



(51) МПК  
*A61K 31/7048* (2006.01)  
*A61K 31/195* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 31/7048 (2017.08); A61K 31/195 (2017.08); A61K 2121/00 (2017.08)*

(21)(22) Заявка: 2016148455, 09.12.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 09.12.2016

Дата регистрации:  
 05.03.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.12.2016

(45) Опубликовано: 05.03.2018 Бюл. № 7

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.  
 Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Цуриковой  
 Н.Д.

(72) Автор(ы):

Гуреев Владимир Владимирович (RU),  
 Гудырев Олег Сергеевич (RU),  
 Хадиева Таисия Абдулкадировна (RU),  
 Костина Дарья Александровна (RU),  
 Якушев Владимир Иванович (RU),  
 Довгань Антон Павлович (RU),  
 Покровский Михаил Владимирович (RU),  
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),  
 Корокин Михаил Викторович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего  
 образования "Белгородский государственный  
 национальный исследовательский  
 университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: RU 2301670 C1, 27.06.2007. RU  
 2519744 C2, 20.06.2014. RU 2438188 C1,  
 27.12.2011. RU 2014134926 A, 20.03.2016. RU  
 2568365 C1, 20.11.2015. KIM SY. et al.S-  
 adenosyl methionine prevents endothelial  
 dysfunction by inducing heme oxygenase-1 in  
 vascular endothelial cells.// MolCells. 2013  
 Oct;36(4):376-84. Epub 2013 Sep 16.

(54) Способ коррекции эндотелиальной дисфункции комбинацией адеметионина и таурина

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной кардиофармакологии, и может быть использовано для коррекции эндотелиальной дисфункции. Для этого проводят моделирование эндотелиальной дисфункции в эксперименте путем внутрибрюшинного введения лабораторному животному - крысе в течение 7 суток ежедневно блокатора синтеза NO L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг массы тела животного. При этом одновременно

проводят коррекцию эндотелиальной дисфункции путем внутривенного, через зонд, введения адеметионина в дозе 150 мг/кг и через час после этого введения таурина в дозе 260 мг/кг однократно в сутки. Изобретение обеспечивает коррекцию эндотелиальной дисфункции за счет эффективного воздействия комбинации двух указанных препаратов на функционирование сосудистого эндотелия. 2 ил., 1 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/7048* (2006.01)  
*A61K 31/195* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 1/16* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/7048* (2017.08); *A61K 31/195* (2017.08); *A61K 2121/00* (2017.08)(21)(22) Application: **2016148455, 09.12.2016**(24) Effective date for property rights:  
**09.12.2016**Registration date:  
**05.03.2018**

Priority:

(22) Date of filing: **09.12.2016**(45) Date of publication: **05.03.2018** Bull. № 7

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul. Pobedy,  
85, NIU "BelGU", OIS, Tsurikovoj N.D.**

(72) Inventor(s):

**Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),  
Gudyrev Oleg Sergeevich (RU),  
Khadieva Taisiya Abdulkadirovna (RU),  
Kostina Darya Aleksandrovna (RU),  
Yakushev Vladimir Ivanovich (RU),  
Dovgan Anton Pavlovich (RU),  
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),  
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),  
Korokin Mikhail Viktorovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj  
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU  
"BelGU") (RU)**(54) **METHOD FOR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION CORRECTION BY COMBINATION OF  
ADEMETIONINE AND TAURINE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: modelling of endothelial dysfunction is performed in the experiment by intraperitoneal introduction of NO L-nitro-arginine-methyl ester synthesis blocker to a laboratory animal - rat - for 7 days, daily at a dose of 25 mg/kg of animal body weight. At that simultaneous correction of endothelial dysfunction is performed by intragastrical ademetionine

introduction via probe at a dose of 150 mg/kg and taurine introduction an hour after at a dose of 260 mg/kg once a day.

EFFECT: invention provides correction of endothelial dysfunction due to the effective action of a combination of two drugs on vascular endothelium functioning.

2 dwg, 1 ex

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной кардиофармакологии.

Из литературных источников известно, что таурин обладает антигипертензивным, антиоксидантным действием (Hu J<sup>1</sup>, Xu X, Yang J, Wu G, Sun C, Lv Q. Antihypertensive effect of taurine in rat.// *Adv Exp Med Biol.* 2009;643:75-84. doi: 10.1007/978-0-387-75681-3\_8.) - в исследованиях животные (крысы) получали 1%- и 2%-ный таурин в питьевой воде; способствует эндотелий-независимой вазодилатации (Xue W<sup>1</sup>, Zhang M, Li J, Wu D, Niu L, Liang Y. Effects of taurine on aortic rings isolated from fructose-fed insulin resistance Sprague-Dawley rat are changed // *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008 Dec;22(6):461-8.) - опыты проводились на изолированных аортальных кольцах, эндотелиальная дисфункция вызывалась моделированием инсулино-резистентности; также дефицит эндогенного таурина ингибирует процессы вазорелаксации (Abebe W<sup>1</sup>, Mozaffari MS. Effect of taurine deficiency on adenosine receptor-mediated relaxation of the rat aorta // *Vascul Pharmacol.* 2003 Nov;40(4):219-28) - в своих исследованиях изучали влияние В-аланин индуцированного дефицита эндогенного таурина на механический ответ изолированной аорты крыс при стимуляции аденозиновых рецепторов.

Также известно, что под действием адеметионина отмечена нормализация коэффициента эндотелиальной дисфункции (Гепато- и эндотелиопротективное действие рунихола и адеметионина при экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами в сочетании с алкоголем /Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т. // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2013 г., 5 с. Дополнительная информация: 2013.-N 2.-С.45-49.) - исследование проводилось на крысах-самцах, изучалось гепато- и эндотелиопротективное действия таблеток рунихола и адеметионина при поражении печени противотуберкулезными препаратами основного и резервного ряда в сочетании с алкоголем; и что лечение S-аденозил метионином (САМ) предотвращает эндотелиальную дисфункцию у животных путем индукции гемоксигеназы-1 (ГО-1) в эндотелиальных клетках сосудов, и полагают, что лечение (САМ) может представлять новую терапевтическую стратегию для атеросклероза (S-adenosyl methionine prevents endothelial dysfunction by inducing heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells./ Kim SY<sup>1</sup>, Hong SW, Kim MO, Kim HS, Jang JE, Leem J, Park IS, Lee KU, Koh EH. *MolCells.*// 2013 Oct;36(4):376-84. Epub 2013 Sep 16.) - ЭД достигалась с помощью диеты с высоким содержанием жиров, влияние адеметионина изучалось на культивируемых эндотелиальных клетках аорты человека.

Основным недостатком является то, что изучалось гепато- и эндотелиопротективное действие комбинации рунихола и адеметионина при поражении печени противотуберкулезными препаратами в сочетании с алкоголем.

Задачей изобретения является способ коррекции эндотелиальной дисфункции комбинацией гепатопротектора адеметионина и таурина.

Задача осуществляется моделированием эндотелиальной дисфункции в эксперименте внутрибрюшинным введением лабораторному животному в течение 7 суток ежедневно блокатора синтеза NO L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг массы тела животного, одновременно проводится коррекция дисфункции внутрижелудочным введением через зонд адеметионина в дозе 150 мг/кг и через час после этого введением таурина в дозе 260 мг/кг однократно в сутки.

Способ обеспечивает активизацию коррекции L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции за счет введения конкретной комбинации фармакологических препаратов, способствующей улучшению вазорелаксирующих

свойств эндотелия.

### СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Опыты проводят на белых лабораторных крысах линии Wistar массой 170-220 г. L-NAME вводится внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут. На восьмые сутки от начала эксперимента под комбинированным наркозом (хлоралгедрат 150 мг/кг и золетил 60 мг/кг) вводят катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), сосудистые пробы осуществляют болюсным введением в левую бедренную вену фармакологических агентов. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряют непрерывно посредством датчика TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP100, производства Biopac System, Inc., США. Функциональные пробы: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВ) – внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг, эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВ) – внутривенное введение нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг.

При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Болюсное внутривенное введение АХ в течение 3-5 сек приводило к резкому падению АД, достигающего пика у интактных животных для САД  $84,3 \pm 1,6$ , для ДАД  $38,7 \pm 2,8$  и для среднего артериального давления (СрАД)  $55,8 \pm 1,7$  мм рт. ст., при этом в течение первых 2-3 сек развивалась резкая брадикардия - до 130-150 ударов в минуту. Восстановление АД происходило в среднем за  $42,2 \pm 0,8$  сек после нормализации сердечного ритма. ЭНЗВ также характеризовалась снижением САД до  $87,0 \pm 2,8$ , ДАД до  $42,1 \pm 4,4$ , СрАД до  $55,7 \pm 3,5$  мм рт. ст. с последующим полным восстановлением в среднем в течение  $45,1 \pm 1,0$  сек. Блокада NO-синтазы с помощью ежедневного в течение 7-ми суток введения внутривенно L-NAME в дозе 25 мг/кг вызывало артериальную гипертензию (САД  $190,3 \pm 6,7$ , ДАД  $145,0 \pm 3,9$ , СрАД  $160,1 \pm 4,6$  мм рт. ст.) и приводила к меньшему снижению показателей АД после введения АХ (САД до  $110,6 \pm 5,2$ , ДАД до  $82,8 \pm 6,6$ , СрАД до  $92,1 \pm 6,1$  мм рт. ст.) и НП (САД до  $88,7 \pm 4,7$ , ДАД до  $50,8,8 \pm 4,2$ , СрАД до  $63,4 \pm 4,1$  мм рт. ст.) по сравнению с интактной группой.

При одновременном введении L-NAME и адеметионина (150 мг/кг) наблюдалось снижение показателей исходных значений АД (САД до  $160,2 \pm 12,6$ , ДАД до  $124,3 \pm 9,0$ , СрАД до  $136,1 \pm 10,2$  мм рт. ст.), при монотерапии таурином (260 мг/кг) – (САД до  $158,2 \pm 5,7$ , ДАД  $122,9 \pm 5,5$ , СрАД  $134,3 \pm 5,3$  мм рт. ст.) и при комбинации адеметионина и таурина при L-NAME индуцированном дефиците оксида азота показатели снижались до следующих цифр - (САД до  $146,5 \pm 3,6$ , ДАД до  $126,4 \pm 3,0$ , СрАД до  $133,6 \pm 3,2$  мм рт. ст.). Динамика показателей АД и ЧСС при моделировании дефицита оксида азота и коррекции эндотелиальной дисфункции приведена в таблице 1 на Фиг. 1.

Также отмечалось потенцирование снижения показателей артериального давления в ответ на введение АХ. Разница в ЭЗВ и ЭНЗВ у интактных животных и животных с введением ингибитора NO-синтазы L-NAME приводит к определению коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) – отношение площади треугольника над трендом реакции восстановления АД в ответ на введение АХ.

Разница КЭД между интактной группой и группой, получавшей L-NAME, в раз – соответственно 1,1 у интактных и 5,4 у животных, получавших L-NAME.

Таким образом, полученные результаты позволяют констатировать активизацию коррекции эндотелиальной дисфункции адеметионином в дозе 150 мг/кг/сут при

сочетанном его применении с таурином в дозе 260 мг/кг/сут, путем снижения КЭД в сравнении с группой L-NAME (5,4) и приближения его к показателям интактной группы (1,1). Динамика показателей, отражающих коррекцию эндотелиальной дисфункции на фоне введения L-NAME адеметионином, таурином и их комбинацией, представлена в

5 таблице 2 на Фиг. 2.

Предложенный способ обеспечивает эффективное воздействие комбинации двух указанных препаратов на функционирование сосудистого эндотелия.

(57) Формула изобретения

10 Способ коррекции эндотелиальной дисфункции, включающий моделирование эндотелиальной дисфункции в эксперименте путем внутрибрюшинного введения лабораторному животному - крысе в течение 7 суток ежедневно блокатора синтеза NO L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг массы тела животного и

15 одновременное проведение коррекции дисфункции путем внутривентрикулярного, через зонд, введения адеметионина в дозе 150 мг/кг и через час после этого введения таурина в дозе 260 мг/кг однократно в сутки.

20

25

30

35

40

45

**Способ коррекции эндотелиальной дисфункции  
комбинацией адеметионина и таурина**

Таблица 1

Группы животных	Функциональные пробы	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ЧСС, уд. в мин.
Интактные	Исходные	139,0±3,5	105,0±2,9	420,0±9,0
	АХ	84,3±1,6	38,7±2,8	-
	НП	87,0±2,8	42,1±4,4	-
Получавшие L-NAME (25 мг/кг)	Исходные	190,3±6,7	145,0±3,9	428,0±11,0
	АХ	110,6±5,2	82,8±6,6	
	НП	88,7±4,7	50,8±4,2	
L-NAME (25 мг/кг) + адеметионин (150 мг/кг)	Исходные	160,2±12,6*	124,3±9,0	320,5±15,6
	АХ	94,5±5,6	66,0±6,5	
	НП	83,5±6,5	42,3±2,1	
L-NAME (25 мг/кг) + таурин (260 мг/кг)	Исходные	158,2±5,7	122,9±5,5	317,5±26,2
	АХ	113,8±1,8*	67,3±2,4	
	НП	111,6±3,4*	46,2±1,8	
L-NAME (25 мг/кг)+ адеметионин (150 мг/кг)+ таурин (260 мг/кг)	Исходные	146,5±3,6	126,4±3,0	316,0±20,5
	АХ	88,8±1,9	66,5±2,4	
	НП	71,0±3,8	46,0±2,1	

p<0,05 в сравнении с группой L-NAME

\*p<0,05 в сравнении с группой L-NAME+ адеметионин+ таурин

**Фиг. 1**

**Способ коррекции эндотелиальной дисфункции  
комбинацией адеметионина и таурина**

Таблица 2

Группы животных	Функциональные пробы	Прирост падения сосудистой реакции по СрАД (мм.рт.ст.)	Время сосудистой реакции	Площадь сосудистой реакции (усл.ед.)	КЭД (отношение площадей сосудистой реакции АХ к НП)
L-NAME + адеметионин	АХ	60,8±5,2	27,4±3,7	803,5±97,0	4,6±0,5
	НП	91±8	76,8±5,1	3505,2±366,1	
L-NAME + таурин	АХ	51,9±4,5	19,7±2,1	519,2±67,9	4,2±0,7
	НП	67±4	56,1±5,1	1905,6±206,0	
L-NAME + адеметионин + таурин	АХ	59,2±2,0	41,3±7,1	1139,2±136,2	3,2±0,4*
	НП	78±4	83,3±2,4	3275,1±232,4	

\*p<0,05 в сравнении с группой L-NAME + адеметионин

Фиг. 2