32) и неблагоприятными исходами при целом ряде нарушений и расстройств, включая инсульт (Ani C, et al, J Neurol Sci 2009; 277:103-8), легочную гипертензию (Hampole CV, et al, Am J Cardiol 2009; 104:868-72) и сердечную недостаточность (Al-Najjar Y, et al, Eur J Heart Fail 2009; 11:1155-62).

[00257] RDW оказывает влияние на старение, как показано в исследовании, в котором более короткие длины теломер (концевых участков хромосом) ассоциированы с повышенным индексом RDW (Julia Kozlitina, et al, PLOS ONE, December 2012, Volume 7, e51046).

[00258] Итальянская группа (Fici et al, J Cardiovasc Pharmacol, 2013; 62:388-393) оценивала действия небиволола и метопролола на RDW у новых больных с эссенциальной гипертензией. После оценки исходного состояния 72 больных случайным образом разбили на две группы, одна из которых получала 5 мг/сутки небиволола (n = 37, из них 20 мужчин), другая - 100 мг/сутки метопролола (n = 35, из них 18 мужчин). Лечение продолжалось 6 месяцев. Изменения RDW были минимальными: в группе небиволола этот индекс изменился с 15,8 на 15, а в группе – с 15,6 на 15,45.

[00259] Высокий уровень относительной ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) может отражать текущее воспаление, и известной терапии для корректировки такого состояния, вызванного этим состоянием костного мозга, не существует.

Ревматоидный артрит

[00260] В компании с туберкулезом, трахомой и несколькими другими заболеваниями ревматические болезни относятся к числу старейших известных недугов человечества. Важно отметить, что в последней группе ревматоидный артрит (РА) является, наверное, наиболее ранним четко описанным и документально оформленным терапевтами заболеванием.

[00261] Ревматоидный артрит (РА) – это аутоиммунное заболевание, представляющее собой значительное бремя для здоровья людей из-за его распространенности, прямых и непрямых расходов, изнуряющего характера заболевания и того факта, что это заболевание неизлечимо. Это долговременное заболевание, вызывающее боль, тугоподвижность, распухание и ограниченную подвижность многих суставов, приводящее к существенной потере функциональной подвижности из-за боли и повреждения суставов. Точная причина РА неизвестна, однако полагают, что в заболевание вовлечены генетические, гормональные и факторы внешней среды (DiPiro J.T, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 7th Ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008: section 12).

[00262] Хотя заболеваемость и распространение РА среди населения со временем меняются, и между разными географическими регионами существуют заметные различия, результаты проведенного в 2010 году Американским колледжем ревматологии (АКР) исследования показали, что по оценкам в 2005 году 1,5 млн. американцев были подвержены РА с общей заболеваемостью 40,9 случаев на 100 000 населения. Около 75% больных – женщины, и хотя РА чаще всего появляется у больных в возрасте 40-60 лет, начало болезни может приходиться на любой возраст. (American College of Rheumatology. Rheumatoid arthritis fact sheet. Published August 2012). Со старением населения может ожидать продолжающегося роста распространенности РА.

[00263] Оценки прямых и непрямых расходов, связанных с РА, варьируют и частично зависят от тяжести заболевания. Данные исследований показывают, что в 2008 году откорректированные среднегодовые общие расходы на медицинское обслуживание при РА составляли приблизительно 13 000 дол. США на больного, включая средние
 5 расходы на лекарственные средства 5 825 дол. США. Хотя эти цифры и так значительно выше по сравнению с зарегистрированными в контрольной группе без РА, большинство больных с РА в то время лечили обычными (не биологическими) болезнью-
 модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП). Использование биологического БМАРП может более чем в два раза увеличить расходы на
 10 лекарственные средства; годовые расходы на лечение этих больных с использованием антагонистов фактора некроза опухоли (ФНО) в 2008 году составляли приблизительно 10 000-14 000 дол. США в год, в то время общие прямые расходы на медицинское обслуживание при РА по оценкам составили 73,4 млрд. дол. США. Непрямые расходы, связанные с этим заболеванием, включают потерю трудоспособности из-за связанной
 15 с работой инвалидности, повышенную заболеваемость и укороченную выживаемость. Между 25% и 50% всех больных с РА теряют трудоспособность в течение 20 лет после первой постановки диагноза (Mikuls T. Arthritis Rheum. 2010; 62(6); 1565-1567).

[00264] РА считают хроническим прогрессирующим системным состоянием, поражающим, главным образом, диартродиальные суставы. Чаще всего, но вовсе не
 20 обязательно, особенности манифестации заболевания включают симметричную боль и припухлость в малых суставах рук и ног, и его начало у разных людей может весьма различаться. РА может начинаться заметными системными симптомами, включая усталость, лихорадочное состояние и потерю в весе, и медленно в течение недель и месяцев появляются более классические симптомы: боли в суставах и припухлости
 25 вокруг них. Некоторые типичные внесуставные проявления РА включают паренхиматозное заболевание легких, вторичный синдром Шегрена, кожный васкулит и перикардит (Turesson C., Ann Rheum Dis. 2003; 62: 722-727).

[00265] Основная стратегия лечения – обнаруживать соответствующие синовиальные и иные патогенные процессы на ранней стадии их развития и быстро и агрессивно лечить
 30 для предотвращения длительного повреждения суставов. Часто выполняют полную метаболическую панель и полный анализ крови дифференциальными биомаркерами и биомаркерами воспаления (скорость оседания эритроцитов [СОЭ]/С-реактивный белок), у больных с Ра они часто повышены. Два антитела - ревматоидный фактор (РФ) и антитело к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-ЦЦП) также оказываются
 35 повышенными и сопровождают диагностический протокол; однако РФ и в меньшей степени анти-ЦЦП иногда наблюдаются при других болезненных состояниях или даже у здоровых лиц и, таким образом, не могут в каждом случае служить полностью специфическими маркерами для РА (Van Venrooij WJ, Ann N Y Acad Sci. 2008; 1143:268-285; Lee AN, Clin Lab Sci. 2008; 21:15-18; Renaudineau Y, Autoimmunity. 2005; 38:11-16).

[00266] Патогенез РА включает также значительный важный аутоиммунный компонент популяций Т-клеток, которые распознают клональную делецию собственной
 40 ткани в тимусе и после этого доступны для реакции с аутологичными пептидами в пораженном РА суставе. Известно, что у здоровых людей аутореактивные Т-клетки персистируют, и под воздействием соответствующего раздражителя эти аутореактивные
 45 клетки могут инициировать антиаутоиммунные ответы (Kreuwel HT, et. al, Curr Opin Immunol. 2001; 13:639-643.) Кроме того, патогенные пептиды, имеющие подобную последовательность и/или структуру для приема пептидов, могут экспрессироваться в синовиальной жидкости некоторых больных РА, где они распознаются аутореактивными

Т-клетками (Prakken BJ, et. al, Curr Dir Autoimmun. 2001; 3:51-63).

[00267] В-клетки с нарушенной функцией также могут вырабатывать антитела, направленные против пептидов-хозяев. Например, ревматоидный фактор (РФ), антитело, направленное против кристаллизующегося фрагмента (Fc) молекул иммуноглобулина G (IgG), присутствует у приблизительно двух третей больных с РА. (Lee AN, et. al, Clin Lab Sci. 2008; 21:15-18).

[00268] Хотя присутствие РФ используется в диагностических целях, 10% здоровых лиц и многие больные с другими аутоиммунными заболеваниями, включая синдром Шегрена, системную эритематозную волчанку (СЭВ) и смешанное заболевание соединительной ткани, также экспрессируют РФ. Кроме того, приблизительно 70% больных с заболеванием, вызванным вирусом хронического гепатита С, являются РФ-положительными (Newkirk MM. J Rheumatol. 2002; 29:2034-2040; Nowak U, et al, Clin Exp Immunol. 2007; 147: 324-329).

[00269] Лабораторное тестирование на РФ включают в диагностический протокол для РА на протяжении более 50 лет, но присутствие РФ как маркера РА у больных считается ненадежным из-за его присутствия у общей совокупности населения и при других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. Однако снижение уровней РФ может использоваться как реакция данного больного на лечение, когда вводят различные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты и другие биологические препараты, такие как инфликсимаб или ритуксимаб.

[00270] Аутоантитела к цитруллинсодержащему пептиду являются эффективным и весьма специфическим диагностическим индикатором РА. Антитело анти-ЦЦП присутствует приблизительно у 80% больных РА и является весьма специфическим для этого заболевания (Van Venrooij WJ, et al, Anti-CCP antibody, a marker for early detection of rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1143:268-285). Кроме того, это антитело обнаружено у менее 1% здоровых лиц; оно может появляться даже до того, как РА становится клинически очевидным и поддающимся диагностике.

[00271] Лечение РА существенно развивалось за последние несколько десятилетий. Основная цель лечения – борьба с болью и воспалением и, в конечном итоге, медленное прогрессирование разрушения суставов на основе метода поэтапного назначения. Больных вначале лечат отдыхом, физическими упражнениями, физио- и трудотерапией и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). За этим этапом следует более агрессивное лечение; Американский колледж ревматологии (АКР) рекомендует использовать обычные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и/или биологические БМАРП в зависимости от стадии / развития болезни, эффективности текущего лечения, наличия других сопутствующих заболеваний и др. (Saag KG, et al; Arthritis Rheum. 2008; 59(6): 762-784). Терапевтические средства, применяемые в настоящее время для лечения больных с РА: ауранофин, азатиоприн, золото-натрий тиомалат, гидроксихлорохин, лефлуномид и метотрексат. Применяемые биологические БМАРП: анти-ФНО адалимумаб, анакинра, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб и не-ФНО абатацепт, ритуксимаб и тоцилизумаб.

[00272] Терапевтические средства, применяемые в настоящее время для лечения больных с РА, включая средства, мишенью которых является ФНО-альфа или его рецептор, не обладают универсальной эффективностью, что свидетельствует о значительной неоднородности детальных патогенных процессов среди этих больных.

Малярия

[00273] Малярия остается одной из наиболее распространенных и смертельных инъекционных заболеваний в Африке, Азии и обеих Америках. По оценкам Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ) в 2010 году число случаев малярии составило 154-289 миллионов с 660 000 смертельными исходами (WHO, World Malaria Report 2012). Смертность возрастает в два раза, если включить случаи малярии без диагноза или лечения (Murray, C. J. et al, Lancet 2012, 379, 413). Восемьдесят процентов случаев по оценкам приходится на районы Африки южнее Сахары, и 86% смертей - на детей в возрасте до 5 лет.

[00274] У людей малярию вызывают несколько видов паразита Plasmodium: Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae и обезьяний Plasmodium knowlesi. Самым смертельным видом является P. falciparum, который встречается преимущественно в Африке (Gething, P. W. et al, Malar. J. 2011, 10, 378). Оставленный без лечения, P. falciparum вызывает отказ органов (тяжелая малярия) и аккумулируется в капиллярах головного мозга (церебральная малярия), приводя к коме и, в конечном итоге, смерти.

[00275] Этот паразит имеет сложный жизненный цикл, и для лечения следует учитывать каждую стадию для того, чтобы искоренить эту болезнь:

а) Печеночная стадия. После того как самка малярийного комара инокулирует (впрыскивает) паразитов (так называемых спорозоитов) в кровотоки, паразиты в течение 30 минут проникают в печень и начинают там размножаться. Лекарственные средства, мишенью которых являются печеночные стадии, важны для предотвращения развития заболевания (профилактическое лечение).

б) Эритроцитарная или клиническая стадия. Через приблизительно 5-10 дней клетки печени (гепатоциты) взрываются, и мерозоиты захватывают эритроциты, где они быстро пролиферируют, вызывая симптоматические сильный жар и патологию. В своей внутриэритроцитарной фазе мерозоиты проходят через различные формы (кольца, трофозоиты и шизонты) для образования в среднем 20 дочерних мерозоитов, которые высвобождаются в кровотоки и инфицируют новые эритроциты. Лекарственные средства, мишенью которых являются эритроцитарные стадии, важны для борьбы с симптомами заболевания и ассоциированной смертностью.

в) Переходная стадия. После нескольких циклов бесполого размножения некоторые паразиты далее дифференцируются на мужские и женские гаметоциты (предшественники половых клеток), содержащие лишь половину набора хромосом.

г) Комариная стадия. При проглатывании малярийными комарами мужские и женские гаметоциты сливаются в средней кишке для образования зиготы, который далее развивается в новых спорозоитов, готовых к следующему человеку-хозяину. Таким образом, у людей паразит размножается быстро и бесполом образом, внося ошибки воспроизведения и небольшое подмножество генетических мутаций, а у малярийных комаров половое слияние гаметоцитов вносит большие генетические вариации и повышает дарвиновскую приспособленность паразита перед его инвазией другого человека.

[00276] Лекарственные средства, мишенью которых являются переходные и комариные стадии, важны для предотвращения инфекции других людей и способны помочь ликвидации малярии.

[00277] Комбинированная терапия на основе артемизинина является нынешним стандартом лечения, поскольку это единственное лекарственное средство, не вызывающее осложнений, разрешенное для устранения гипнозоитов. Что касается профилактики, обычно предпочитают атовакуон-прогуанил, торговое название маларон (выпускаемый компанией GlaxoSmith Kline), поскольку он хорошо переносится, но является дорогим. Авторы работы (Dondorp, A. M, et al, Nat. Rev. Microbiol. 2010, 8, 272)

документально подтвердили резистентность ко многим существующим противомаларийным препаратам, и особое беспокойство вызывает появляющаяся резистентность к артемизинину.

[00278] Проблема заключается в том, что резистентность к лекарственным средствам – не единственный аспект. Новые, инновационные лекарственные средства должны также

(1) быть быстродействующими,

(2) быть безопасными для детей и беременных женщин и

(3) идеально подходить для однократного введения дозы. Примером того, как трудно объединить эти три признака, является мефлохина. Это единственное лекарственное средство, эффективное при однократной дозе, однако лекарственная резистентность является проблематичной. Подобным образом, единственным имеющимся на рынке комбинированным противомаларийным средством, эффективным как однократная доза, является сульфадоксин/пириметамин, но и его недостатком является лекарственная резистентность (Sibley, C. H., et al. Trends Parasitol. 2001, 17, 582).

[00279] Существует неотложная необходимость в разработке новых противомаларийных лекарственных средств. Новые лекарственные средства могут быть нацелены на эритроцитарную стадию заболевания для облегчения симптомов, печеночную стадию для предотвращения рецидивов и переходную стадию для защиты других людей. Они должны быть безопасными при низких и высоких дозах и не развивать резистентность.

[00280] Авторы работы (Viall, et al. (Molecular и Biochemical Parasitology, 5 (1982) 189-198) показали, что низкие дозы 25-гидроксивитамина D₃, 1-гидроксивитамина D₃ и 1,25-дигидроксивитамина D₃ и более высокие дозы витамина D₂ и D₃ ингибируют рост *P. falciparum* в культуре. Пороговые значения для ингибирования разнятся на два порядка от 1-гидроксивитамина D ($2,5 \times 10^{-6}$ - 5×10^{-6} М) до витамина D₃ (10^{-4} - $2,5 \times 10^{-4}$ М) и за исключением D₂ всегда были очень ограниченными.

[00281] Поскольку метадихол является обратным агонистом витамина D, он был проверен, и установлено, что он имеет активность *in vitro* против малярии с концентрацией полумаксимального ингибирования IC₅₀ 500 нм (ФИГ. 2).

МРЗС (метициллин-резистентный золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*))

[00282] *Staphylococcus aureus* – это грамположительный, коагулаза-положительный кокк семейства *Staphylococcaceae*. Штаммы метициллин-резистентного *S. aureus* резистентны к метициллину и по существу всем остальным бета-лактамам антибиотикам. Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (МРЗС) – это грозный бактериальный патоген, вызывающий целый ряд инфекций, обычно наблюдаемых у больных всех возрастов (Chambers HF, et al., 2001, Emerg Infect Dis; 7: 178-82; Lowy F.D., et al., N Engl JMed, 1998, 339:520-32; Frank AL, et al., Clin Infect Dis, 1999; 29: 935-6).

[00283] МРЗС распространен по всему миру и в настоящее время представляет собой чаще всего идентифицируемые антибиотикорезистентные бактерии в больницах Европы, Америк, Северной Африки и Ближнего и Среднего Востока. Приблизительно 478 000 госпитализаций в США в 2005 году были ассоциированы с инфекциями *S. aureus*, и 58% от этого числа (278 000) были вызваны МРЗС. (Klein E, et al., 2007, *Staphylococcus aureus*, United States, 1999-2005, Emerg Infect Dis, 13:1840-1846); Kock R, Euro Surveill., 2010, 15 (41)).

[00284] Согласно ряду исследований (David MZ, et al., 2010, Clin Microbiol Rev, 23:616-687) приблизительно 50% населения в целом являются носителями *S. aureus*. Однако по

оценкам CDC лишь около 1,5% населения являются носителями МРЗС. Хотя многие люди бессимптомно выступают носителями, они могут передавать эти бактерии другим непосредственно или загрязнять пищу, одежду, полотенца и другие поверхности.

Носительство МРЗС повышает риск серьезных инфекций, лечить которые тяжело и дорого. Поскольку инфекциями МРЗС все чаще инфицируются вне медицинских учреждений, для предотвращения инфекций, возникающих в сообществе, потребуется эффективная программа борьбы с МРЗС, а также способы борьбы с инфекциями в больницах. С развитием внебольничных штаммов МРЗС и штаммов МРЗС, ассоциированных с животными, инфекции, приобретенные вне медицинских учреждений, в сообществе, были вызваны более разнотипной популяцией штаммов МРЗС.

[00285] Приобретение этого микроорганизма обычно ассоциировано с конкретной средой (медицинские учреждения, например, больницы и стационары длительного пребывания) и группами больных (больные с длительной госпитализацией, использование противомикробных средств в прошлом, постоянные катетеры, пролежни, послеоперационные хирургические раны и использование внутривенных лекарственных средств или лечение с энтеральным питанием или диализом) (Graffunder EM, et al., 2002, J Antimicrob Chemother, 49:999-1005).

[00286] Инфекции, вызванные МРЗС, представляют значительную дилемму для практикующих врачей, поскольку терапевтические варианты ограничены, а субоптимальные дозы способствуют повышенной смертности и большей длительности пребывания в больнице (Lodise TP et al., 2003, Clin Infect Dis, 36:1418-23). Хотя альтерация метициллин-резистентного золотистого стафилококка (МРЗС) – это обычный бактериальный патоген, вызывающий целый ряд инфекций, как у детей, так и у взрослых, лечение инфекций, вызванных этим микроорганизмом, проблематично из-за его резистентности к многим лекарственным средствам. Недавние сообщения об инфекциях внебольничного МРЗС у больных с отсутствием известных факторов риска говорят о серьезных последствиях для здоровья населения. Терапевтические варианты для этих инфекций ограничены; следовательно, существует возможность высокой заболеваемости и смертности.

[00287] У людей *S. aureus* является хорошо приспособленным микроорганизмом. МРЗС может вызывать такие же типы инфекций, как и другие изоляты *S. aureus*. Этот микроорганизм может быть вовлечен в целый ряд инфекций кожи и мягких тканей, включая импетиго, фолликулит, фурункулез, целлюлит и абсцессы, и раневые инфекции (Boucher H, et al., Clin Infect Dis., 2010, 51, Suppl 2, SI83-97). Кроме того, МРЗС может вызывать инвазивные инфекции, такие как пневмония, эндокардит, септический артрит, остеомиелит, менингит и септицемию (United States Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition. Food borne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. FDA; 1992. Staphylococcus aureus). У здоровых людей внебольничный штамм USA300 (СМРЗС10) связан со случаями некротической пневмонии после гриппа.

Штаммы *S. aureus*, переносящие экзотоксин TSST-1, могут вызывать синдром токсического шока – угрожающее жизни заболевание, которое характеризуется внезапным началом высокой лихорадки, высыпаниями на коже, шелушащимися при выздоровлении, гипотензией и поражением многих органов (Fitzgerald JR, et al., 2001, Proc Natl Acad Sci USA, 98(15): 8821-6). Обычно полагают, что кожные инфекции, вызванные *S. aureus*, следуют за колонизацией кожи или ноздрей хозяина. Инфекции МРЗС обычно возникают в местах, где есть разрыв кожи (например, разрез или рана), особенно на участках, покрытых волосом (например, зона бороды, затылок, подмышка, паховая область, ноги или ягодицы). МРЗС может выглядеть как шишка на коже,

которая может быть красной, припухшей, теплой на ощупь, болезненной, наполненной гноем или сочащейся. Гной или отделяемое содержат инфекционные бактерии, которые могут передаваться другим. Описаны несколько случаев импетиго, буллезного импетиго и экссудативного дерматоза, добавляющих новое клиническое представление инфекции

внебольничного МРЗС (Liassine N, et al. 2004, J. Clin Microbiol, 42: 825-28).

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

[00288] В различных вариантах осуществления, предлагается метадихол - нанолечекарственный препарат поликосанола, описанный в патентной заявке США № 12/691 706, и метадихол жидкий лекарственный препарат, используемый в исследованиях, как описано в патентной заявке США № 12/691 706.

КОМПОНЕНТ	Процентное содержание
Витамин Е ТПГС	4
Поликосанол	1
Сложный сахарный эфир	0,95
Калия сорбат	0,12
Натрия бензоат	0,2
Кислота лимонная безводная	0,1
Вода	93,63

Состав метадихола геля

Ингредиент	Процентное содержание
Вода	93
Сложный сахарный эфир	1
Поликосанол	1
Витамин Е ТПГС	3,5
Консервант кислота лимонная	0,5
Полимер карбопол	1

[00289] Гель в этом примере приготовили быстрым перемешиванием и смешиванием при температуре 30-35 °С 0,5-1% жидких наночастиц, описанных ранее (патентная заявка США № 12/691 706) с 1-3 масс. % полимера карбопол® (фармацевтический бюллетень 22 корпорации Lubrizol Corporation, издание: 31 мая 2011 года), и получили прозрачный гель, содержащий 0,1-3% активного ингредиента в виде наночастиц, готовый для местного применения.

[00290] 1% состав поликосанола (жидкий или в форме геля), описанный выше, использовали для оценки эффективности и переносимости и оценки ключевых биологических маркеров.

[00291] Клинические исследования на больных, метадихол жидкий лекарственный

препарат концентрацией 10 мг на мл.

ПРИМЕР 1.1

[00292] Женщина 61 года, сахарный диабет II типа, инсулинозависимый, с повышенными уровнями мочевой кислоты, лечение 20 мг метадихола. Через 4 недели мочевая кислота вернулась к нормальным уровням.

Мочевая кислота (мг/дл)

Исходное состояние (мг/дл)	Неделя 4	Неделя 52
13	4,9	3,4

ПРИМЕР 1.2

Мочевая кислота (мг/дл)

[00293] Женщина, 60 год, сахарный диабет II типа инсулинозависимый, со слегка повышенными уровнями мочевой кислоты, лечение 40 мг метадихола в сутки на протяжении 24 недель. Через 4 недели мочевая кислота вернулась к нормальным уровням.

Исходное состояние	Неделя 24
8,1	3,9

ПРИМЕР 1.3

Калий (ммол/л)

[00294] Больной: мужчина 66 лет, гипертоник с повышенными уровнями калия. Лечение: метадихолом по 40 мг на протяжении 4 недель.

Исходное состояние	Неделя 4
5,7	4,1

ПРИМЕР 1.4

[00295] Мужчина 68 лет, гипертоник, с диагнозом почечной недостаточности. Начальные стадии болезни почек. Только метадихол по 10 мг в сутки, другие лекарственные средства не применяли

	Исходное состояние	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 6	Неделя 12
Калий (ммол/л)	6	5,2	4,3	4,8	4,2
Фосфор (мг/дл)	5,2	5,2	3,3	3,3	3,6
АМК (мг/дл)	67			47	45
Креатинин (мг/дл)	4,6	2,99	3,1	3,1	3,3

ПРИМЕР 1.5

[00296] Больной, мужчина 63 года, на диализе почек 3 дня в неделю в течение 7 лет в ожидании донора почки и страдающий от диабета и гипертонии и повышенных уровней ПТГ, щелочного фосфата, ферритина, повышенных уровней фосфатов и уровней произведения Са*Р, отношений АМК и уровней креатинина и гемоглобина. Больной на диализе почек 3 дня в неделю в течение последних 7 лет в ожидании донора.

Ферритин (нг/мл)

Исходное состояние	Неделя 18	Неделя 32
532	492	325

5

Калий (ммол/л)

Исходное состояние	Неделя 10	Неделя 24	Неделя 30	Неделя 48
5,7	5,9	5,9	5,1	4,3

10

Щелочная фосфатаза (МЕ/л)

Исходное состояние	Неделя 18	Неделя 30	Неделя 38	Неделя 44
148	111	85	74	65

15

Уровни фосфора (мг/дл)

Исходное состояние	Неделя 6	Неделя 14	Неделя 24	Неделя 30	Неделя 32	Неделя 48
6,8	5,6	6,3	4,8	4,9	4,9	4,0

20

Уровни ПТГ (пг/мл)

Исходное состояние	Недел я 6	Неделя 10	Неделя 14	Недел я 18	Недел я 24	Недел я 32	Недел я 38	Неделя 40	Недел я 46
1033	873	1022	672	342	212	261	165	125	85

25

Уровни производства СА*Р. Нормальный уровень ниже 55 для больных на диализе и для нормальных пациентов 25-40.

Исходное состояние	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 18	Неделя 24	Неделя 32	Неделя 48
61,20	50,96	51,04	51,92	38,30	44,6	40,4

30

[00297] Азот мочевины крови (АМК) (мг/дл)

Исходное состояние	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 18	Неделя 32	Неделя 48
50	45	40	33	33	21

35

Креатинин (мг/дл)

Исходное состояние	Неделя 10	Неделя 18	Неделя 25	Неделя 30	Неделя 32	Неделя 48
10,4	9,98	8,9	8,7	8,7	8,7	1,1

40

Уровни гемоглобина (мг/дл)

45

Исходное состояние	Неделя 14	Неделя 32	Неделя 38	Неделя 44	Неделя 48
12,1	10,1	11	11,5	11,7	14,4

5

ПРИМЕР 1.6

[00298] Женщина 61 года, инсулинозависимый диабетик, лечение 20 мг метадихола в сутки на протяжении 52 недель.

ЛП(а) (мг/дл)

10

Исходное состояние	Неделя 4	Неделя 24	Неделя 52
13	10,4	8,3	5,0

15

ПРИМЕР 1.7

[00299] Мужчина 61 года, инсулинозависимый диабетик с повышенными уровнями ЛП(а), лечение 20 мг метадихола на протяжении 24 недель

ЛП(а) (мг/дл)

20

Исходное состояние	Неделя 4	Неделя 24
14	1,9	1,2

ПРИМЕР 1.8

25

[00300] Женщина 55 лет, инсулинозависимый диабетик 2 типа, лечение 40 мг метадихола в сутки на протяжении 24 недель.

ЛП(а) (мг/дл)

30

Исходное состояние	Неделя 24
27	10,1

ПРИМЕР 1.9

35

[00301] Мужчина 42 лет, инсулинозависимый диабетик II типа с повышенными уровнями ЛП(а), лечение метадихолом 20 мг в сутки на протяжении 4 недель.

ЛП(а) (мг/дл)

40

Исходное состояние	Неделя 4
10,9	3,89

ПРИМЕР 2.0

[00302] Обе больные – диабетки с сахарным диабетом II типа и инсулинозависимые. Лечение метадихолом по 20 мг на протяжении 24 недель.

45

Уровни белков апоА (мг/дл)

Большая	Исходное состояние	Неделя 24
Женщина 60	72	141
Женщина 55	102	155

ПРИМЕР 2.1

[00303] Оба больных – диабетики с сахарным диабетом 2 типа и инсулинозависимые. Лечение метадихолом по 20 мг на протяжении 24 недель. Отношение apoB:apoA

Больной	Исходное отношение	Неделя 24
Мужчина 60 лет	1,1	0,79
Женщина 55 лет	1,53	0,83
Женщина 60 лет	0,8	0,4
Мужчина 52 года	0,74	0,4

ПРИМЕР 2.2

Уровни pСКФ (мл/мин/1,73 м²)

[00304] Женщина 55 лет, диабетик с сахарным диабетом II типа и инсулинозависимая.

Исходное состояние	Неделя 24
61	99

ПРИМЕР 2.3

Уровни pСКФ (мл/мин/1,73 м²)

[00305] Мужчина 67 лет, ранние стадии болезни почек, лечение метадихолом по 40 мг в сутки на протяжении 24 недель. Норма для не афроамериканского мужчины – выше 60.

Исходное состояние	Неделя 24
47	67

ПРИМЕР 2.4

Уровни pСКФ (мл/мин/1,73 м²)

[00306] Мужчина 68 лет, диабетик с сахарным диабетом II типа, не инсулинозависимый, лечение метадихолом по 40 мг на протяжении 60 недель.

Исходное состояние	Неделя 60
70	135

ПРИМЕР 2.5

Уровни рСКФ (мл/мин/1,73 м²)

[00307] 62-летняя женщина, диабетик с сахарным диабетом II типа, не инсулинозависимая, лечение метадиолом по 20 мг в сутки на протяжении 60 недель.

Исходное состояние	Неделя 60
61	104

ПРИМЕР 2.6

Уровни рСКФ (мл/мин/1,73 м²)

[00308] Женщина 70 лет, диабетик с сахарным диабетом II типа, не инсулинозависимая, лечение метадиолом по 40 мг на протяжении 39 недель.

Исходное состояние	Неделя 39
42	87

ПРИМЕР 2.7

[00309] Больной, мужчина 58 лет, неконтролируемая гипертония на протяжении последних 15 лет, без контроля лекарственными средствами. Что только усугубило ее и привело к хроническому гепатиту с повышенными отношениями СГОТ/СГПТ. Лечение метадиолом на протяжении 12 недель по 20 мг в сутки.

Отношение печеночных ферментов СГОТ/СГПТ

Исходное состояние	Неделя 4	Неделя 12
1,35	1,21	0,72

ПРИМЕР 2.8

[00310] Больной мужчина 49 лет, алкоголик, диабетик, гипертоник, страдающий ожирением и гиперлипемией. Диагноз: постнекротический цирроз с повышенным отношением СГОТ/СГПТ. Лечение метадиолом по 20 мг в сутки на протяжении 60 недель.

Отношение печеночных ферментов СГОТ/СГПТ

Исходное состояние	Неделя 12	Неделя 60
1,89	0,72	0,64

ПРИМЕР 2.9

[00311] Мужчина 62 лет был на статинах 12 лет. Диагноз: умеренно повышенное отношение СГОТ/СГПТ. Лечение метадиолом по 20 мг на протяжении 48 недель.

Отношение печеночных ферментов СГОТ/СГПТ

Исходное состояние	Неделя 24	Неделя 48
1,3	1,20	0,78

5

ПРИМЕР 3.0

[00312] 84-летний мужчина, больной раком легких, после химиотерапии имеет повышенное отношение СГОТ/СГПТ. Лечение метадиолом на протяжении 24 недель по 40 мг в сутки.

10

Отношение печеночных ферментов СГОТ/СГПТ

Исходное состояние до химиотерапии	Уровень после 5 дней химиотерапии	Лечение метадиолом® на протяжении 24 недель
1,07	1,67	0,77

15

ПРИМЕР 3.1

[00313] Женщина 35 лет, диагноз: синдром Жильбера, повышенные уровни билирубина, лечение метадиолом по 20 мг в сутки.

Общий билирубин (мг/дл)

20

Исходное состояние	Неделя 3	Неделя 24	Неделя 84
1,7	1,4	0,6	0,5

D. Билирубин (мг/дл)

25

Исходное состояние	Неделя 3	Неделя 24	Неделя 84
0,4	0,4	0,2	0,1

ПРИМЕР 3.2

30

Уровни гемоглобина (мг/дл)

[00314] Мужчина 59 лет, сахарный диабет II типа, инсулинозависимый, с симптомами постоянной усталости с низким гемоглобином, лечение метадиолом по 40 мг на протяжении 32 недель.

35

Исходное состояние	Неделя 12	Неделя 32
13,3	14,2	16

ПРИМЕР 3.3

40

Уровень гемоглобина (г/дл)

[00315] Мужчина 59 лет, диабетик II типа 6 лет с хронической усталостью, лечение метадиолом по 20 мг на протяжении 24 недель.

45

Исходное состояние	Неделя 3	Неделя 6	Неделя 24
13,2	13,9	14,3	15

ПРИМЕР 3.4

Уровни гемоглобина (мг/дл)

[00316] Мужчина 83 лет, раковый больной, проходит химиотерапию, лечение метадиолом по 40 мг в сутки.

Исходное состояние до химиотерапии	Гемоглобин после 5 дней химиотерапии	Лечение метадиолом® на протяжении 24 недель
14	10,7	14

ПРИМЕР 3.5

Уровень гемоглобина (мг/дл)

[00317] Диабетик II типа 6 лет с хронической усталостью, лечение метадиолом по 20 мг на протяжении 24 недель.

Исходное состояние	Неделя 3	Неделя 6	Неделя 24
13,2	13,9	14,3	15

ПРИМЕР 3.6

Количество тромбоцитов

[00318] Женщина 64 лет, диабетик II типа с низким количеством тромбоцитов, лечение метадиолом по 20 мг в сутки на протяжении 36 недель.

Исходное состояние	Неделя 6	Неделя 26
123 000	145 000	189 000

ПРИМЕР 3.7

Нарушения картины крови

[00319] Больной: 69-летний мужчина, диагноз: нейтропения и крайне низкое количество моноцитов, как на начальных стадиях лейкемии. Лечение метадиолом по 40 мг в сутки в ожидании совместимого донора для пересадки костного мозга.

	Исходное состояние	4 недели	6 недель	12 недель
Абсолютное количество нейтрофилов	0,4	0,36	0,43	0,90
Абсолютное количество моноцитов	0,019	0,36	0,50	0,46

ПРИМЕР 3.8

Больная МДС

[00320] 65-летняя женщина с раком молочной железы в анамнезе, диагноз: миелодиспластический синдром (МДС). Диагностированный рак молочной железы 10 лет назад, в качестве лечения сделали операцию с последующими химиотерапией и облучением. Недавний тест на клетках костного мозга показал гипоцеллюлярный костный мозг для данного возраста с прогрессирующим гематопозом с трехлинейными диспластическими мегакариоцитами и повышением миелобластов (прибл. 10%), согласующимся с миелодиспластическим синдромом (МДС) с избытком бластов. Диагноз: костный мозг не функционирует и нуждается в химиотерапии и пересадке

костного мозга. Лечение метадиолом по 10 мг в сутки. Больная страдала также от гипотиреоза.

	Исходное состояние	Неделя 1	Неделя 3	Неделя 4
5 Лейкоциты	3,2	4,1	4,8	5,4
Абсолютное количество нейтрофилов	0,67	1,2	1,92	2,04
10 Количество тромбоцитов	106 000	140 000	176 000	153 000
15 Абсолютное количество моноцитов	0,3	0,39	0,70	1,35

Уровни тиреотропного гормона (ТТГ)

	Исходное состояние	Неделя 40	Неделя 52
20 ТТГ (мМЕ/л)	3,19	3,48	0,72

Уровни ферритина

	Исходное состояние	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8	Неделя 10	Неделя 16
25 Ферритин	2847	1111	858	1326	1054	848	40

ПРИМЕР 3.9

Гипотиреоз

30 [00321] Женщина 74 лет, диагноз: гипотиреоз, лечение метадиолом по 20 мг на протяжении 24 недель.

ТТГ (мМЕ/л)

Исходное состояние	Неделя 4	Неделя 12	Неделя 16	Неделя 24	Неделя 32
35 21,8	19	10,66	9,02	9,03	7,5

ПРИМЕР 4.0

[00322] Мужчина 83 лет, болен раком легких с гипотиреозом, проходит химиотерапию, лечение метадиолом по 40 мг в сутки.

40 Уровни ТТГ (мМЕ/л)

Исходное состояние	Неделя 4	Неделя 12
7,6	6,1	2,83

ПРИМЕР 4.1

Больные с заболеванием почек

45 [00323] Мужчина в возрасте 62 лет, страдающий ожирением, гипертоник, сахарный диабет II типа и на перитонеальном диализе в течение 1 года с болезнями почек, с симптомами постоянной усталости и низким гемоглобином; лечение метадиолом по 10 мг в сутки. Улучшения отмечены ниже.

иПТГ (интактный паратиреоидный гормон)

	Исходное состояние	Неделя 6	Неделя 14	неделя 24
иПТГ (пг/мл)	489	340	495	76

Индекс RDW (относительная ширина распределения эритроцитов по объёму)

	Исходное состояние	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 10	Неделя 14	Неделя 18	Неделя 24
RDW (%)	15,7	15,6	15,6	15	14,4	14,7	14,2	12,8
Масса после диализа, кг	96,6	93,4	90,3	88,5	88,6	86,3	79,9	77,6

Уровни произведения Ca * P

	Исходное состояние	Неделя 2	Неделя 6	Неделя 24
Произведение Ca*P	40,67	36,96	33,6	34

Другие улучшения биологических маркеров

	Исходное состояние	Неделя 4	Неделя 10	Неделя 24
Креатинин (мг/дл)	7,01	5,65	5,66	3,6
Фосфор (мг/дл)	4,9	4,4	4	3,8
Калий (ммоль/л)	4,4	4	3,3	3,5
Железо (мкг/дл)	38	63	114	116
Гемоглобин (г/дл)	10	11,9	12,3	14

ПРИМЕР 4.2

[00324] Мужчина 70 лет на перитонеальном диализе в течение последних 2 лет с повышенными уровнями иПТГ, RDW, ферритина, креатинина, лечение метадиолом по 10 мг в сутки. Улучшения отмечены ниже.

	Исходное состояние	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8	Неделя 10	Неделя 14	Неделя 20
5 иПТГ (пг/мл)	510	457	386	702	513	736	249
RDW (%)	23,1	20,1		15,1	14,6		
Произведение Са*Р	38,22	40,94	35,1	37,8	34,8	44,8	34,1
10 Креатинин (мг/дл)	8,37	6,85	7,87	7,47	8,08	7,72	7,39
Фосфор (мг/дл)	4,6	4,2	3,9	4,3	3,9	5,1	3,8
Калий (ммол/л)	5,2	4,46	5	4	4,2	4,3	4
Железо (мкг/дл)	49	62	94	93	100	81	93
15 АМК (азот мочевины крови) (мг/дл)	53		54	63	60	50	43

ПРИМЕР 4.3

Болезнь Хашимото

20 [00325] 38-летний мужчина с эпизодами обморока, ассоциированными с судорожной активностью, начавшейся в 2000 году (13 лет назад, когда ему было 26 лет). Неврологические тесты были в норме. В течение последних 12 лет его кровяное давление было в среднем 150-155 в систоле и 105-110 в диастоле. 14 лет принимал противосудорожные лекарственные средства, но эпизоды судорог продолжались. Кроме того, он страдал от диплопии, аур и эпизодов головокружения. Большинство эпизодов происходили ночью во время сна. Год назад у больного диагностировали энцефалопатию Хашимото. Имел повышенный уровень гормона щитовидной железы (тиреотропного гормона, ТТГ), повышенный уровень Т4 и не обнаруживаемый тироглобулин (АТ-ТГ) повышенные уровни антител тироглобулина и антител тиропероксидазы (АТ-ТПО). Лечение метадихолом по 10 мг в сутки. Спустя 4 недели первоначальные симптомы 30 больного: диплопия, аура и головокружение – исчезли. Его судороги ослабились и после лечения метадихолом больной, в основном, приходил в себя через 15 минут в отличие от 2 суток прежде. Пациент смог отказаться от всех лекарственных средств, и сейчас принимает метадихол по 10 мг в сутки. Больной сообщает, что он очень энергичен и чувствует себя менее озабоченным своим заболеванием. Улучшения ключевых 35 биологических маркеров показаны ниже.

Систолическое и диастолическое кровяные давления в мм рт.ст

	Исходное состояние	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 6	Неделя 8	Неделя 12
40 В систоле	151	156	132	129	120	120	110
В диастоле	104	111	98	93	92	88	71

Антитела тироглобулина (АТ-ТГ) (МЕ/мл) и тироглобулин (микрограмм/мл)

45

	Исходное состояние	Неделя 6	Неделя 8	Неделя 12	Неделя 14	Неделя 22	Неделя 28	Неделя 32	Неделя 36
Антитела тироглобулина (МЕ/мл)	1276	1111	865	1011	845	511	524	83	65
Тироглобулин (мкг/мл)	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	<0,2	0,35	14

Антитела тиропероксидазы (АТ-ТПО)

Исходное состояние	Неделя 8	Неделя 12	Неделя 22	Неделя 28	Неделя 32	Неделя 36
20,4 (пг/мл)	24	<0,4	<0,4	20	6	<0,4

Уровни ТТГ (мМЕ/л)

	Исходное состояние	Неделя 8	Неделя 16	Неделя 18	Неделя 20	Неделя 22	Неделя 24	Неделя 32	Неделя 36
ТТГ (мМЕ/мл)	6	3,6	3,91	5,11	4,23	3,17	3,81	0,9	1,12

Уровни свободных гормонов Т4

	Исходное состояние	Неделя 14	Неделя 18	Неделя 22	Неделя 28
Свободный Т4 (нг/мл)	2,9	1,5	1,08	1,33	1,312

ПРИМЕР 4.4

[00326] Мужчина 56 лет, диагноз: слегка повышенные уровни ПСА, лечение метадихолом по 20 мг в сутки ПСА (нг/мл)

Исходное состояние	Неделя 6	Неделя 14	Неделя 24
5,0	4,3	3,5	3,25

ПРИМЕР 4.5

[00327] Мужчина 59 лет с умеренно повышенными уровнями ПСА, лечение метадихолом по 20 мг в сутки.

ПСА (нг/мл)

Исходное состояние	Неделя 8	Неделя 24	Неделя 40
16,31	11,06	13,19	12,49

ПРИМЕР 4.6

[00328] Большой мужчина с диагнозом ревматоидный артрит в течение последних 18 лет, в обоих коленях, с повышенным фактором РА (ревматоидным фактором), повышенным СРБ (С-реактивным белком) и повышенной СОЭ (скоростью оседания эритроцитов). Лечение метадихолом ® 10 мг в сутки. Улучшения показаны ниже. Большой сообщает о лучшей подвижности обоих колен.

	Исходное состояние	Неделя 24	Неделя 28
Фактор РА (МЕ/мл)	698	182	167
вч-СРБ (мг/дл)	82	3,8	1,1
СОЭ (мм/ч)	105	103	80

Клинические исследования на больных метадихола гелевого лекарственного препарата и кожные болезни. Использовался 1 % метадихол.

ПРИМЕР 4.7

[00329] 24-летняя женщина с частыми появлениями угрей лечилась нанесением геля два раза в сутки на протяжении 8 недель. На ФИГ. 3 показано улучшение ее состояния в части угрей.

ПРИМЕР 4.8

[00330] 44-летний мужчина с экземой на лбу и руках лечился гелем на протяжении 6 недель (ФИГ. 3 и ФИГ. 4). Результаты показывают полное исчезновение инфекции на лбу через 6 недель и руках через 4 недели.

ПРИМЕР 4.9

[00331] Больной мужчина 52 лет имеет ганглиозную кисту (ФИГ. 5) на протяжении последних 5 лет. Не смог избавиться от кисты, несмотря на ее повторное хирургическое удаление. Киста каждый раз рецидивировала через несколько дней после дренирования или удаления. Использование метадихола геля на протяжении 4 недель размягчило кисту и позволило ее дренировать. После прекращения использования геля киста снова не выросла.

ПРИМЕР 4.10

[00332] Женщина 58 лет с внезапным появлением высыпания неизвестного происхождения с серьезным зудом, ассоциированным с ним (ФИГ. 6). Лечение путем нанесения метадихола геля два раза в день на протяжении 2 недель. Это привело к исчезновению большинства пятен и ослаблением зуда через 10 дней.

ПРИМЕР 4.11

[00333] 11-летний кобель породы ши-тцу имел липому (ФИГ. 7), которая напухла, приобрела темно-красный цвет и выглядела как открытая рана. Лечение гелем с ежедневной промывкой раны и нанесением метадихола геля. В результате произошло образование новой кожи, и сейчас он может нормально ходить и бегать. В месте лечения не осталось и следа прежнего повреждения.

ПРИМЕР 4.12

[00334] Больной: мужчина 48 лет, диагноз на пальце: внебольничная инфекция метициллин-резистентным золотистым стафилококком (МРЗС) (ФИГ. 8). Нанесение метадихола геля два раза в сутки на протяжении 5 недель остановило инфекцию, выросла новая кожа, и в этом месте не осталось и следа прежней инфекции.

ПРИМЕР 4.13

[00335] Женщина 58 лет, нанесение геля под глазами и на лице; показано улучшение цвета и тона кожи и удаление мелких тонких и крупных морщин (ФИГ. 9).

ПРИМЕР 5.0

[00336] Больной: мужчина 38 лет с глубоким разрезом на руке, потребовавшим наложения 20 швов, лечение нанесением метадихола геля два раза в сутки на протяжении 32 недель (ФИГ. 11).

ПРИМЕР 5.1

[00337] Больной: мужчина 39 лет с микозом языка. Лечение метадихолом гелем путем

нанесения на пораженные участки языка два раза в день. Язык восстановился до нормального здорового вида (ФИГ. 12).

ПРИМЕР 5.2

5 [00338] Больной: мужчина 70 лет, с псориазом и зудом. Лечение нанесением метадихола геля на протяжении 8 недель. Имело место значительное улучшение состояния, зуд прекратился (ФИГ. 13).

ПРИМЕР 5.3

[00339] Больной: мужчина 39 лет, с внезапной кожной сыпью на животе. Лечение нанесением метадихола геля пораженные участки (ФИГ. 14).

10 ПРИМЕР 5.4

[00340] Больной: мужчина 55 с лысой головой. Лечение нанесением метадихола геля два раза в сутки на протяжении 16 недель (ФИГ. 15).

ПРИМЕР 5.5

15 [00341] Больной: мужчина 56 лет имел на внутреннем слое кожи обеих ушей непрерывное разрастание кожи – состояние, которое длилось последние 30 лет. Нанесение крема кортизон давало временный успех, но со временем разрастание кожи непременно возвращалось. После нанесения метадихола геля на ночь на протяжении недели кожа вернулась в нормальное состояние без шелушения.

ПРИМЕР 5.6

20 [00342] Женщина 56 лет, страдавшая от подошвенного фасцита на протяжении шести предыдущих месяцев. Нанесение метадихола два раза в сутки на протяжении одной недели привело к полной ремиссии боли.

ПРИМЕР 5.7

25 [00343] Женщина 55 лет, с симптомами: постоянная боль в плече (даже при отдыхе), неспособность поднять левую руку выше плеча, трудность доставания спины левой рукой. Диагноз (после рентгена и ЯМР): тендинопатия в мышцах-вращателях плеча, разрыв верхней вертлужной губы, сужение дисков шейного отдела с5/6 и с6/7 позвоночника, двусторонняя шейная радикулопатия. Нанесение метадихола геля 5 дней 3 раза в сутки. Привело к резкому снижению уровня боли в плече и появлению
30 гибкости вращателя. Степень поворота шеи повысилась.

ПРИМЕР 5.8

[00344] Больной: мужчина 40 лет, симптомы: острая боль в нижней части левой ноги при занятии любым видом спорта и первые полчаса каждое утро. Диагноз: тендинопатия ахиллова сухожилия.

35 [00345] Нанесение метадихола геля на протяжении 6 недель, два раза в сутки, привело к постепенному уменьшению боли и воспаления, полному выздоровлению через 6 недель с ежедневной активностью.

(57) Формула изобретения

40 1. Способ лечения заболевания, связанного с активностью рецептора VDR, при этом указанный способ предусматривает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического состава, содержащего наночастицы поликосанола.

2. Способ по п. 1, где указанное заболевание представляет собой заболевание почек.

45 3. Способ по п. 1, где указанное заболевание представляет собой инфекцию метициллинрезистентным золотистым стафилококком (MR3C).

4. Способ по п. 1, где указанное заболевание представляет собой миелодиспластический синдром (МДС).

5. Способ по п. 1, где указанное заболевание представляет собой гематологическое заболевание.

6. Способ по п. 1, где указанное заболевание представляет собой рак предстательной железы.

5 7. Способ по п. 1, где субъектом является человек.

10

15

20

25

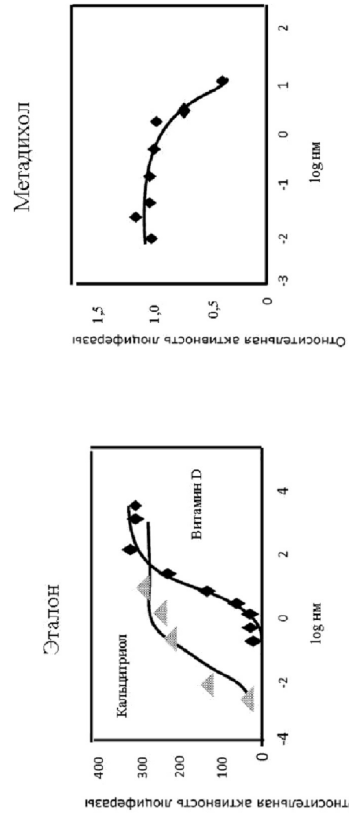
30

35

40

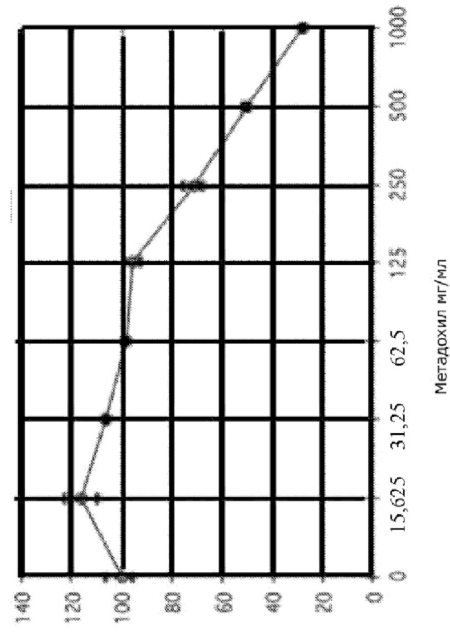
45

ФИГУРА 1



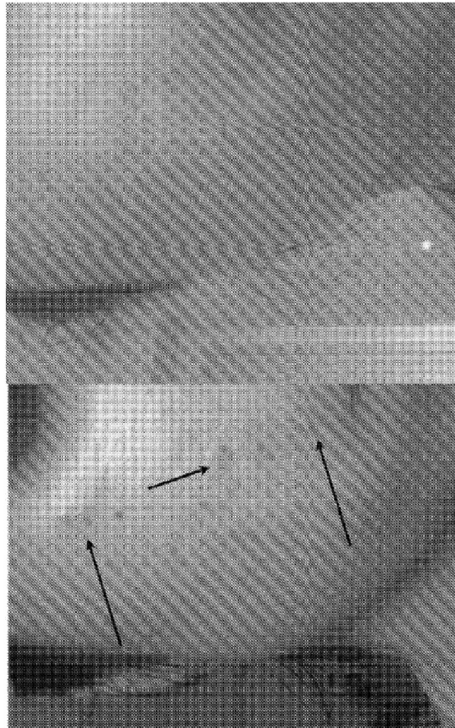
	Log EC 50	EC 50
Витамин D3	0,7854	6,1
Кальцитриол	-1,591	0,0255
Метадихол	0,8276	6,724

ФИГУРА 2



Соединение 1С 50 (нм)
 Метадохил 509
 Соединения сравнения
 хлорохин 4,3 нм
 Аргесунат 1,7 нм

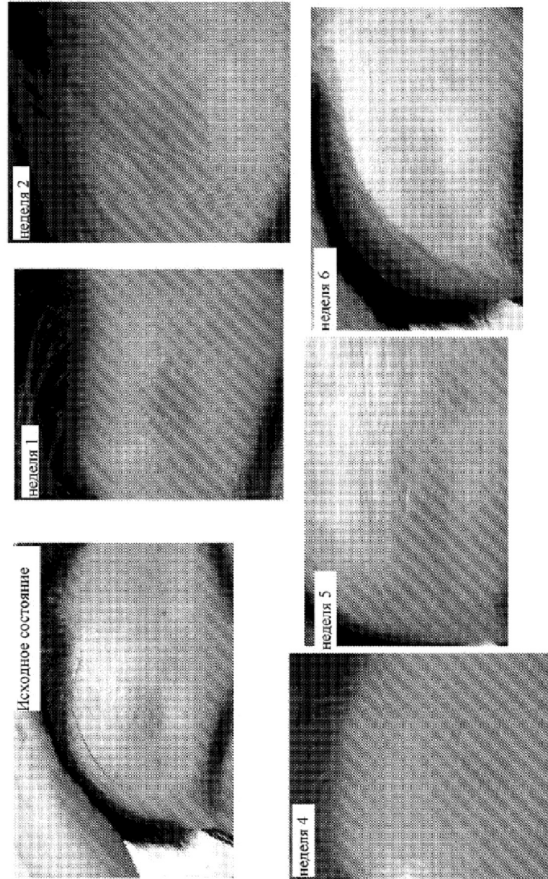
ФИГУРА 3



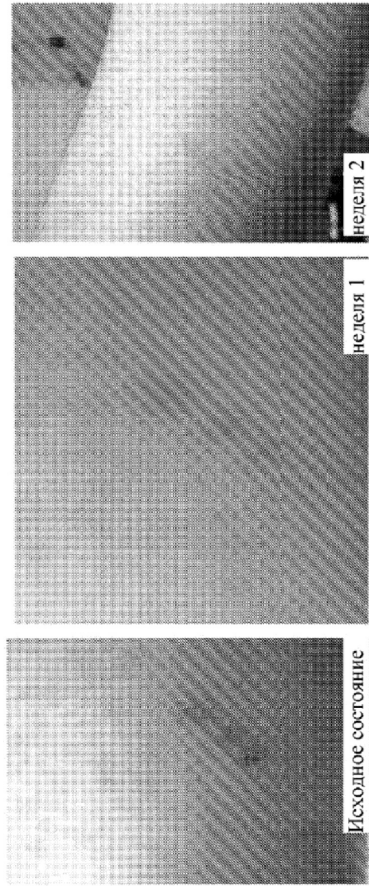
Неделя 8

Исходное состояние

ФИГУРА 4

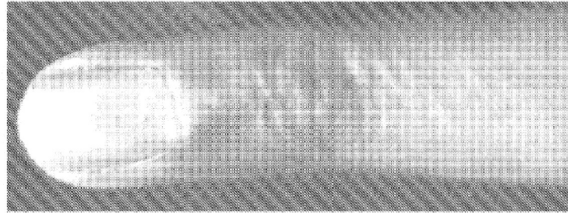


ФИГУРА 5

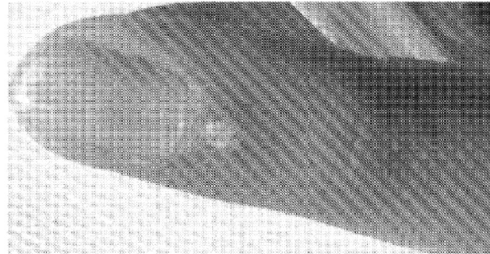


6/15

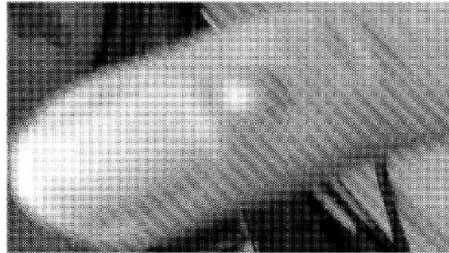
ФИГУРА 6



неделя 12



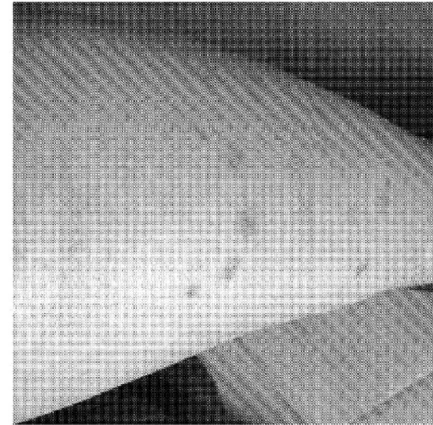
неделя 8



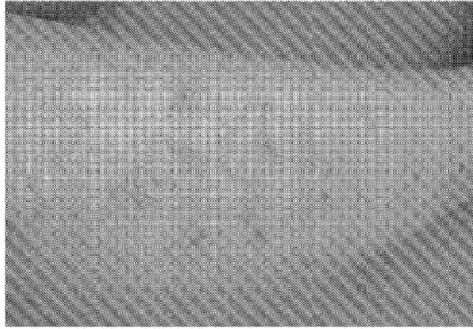
исходное состояние

7/15

ФИГУРА 7

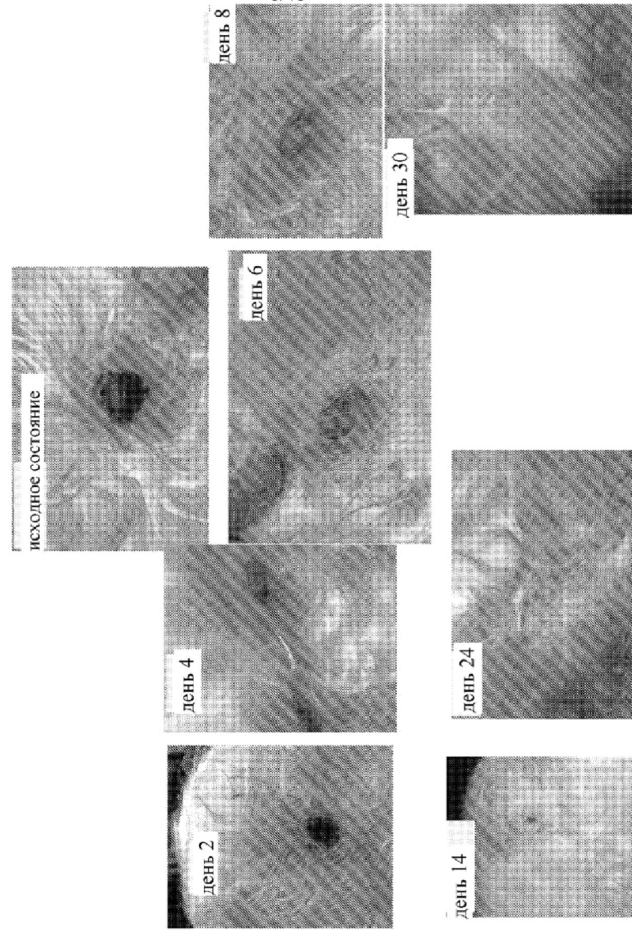


ИСХОДНОЕ СОСТОЯНИЕ



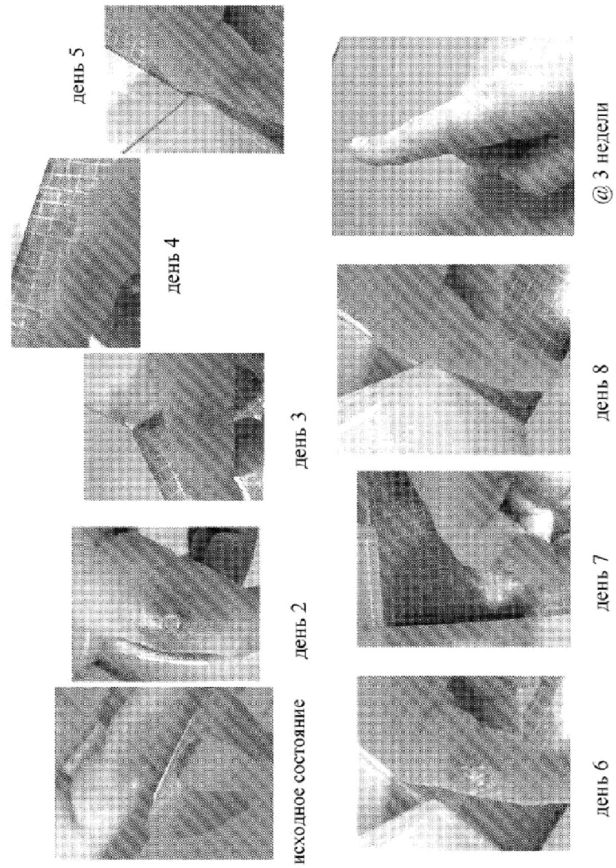
неделя 2

ФИГУРА 8



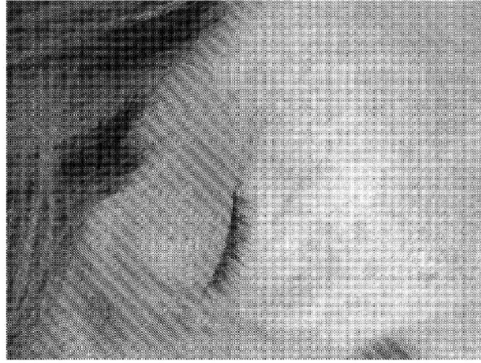
9/15

ФИГУРА 9

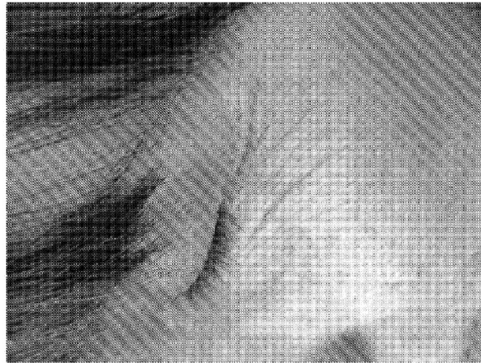


10/15

ФИГУРА 10

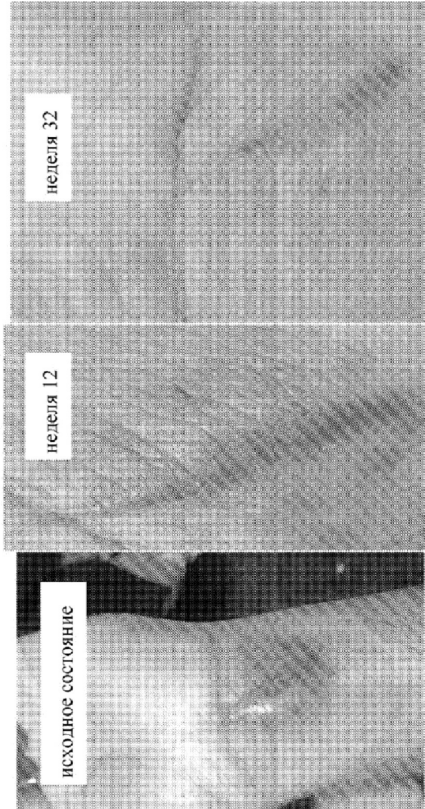


неделя 4

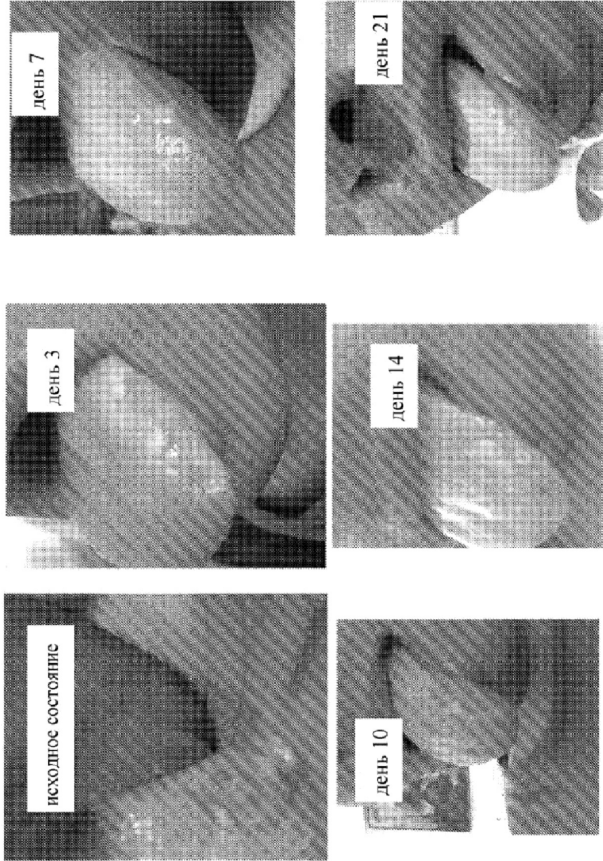


исходное состояние

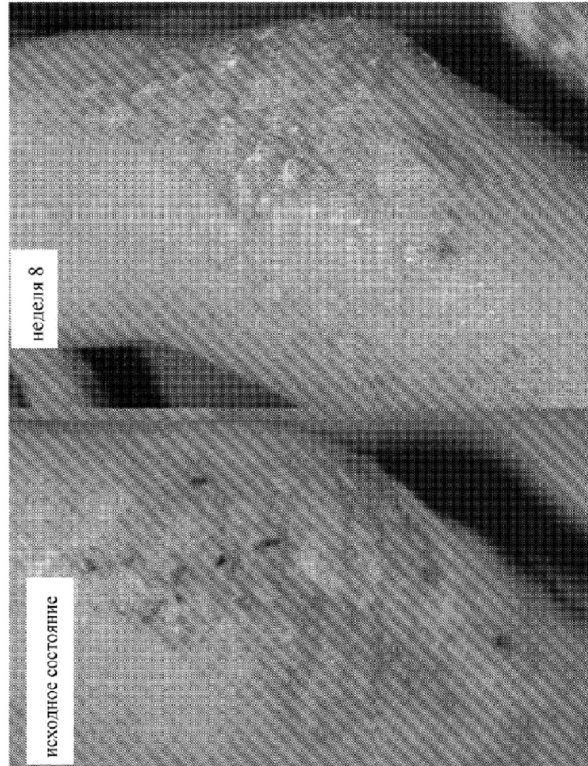
ФИГУРА 11



ФИГУРА 12

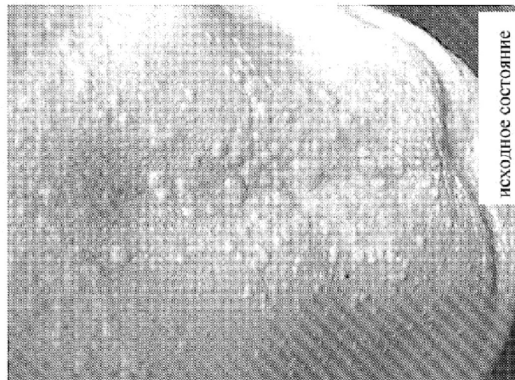
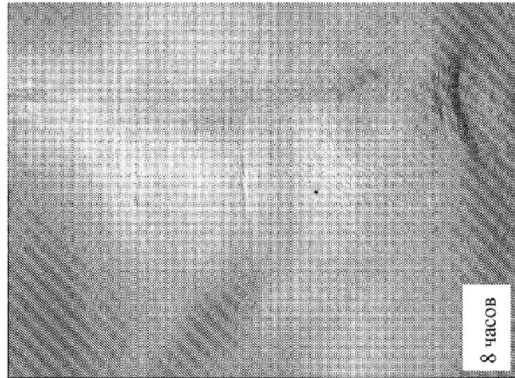


ФИГУРА 13



14/15

ФИГУРА 14



15/15

ФИГУРА 15

