



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
G09B 23/28 (2020.08); A61K 31/44 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020117948, 01.06.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
01.06.2020

Дата регистрации:  
10.11.2020

Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 01.06.2020

(45) Опубликовано: 10.11.2020 Бюл. № 31

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),  
Юракова Алеся Викторовна (RU),  
Голубев Иван Владимирович (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),  
Черноморцева Елена Станиславовна (RU),  
Коновалова Елена Анатольевна (RU),  
Затолокина Мария Алексеевна (RU),  
Жунусов Никита Сергеевич (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 2707057 C1, 21.11.2019. RU  
2421822 C2, 20.06.2011. Т.А. KHADIEVA et al.  
Pharmacological correction of endothelial  
dysfunction using ademethionin and taurine /  
Research Results in Pharmacology, 2019; 5(2),  
pages 13-21. М.В. ПОКРОВСКИЙ и др.  
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ L-АРГИНИНА В  
КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
ПРЕЭКЛАМПСИИ / (см. прод.)

(54) Способ коррекции эндотелиальной дисфункции субстанцией 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния  
никотинат при ADMA-подобной модели преэклампсии

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и может быть использовано для коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии включает 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, при этом для коррекции эндотелиальной дисфункции вводят внутрибрюшинно 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат в дозе 260 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности. Изобретение обеспечивает выраженную коррекцию эндотелиальной дисфункции при моделируемой патологии. 1 пр., 1 табл.

(56) (продолжение):

Экспериментальная и клиническая фармакология, 2012, т.75, N 2, стр. 14-16.

R U 2 7 3 5 9 0 3 C 1

R U 2 7 3 5 9 0 3 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)**2 735 903** (13) **C1**

(51) Int. Cl.  
*G09B 23/28* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*G09B 23/28 (2020.08); A61K 31/44 (2020.08)*

(21)(22) Application: **2020117948, 01.06.2020**(24) Effective date for property rights:  
**01.06.2020**Registration date:  
**10.11.2020**

Priority:

(22) Date of filing: **01.06.2020**(45) Date of publication: **10.11.2020 Bull. № 31**

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),  
Yurakova Alesya Viktorovna (RU),  
Golubev Ivan Vladimirovich (RU),  
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),  
Peresytkina 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),  
Chernomortseva Elena Stanislavovna (RU),  
Konovalova Elena Anatolevna (RU),  
Zatolokina Mariya Alekseevna (RU),  
Zhunusov Nikita Sergeevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

**(54) METHOD FOR CORRECTING ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH SUBSTANCE OF 3-HYDROXY-2-ETHYL-6-METHYLPYRIDINIUM NICOTINATE IN AN ADMA-LIKE MODEL OF PREECLAMPSIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to experimental pharmacology and can be used for correction of endothelial dysfunction in pregnant women. Method of endothelial dysfunction correction in ADMA-like model of preeclampsia includes reproduction of preeclampsia model in Wistar rats by administering L-nitro-arginine-methyl ester 25

mg/kg intraperitoneally every 14 to 20 days of gestation, wherein for correction of endothelial dysfunction, 3-hydroxy-2-ethyl-6-methylpyridinium nicotinate is administered intraperitoneally in dosage 260 mg/kg from 14 to 20 days of pregnancy.

EFFECT: invention provides pronounced endothelial dysfunction correction in the simulated pathology.

1 cl, 1 ex, 1 tbl

RU 2 735 903 C1

RU 2 735 903 C1

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 нарушения микроциркуляции в плаценте триметазидином при ADMA-подобной модели преэклампсии (RU № 2696196 опубл. 31.07.2019.), включающий воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar в течение 7 дней ежедневным с 14 по 20 день беременности внутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг. На фоне моделируемой патологии вводят внутривенно через зонд триметазидин ежедневно однократно в дозе 6 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.

Недостатком указанного способа является то, что селективно ингибируя фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу, триметазидин не оказывает стимулирующего влияния на более значимые ферментативные антиоксиданты, такие как супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГП), а следовательно, его антиоксидантные эффекты стоит считать неудовлетворительными.

Соответственно, перспективным направлением является использование веществ, способных вызывать гиперэкспрессию ферментов (СОД и ГП), обеспечивающих первую линию обороны от действия свободных радикалов  $O_2^{\cdot-}$  и  $\cdot OH$  [Kofler J., Hurn P. D., Traystman R. J. SOD1 overexpression and

female sex exhibit region-specific neuroprotection after global cerebral ischemia due to cardiac arrest. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005; 25 (9): 1130–1137.].

Одним из таких веществ является производное группы 3-оксипиридина субстанция, а именно 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат под лабораторным шифром ЛХТ-21-16 (ВНЦ БАВ, г. Старая Купавна). Оно обладает:

Ретинопротективным действием (Peresyukina, A.; Pazhinsky, A.; Danilenko, L.; Lugovskoy, S.; Pokrovskii, M.; Beskhmel'nitsyna, E.; Solov'ev, N.; Pobeda, A.; Korokin, M.; Levkova, E.; Gubareva, V.; Korokina, L.; Martynova, O.; Soldatov, V.; Pokrovskii, V. Retinoprotective Effect of 2-Ethyl-3-hydroxy-6-methylpyridine Nicotinate. *Biology* 2020, 9, 45.)

Антигипоксической активностью, кардиопротективной активностью (Даниленко Л.М. Фармакологическая коррекция токсических, ишемических, реперфузионных повреждений миокарда и эндотелиальной дисфункции производными 3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропионата, 5-гидроксиникотиновой кислоты и 3-оксипиридина. Дисс. д.ф.н. Белгород. 2018).

Задачей изобретения является создание способа коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающей использование субстанции ЛХТ-21-16, обладающей антиоксидантными свойствами.

Задача достигается тем, что на фоне моделирования преэклампсии в эксперименте внутрибрюшинным введением беременным самкам крыс линии Wistar в течение 7 суток ADMA-подобного блокатора эндотелиальной NO-синтазы - N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг проводится коррекция эндотелиальной дисфункции внутрибрюшинным введением 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат (ЛХТ-21-16) в дозировке 260 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности. Это приводит к выраженной коррекции эндотелиальной дисфункции при моделируемой патологии. Данный эффект связан с выраженным антиоксидантным действием.

#### 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 внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (с 14 по 20 день беременности). Субстанция ЛХТ-21-16 вводится внутривенно за 30 минут до введения L-NAME также в течение 7 дней (с

14 по 20 день беременности) в дозировке 260 мг/кг.

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)].

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Статистическую значимость различий между морфологическими изменениями после их ранжирования оценивали с помощью метода анализа непараметрических данных Манна-Уитни. Различия считаются достоверными при  $p < 0,05$ . Расчеты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0.

#### РИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ.

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 сосудистых проб на эндотелийзависимое расслабление (ацетилхолин) и эндотелийнезависимое (нитропруссид натрия) и увеличение КЭД с  $1,20 \pm 0,07$  у интактных беременных животных до  $2,93 \pm 0,25$  ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, наблюдался значительный подъем систолического и диастолического артериального давления с  $132,3 \pm 3,46$  и  $92,4 \pm 3,87$  до  $194,9 \pm 8,26$  и  $141,1 \pm 3,5$  мм рт.ст. соответственно. Внутривентральное введение ЛХТ-21-16 (260 мг/кг) с 14 по 20 сутки беременности приводило к достоверному снижению КЭД до  $1,8 \pm 0,2$ , что более чем в два раза меньше, в сравнении с группой животных с введением L-NAME ( $p < 0,05$ ), а так же к значимой коррекции систолического и диастолического артериального давления -  $158,3 \pm 3,4$  и  $116,3 \pm 4,7$  мм рт.ст. соответственно.

Действие исследуемого соединения представлено в таблице № 1.

Таблица 1

Показатель \ Группа	Интактные животные	Беременные + L-NAME	Беременные + L-NAME + ЛХТ-21-16 260мг/кг
САД, мм рт. ст.	$132,3 \pm 3,46^y$	$194,9 \pm 8,26^*$	$158,3 \pm 3,4^*$
ДАД, мм рт. ст.	$92,4 \pm 3,87^y$	$141,4 \pm 3,53^*$	$116,3 \pm 4,7^*$
КЭД, усл. ед.	$1,2 \pm 0,07^y$	$2,93 \pm 0,25^*$	$1,8 \pm 0,2^*$

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.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о выраженной коррекции эндотелиальной дисфункции в условиях воспроизводимой нами ADMA подобной модели преэклампсии у беременных крыс субстанцией 3-гидрокси-2-этил-6-

метилпиридиния никотинат ЛХТ-21-16 которая может быть использована для коррекции эндотелиальной дисфункции у беременных.

(57) Формула изобретения

5       Способ коррекции эндотелиальной дисфункции при АДМА-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  
10       эндотелиальной дисфункции вводят внутрибрюшинно 3-гидрокси-2-этил-6-  
метилпиридиния никотинат в дозе 260 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.

15

20

25

30

35

40

45