



(51) МПК  
*A61M 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/452* (2006.01)  
*A61P 15/00* (2006.01)  
*G09B 23/28* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
*A61L 31/00 (2020.01); A61K 31/452 (2020.01); A61P 15/00 (2020.02); G09B 23/28 (2020.01)*

(21)(22) Заявка: 2019135882, 08.11.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 08.11.2019

Дата регистрации:  
 18.05.2020

Приоритет(ы):  
 (22) Дата подачи заявки: 08.11.2019

(45) Опубликовано: 18.05.2020 Бюл. № 14

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 Евгеньевна (RU),  
 Гуреева Анастасия Владимировна (RU),  
 Вайн Дарья Сергеевна (RU),  
 Кудрявцев Константин Викторович (RU),  
 Ступакова Елена Геннадиевна (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: ПОКРОВСКИЙ М.В. и др.  
 "Эндотелиопротективные эффекты  
 адеметионина при эндотелиальной  
 дисфункции" // "Здоровье и образование в XXI  
 веке", том 19, N8, 2017, стр.169-172. RU 2543359

RU 2 721 291 C1

RU 2 721 291 C1

(54) Способ коррекции тромбообразования никорандилом при ADMA-подобной модели преэклампсии

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной фармакологии, и может быть использовано для коррекции тромбообразования при ADMA-подобной модели преэклампсии. Для этого осуществляют воспроизведение модели экспериментальной ADMA-подобной преэклампсии у крыс линии Wistar. При этом для коррекции

тромбообразования вводят перорально через зонд никорандил в дозировке 10 мг/кг дважды в день с 14 по 20 сутки беременности. Способ обеспечивает выраженную коррекцию тромбообразования при моделируемой патологии, проявляющуюся в увеличении времени тромбообразования. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

Журнал "Военная медицина", 2015, N4 - помещено на сайт в Интернет: <https://www.bsmu.by/militarymedicine/category62/> 20 октября 2016; дата размещения подтверждена по адресу web-архива: <https://web.archive.org/web/20161020184040/https://www.bsmu.by/militarymedicine/category62/>. ГУРЕЕВ В.В. и др. "Новые подходы к коррекции ADMA-подобного гестоза" // "Научные ведомости". Серия "Медицина. Фармация", N11(182) Выпуск 26/1, 2014, стр.157-160. ГУРЕЕВ В.В. и др. "Роль К+АТФ каналов в реализации положительных эффектов резвератрола и никорандила при ADMA-подобной преэклампсии" // "Научные ведомости". Серия "Медицина. Фармация", N19(240) Выпуск 35, 2016, стр.162-168. ГУРЕЕВ В.В. и др. "Исследование прекодиционирующего эффекта резвератрола и никорандила при коррекции ADMA-подобной преэклампсии" // "Кубанский научный медицинский вестник", N5(160), 2016, стр.30-33. КАРАМЫШЕВА В.И. "Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза" - автореферат дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н., Волгоград, 2014. AIZAWA K et al. "Nicorandil prevents sirolimus-induced production of reactive oxygen species, endothelial dysfunction, and thrombus formation". J Pharmacol Sci. 2015 Mar;127(3):284-91. Epub 2015 Feb 17, реферат, найдено 07.02.2020 из PubMed PMID: 25837924.

R U 2 7 2 1 2 9 1 C 1

R U 2 7 2 1 2 9 1 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61M 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/452* (2006.01)  
*A61P 15/00* (2006.01)  
*G09B 23/28* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61L 31/00 (2020.01); A61K 31/452 (2020.01); A61P 15/00 (2020.02); G09B 23/28 (2020.01)*(21)(22) Application: **2019135882, 08.11.2019**(24) Effective date for property rights:  
**08.11.2019**Registration date:  
**18.05.2020**

Priority:

(22) Date of filing: **08.11.2019**(45) Date of publication: **18.05.2020 Bull. № 14**

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),  
Antsiferova Oksana Evgenevna (RU),  
Yurakova Alesya Viktorovna (RU),  
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),  
PeresyPKina 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 Evgenevna (RU),  
Gureeva Anastasiya Vladimirovna (RU),  
Vajn Darya Sergeevna (RU),  
Kudryavtsev Konstantin Viktorovich (RU),  
Stupakova Elena Gennadievna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

**(54) METHOD OF CORRECTING THROMBOSIS BY NICORANDIL IN AN ADMA-LIKE MODEL OF PREECLAMPSIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely

to experimental pharmacology, and can be used for correction of thrombosis in ADMA-like model of

preeclampsia. That is ensured by reproducing a model of experimental ADMA-like preeclampsia in Wistar rats. Thrombosis is corrected by oral administration of Nicorandil at dose of 10 mg/kg twice day from 14th to 20th day of pregnancy.

EFFECT: method provides marked thrombosis correction in a simulated pathology manifested by increased time of thrombosis.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

R U 2 7 2 2 1 2 9 1 C 1

R U 2 7 2 2 1 2 9 1 C 1

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

Одним из тяжелых осложнений преэклампсии является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Развивается он в результате нарушений  
5 возникающих в системе гемостаза, а точнее смещение ее в протромбогенную сторону (Vucić N, Frleta M, Petrović D, Ostojić V. Thrombophilia, preeclampsia and other pregnancy complications. Acta Medica Croatica. 2009; 63: 4: 297—305). Поэтому поиск новых способов коррекции тромбообразования при преэклампсии, является актуальной задачей современной медицины.

Одним из вариантов коррекции является способ коррекции тромбообразования у беременных животных с помощью производных ГАМК – соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута (Карамышева В. И. Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза : автореф. дис. канд. мед. наук. Волгоград, 2014).

Недостатком указанного способа является то, что производные ГАМК не оказывают  
15 активирующего влияния на АТФ-зависимые ( $K^+_{АТФ}$ ) каналы. Активация этих каналов оказывает антиишемический эффект и уменьшает ишемические явления в плаценте. Согласно современным представлениям о патогенезе преэклампсии ишемия плаценты – одно из основных ее патогенетических звеньев (Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen—a review. Placenta (2000) 21([Suppl A]):S16–S24).

В связи с выше изложенным, задачей изобретения является создание более  
25 эффективного способа коррекции тромбообразования при АДМА-подобной модели преэклампсии, включающего использование никорандила, являющегося активатором  $K^+_{АФТ}$  каналов (Acute effects of intravenous nicorandil on hemodynamics in patients hospitalized with acute decompensated heart failure / Tanaka K, Kato K, Takano T, Katagiri T, Asanoi H, Nejima J, Nakashima M, Kamijo T, Sakanashi M. // Journal of Cardiology. 2010. 56(3). 291–299. doi.org/10.1016/j.jjcc.2010.06.009). Acute effects of intravenous nicorandil on  
30 hemodynamics in patients hospitalized with acute decompensated heart failure / Tanaka K, Kato K, Takano T, Katagiri T, Asanoi H, Neji].

Задача достигается тем, что на фоне моделирования преэклампсии в эксперименте  
внутрибрюшинным введением беременным самкам крыс линии Wistar в течение 7 суток (с 14 по 20 день беременности) АДМА-подобного блокатора эндотелиальной NO-  
35 синтазы - N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг проводится пероральное введение никорандила дважды в день в дозировке 10 мг/кг с 14 по 20 день беременности. Это приводит к выраженной коррекции тромбообразования при моделируемой патологии.

#### СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Эксперимент выполнен на белых крысах-самках линии Wistar массой 250-300 г.  
40 АДМА-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут в течение семи дней (14-20-е сутки беременности). Введение никорандила осуществляли дважды в день перорально в дозировке 10мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.

Тромбообразование вызывали на 21 день аппликацией 50% раствора хлорида железа  
45 (III), для чего участок выделенной сонной артерии изолировали от окружающих тканей, на него помещали ватный диск, смоченный 50% раствором хлорида железа (0,025 мл). Регистрацию кровотока осуществляли выше места аппликации с помощью датчика

доплерографа (Минимакс – Допплер-К, Санкт-Петербург). Отмечалось время образования тромба от момента аппликации раствора хлорида железа (III) до полного прекращения кровотока в сонной артерии [Kurz, K.D. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chlo-ride/ K.D.Kurz, B.W.Main, G.E.Sandusky // Thromb. Res. – 1990. - V.15. - P. 269 - 280].

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

Моделирование ADMA-подобной преэклампсии приводило к статистически значимому ( $p < 0,05$ ) укорочению времени до прекращения кровотока в сонной артерии после наложения  $FeCl_3$  с  $1189 \pm 18$  сек до  $841 \pm 42$  сек (табл. 1). В группе животных с экспериментальной преэклампсией при введении никорандила время свертывания увеличивалось до  $1034 \pm 26$  сек, что статистически отличимо от группы L-NAME («не леченных» животных).

Влияние никорандила на время образования тромба в сонной артерии при ADMA-подобной преэклампсии приведено в таблице 1.

Таблица 1

Показатель Группа	Время тромбообразования, сек
Интактные беременные	$1189 \pm 18$
L-NAME («не леченные» животные)	$841 \pm 42^y$
L-NAME + Никорандил ( $2 \cdot 10$ мг/кг/сут)	$1034 \pm 26^{*y}$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  - в сравнении с L-NAME; <sup>y</sup> -  $p < 0,05$  – в сравнении с интактными.

Таким образом, выявлена выраженная коррекция тромбообразования пероральным введением никорандила в дозировке 10 мг/кг дважды в день с 14 по 20 сутки беременности, проявляющаяся в увеличении времени тромбообразования по сравнению с группой контроля (L-NAME), в эксперименте.

#### (57) Формула изобретения

Способ коррекции тромбообразования при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий воспроизведение модели экспериментальной преэклампсии у крыс линии Wistar, отличающийся тем, что для коррекции тромбообразования вводят перорально через зонд никорандил в дозировке 10 мг/кг дважды в день с 14 по 20 сутки беременности.