



(51) МПК
A61M 31/00 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61M 31/00 (2020.01); *A61K 31/535* (2020.01); *A61K 31/7048* (2020.01); *A61P 15/00* (2020.02); *G09B 23/28* (2020.01)

(21)(22) Заявка: 2019138453, 28.11.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.11.2019

Дата регистрации:
11.06.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 28.11.2019

(45) Опубликовано: 11.06.2020 Бюл. № 17

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Гуреев Владимир Владимирович (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Локтева Татьяна Ивановна (RU),
 Анциферова Оксана Евгеньевна (RU),
 Юракова Алеся Викторовна (RU),
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
 Пересыпкина Анна Александровна (RU),
 Корокин Михаил Викторович (RU),
 Гудырев Олег Сергеевич (RU),
 Победа Анна Сергеевна (RU),
 Якушев Владимир Иванович (RU),
 Корокина Лилия Викторовна (RU),
 Лазарева Галина Анатольевна (RU),
 Гуреева Елена Геннадиевна (RU),
 Жилинкова Людмила Анатольевна (RU),
 Затолокина Мария Алексеевна (RU),
 Щуровская Кристина Владимировна (RU),
 Колесниченко Павел Дмитриевич (RU),
 Пахомов Сергей Петрович (RU),
 Северинова Ольга Владимировна (RU),
 Голубев Иван Владимирович (RU),
 Ивахно Елена Николаевна (RU),
 Поветка Елена Николаевна (RU),
 Гуреева Анастасия Владимировна (RU),
 Вайн Дарья Сергеевна (RU),
 Кудрявцев Константин 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: АНЦИФЕРОВА О.Е. и др.
 "Коррекция триметазином эндотелиальной
 дисфункции при АДМА-подобной
 преэклампсии" // "Смоленский медицинский
 альманах", N4, 2018, стр.174-175. UA 22873 U,

RU 2 7 2 3 4 5 3 C 1

RU 2 7 2 3 4 5 3 C 1

(54) Способ коррекции эндотелиальной дисфункции при АДМА-подобной модели преэклампсии с использованием детралекса

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к экспериментальной фармакологии. Для коррекции эндотелиальной дисфункции при АДМА-подобной модели преэклампсии воспроизводят модель преэклампсии у крыс линии Wistar ежедневным с 14 по 20 день беременности внутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг.

Для коррекции возникающей эндотелиальной дисфункции вводят внутривенно через зонд детралекс 260 мг/кг однократно в сутки с 14 по 20 сутки беременности. Изобретение способствует выраженной коррекции эндотелиальной дисфункции в условиях воспроизводимой АДМА-подобной модели преэклампсии у беременных крыс с использованием детралекса. 1 пр.

(56) (продолжение):

Медицина. Фармация", N11 (182) Выпуск 26/1, 2014, стр.157-160. ВОРОНКОВ А.В. и др. "Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен" // "Стационарозамещающие технологии : Амбулаторная хирургия", N1-2 (73-74), 2019, стр.27-33;"Детралекс (Detralex) - инструкция по применению" // помещено на сайт в Интернет: https://www.vidal.ru/drugs/detralex__38634 25 октября 2016 года; дата размещения подтверждена по адресу web-архива: https://web.archive.org/web/20161025114451/https://www.vidal.ru/drugs/detralex__38634. LACROIX I et al. "First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database". Phlebology. 2016 Jun;31(5):344-8, реферат, найдено 18.02.2020 из PubMed PMID: 26060062. SAVVIDOU M D et al. "Endothelial dysfunction and raised plasma concentration of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia". The Lancet. Vol 361, May 3, 2003, p.p.1511-1571.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61M 31/00 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61M 31/00 (2020.01); A61K 31/535 (2020.01); A61K 31/7048 (2020.01); A61P 15/00 (2020.02); G09B 23/28 (2020.01)

(21)(22) Application: **2019138453, 28.11.2019**(24) Effective date for property rights:
28.11.2019Registration date:
11.06.2020

Priority:

(22) Date of filing: **28.11.2019**(45) Date of publication: **11.06.2020 Bull. № 17**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Lokteva Tatyana Ivanovna (RU),
Antsiferoa Oksana Evgenevna (RU),
Yurakova Alesya Viktorovna (RU),
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),
Peresyapkina Anna Aleksandrovna (RU),
Korokin Mikhail Viktorovich (RU),
Gudyrev Oleg Sergeevich (RU),
Pobeda Anna Sergeevna (RU),
Yakushev Vladimir Ivanovich (RU),
Korokina Liliya Viktorovna (RU),
Lazareva Galina Anatolevna (RU),
Gureeva Elena Gennadievna (RU),
Zhilinkova Lyudmila Anatolevna (RU),
Zatolokina Mariya Alekseevna (RU),
Shchurovskaya Kristina Vladimirovna (RU),
Kolesnichenko Pavel Dmitrievich (RU),
Pakhomov Sergej Petrovich (RU),
Severinova Olga Vladimirovna (RU),
Golubev Ivan Vladimirovich (RU),
Ivakhno Elena Nikolaevna (RU),
Povetka Elena Nikolaevna (RU),
Gureeva Anastasiya Vladimirovna (RU),
Vajn Darya Sergeevna (RU),
Kudryavtsev Konstantin Viktorovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION CORRECTION IN ADMA-LIKE MODEL OF PREECLAMPSIA USING DETRALEX**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely

to experimental pharmacology. In order to correct endothelial dysfunction in ADMA-like model of

preeclampsia, a pre-eclampsia model is reproduced in Wistar rats by the daily intraperitoneal introduction of L-nitro-arginine-methyl ester 25 mg/kg on 14th-20th day of pregnancy. Endothelial dysfunction is corrected by intragastrically introducing detralex 260 mg/kg once day on 14th-20th day of pregnancy.

EFFECT: invention promotes pronounced correction of endothelial dysfunction in conditions of reproduced ADMA-like model of preeclampsia in pregnant rats using detralex.

1 cl, 1 ex

R U
2 7 2 3 4 5 3
C 1

R U
2 7 2 3 4 5 3
C 1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и может быть использовано для коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных.

Наиболее близким к заявленному решению является способ коррекции эндотелиальной дисфункции L-норвалином при ADMA-подобной модели гестоза (RU №2449381, публ. 27.04.2012), в котором моделирование ADMA-подобной модели гестоза у лабораторных беременных крыс линии Wistar проводят ежедневным введением с 14 по 20 день беременности ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг. Коррекцию эндотелиальной дисфункции обеспечивают L-норвалином, который на фоне моделирования вводят внутривенно ежедневно в течение 7 суток в дозе 10 мг/кг однократно в сутки.

Недостатком указанного способа является невозможность использования природных флавоноидов снижающих веноспецифическое воспаление (Воронков А.В., Гамзелива О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2019; (1-2) :27-33) . Поэтому результаты коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных животных с использованием L-норвалина неудовлетворительны.

В связи с вышеизложенным, задачей изобретения является создание выраженного способа коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA- подобной модели преэклампсии с использованием детралекса, включающего в себя природные флавоноиды: диасмин и гиспиридин (Инструкция к препарату, <https://yandex.ru/turbo?text=https%3A%2F%2Fwww.tiensmed.ru%2Fnews%2Fdetralex-f9h.html>).

Задача достигается тем, что на фоне моделирования преэклампсии в эксперименте внутривенным введением беременным самкам крыс линии Wistar в течение 7 суток (с 14 по 20 сутки беременности) ADMA-подобного блокатора эндотелиальной NO-синтазы - N-нитро- L -аргинин-

метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг проводится коррекция эндотелиальной дисфункции внутривенным введением через зонд детралекса 260 мг/кг однократно в сутки с 14 по 20 сутки беременности.

Техническим результатом является выраженная коррекция эндотелиальной дисфункции в условиях воспроизводимой ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных крыс с использованием детралекса.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Опыты проводят на белых беременных крысах самках линии Wistar массой 250-300 г. N-нитро- L -аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводится внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (с 14 по 20 день беременности). Детралекс вводят однократно в сутки внутривенно с 14 по 20 сутки беременности 260 мг/кг 1р/день.

На 21 день беременности под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводят катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляют в правую бедренную вену. Проводят сосудистые пробы на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВ) – внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг, и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВ) - внутривенное введение нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции(КЭД) [патент №2301015 от 20.06.2007 г. (Бюл. №17)].

Результаты подвергаются статистической обработке путем расчета среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (\pm ш). Оценка статистической

значимости различий при межгрупповых сравнениях производится по двустороннему t-критерию Стьюдента для независимых групп. Различия считаются статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ.

5 Блокада NO-синтазы, вызванная 7-дневным введением L-NAME беременным крысам, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствуют результаты
10 сосудистых проб на эндотелийзависимое расслабление (ацетилхолин) и эндотелийнезависимое (нитропруссид натрия) и увеличение КЭД с $1,21 \pm 0,13$ у интактной группы беременных животных до $2,89 \pm 0,25$ в группе контроля ($p < 0,05$). Кроме этого, наблюдался значительный подъем систолического и диастолического артериального давления с $123,4 \pm 3,54$ и $83,8 \pm 5,47$ до $193,6 \pm 6,28$ и $150,8 \pm 80$ мм рт. ст. соответственно. Пероральное
15 однократное введение детралекса 2 60 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности приводило к достоверному снижению КЭД до $1,79 \pm 0,11$, что статистически достоверно меньше, чем в группе животных с введением L-NAME ($p < 0,05$), также это способствовало значимому снижению систолического и диастолического АД (Табл. 1).

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о выраженной коррекции эндотелиальной дисфункции в условиях воспроизводимой нами ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных крыс с использованием детралекса.
20 Влияние детралекса на артериальное давление и коэффициент эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной преэклампсии приведены в таблице 1.

Таблица 1

| Группа | Показатель | САД, мм.рт.ст. | ДАД, мм.рт.ст. | КЭД, усл. ед. |
|--------|--|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | <u>Интактные</u> | $123,4 \pm 3,54^y$ | $83,8 \pm 5,47^y$ | $1,21 \pm 0,13^y$ |
| | <u>Беременные + L-NAME</u> | $193,6 \pm 6,28^*$ | $150,8 \pm 80^*$ | $2,89 \pm 0,25^*$ |
| | L-NAME + <u>детралекс</u> 86 мг/кг/сут | $181,6 \pm 6,19^*$ | $131,5 \pm 3,55^{*y}$ | $2,21 \pm 0,13^{*y}$ |
| | L-NAME + <u>детралекс</u> 260 мг/кг/сут | $169,3 \pm 5,4^{*y}$ | $125,7 \pm 4,91^{*y}$ | $1,79 \pm 0,11^{*y}$ |

Примечания: САД, ДАД - систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); КЭД - коэффициент эндотелиальной дисфункции; * - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; y - $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME.

40 Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о выраженной коррекции эндотелиальной дисфункции в условиях воспроизводимой ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных крыс с использованием детралекса.

(57) Формула изобретения

45 Способ коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar ежедневным с 14 по 20 день беременности внутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, отличающийся тем, что для коррекции возникающей эндотелиальной дисфункции вводят внутривенно через зонд детралекс

260 мг/кг однократно в сутки с 14 по 20 сутки беременности.

5

10

15

20

25

30

35

40

45