



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: 2020118164, 02.06.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.06.2020

Дата регистрации:
06.11.2020

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 02.06.2020

(45) Опубликовано: 06.11.2020 Бюл. № 31

Адрес для переписки:
308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
Победы, 85, НИУ "БелГУ" ОИС, Цурикова
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 2696196 C1, 31.07.2019. RU
2453000 C1, 10.06.2012. RU 2466462 C1,
10.11.2012. RU 2709833 C1, 23.12.2019.

(54) Способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте 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 нарушений микроциркуляции в плаценте. Способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии включает воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar ежедневным с

14 по 20 сутки беременности внутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, при этом для коррекции моделируемой патологии вводят внутрибрюшинно субстанцию 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат в дозе 260 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности. Изобретение обеспечивает выраженную коррекцию нарушения

микроциркуляции в плаценте. 1 пр., 1 табл.

R U 2 7 3 5 7 6 6 C 1

R U 2 7 3 5 7 6 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(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: **2020118164, 02.06.2020**

(24) Effective date for property rights:
02.06.2020

Registration date:
06.11.2020

Priority:

(22) Date of filing: **02.06.2020**

(45) Date of publication: **06.11.2020 Bull. № 31**

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU" OIS, Tsurikova 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),
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),
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 CORRECTION OF PLACENTAL MICROCIRCULATION DISORDER WITH SUBSTANCE OF 3-HYDROXY-2-ETHYL-6-METHYLPYRIDINIUM NICOTINATE IN 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 placental microcirculation disorders. Method of correction of placental microcirculation disturbance in ADMA-like model of preeclampsia includes reproduction of preeclampsia model in Wistar rats due daily from 14th to 20th day of pregnancy intraperitoneal introduction of L-nitro-

arginine-methyl ether in dose of 25 mg/kg, wherein the simulated pathology is corrected by introducing 3-hydroxy-2-ethyl-6-methylpyridinium nicotinate substance in amount of 260 mg/kg intraperitoneally from 14th to 20th day of pregnancy.

EFFECT: invention provides pronounced correction of placental microcirculation disturbance.

1 cl, 1 ex, 1 tbl

RU 2 735 766 C1

RU 2 735 766 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и может быть использовано для коррекции нарушений микроциркуляции в плаценте.

Наиболее близким к заявленному решению является Способ коррекции нарушений микроциркуляции в плаценте 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 ферменты антиоксидантной системы, такие как супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГП), поэтому результаты коррекции микроциркуляции в плаценте с помощью триметазидина неудовлетворительными.

Соответственно, перспективным направлением является использование веществ, способных вызывать активацию ферментов супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, обеспечивающих защиту 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 соединение ЛХТ-21-16 (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат) (ВНЦ БАВ, г. Старая Купавна). Оно обладает:

Ретинопротективным действием (Peresyphkina, 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 нарушений микроциркуляции в плаценте 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 субстанции 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 производных 3-оксипиридина.

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 измеряли микроциркуляцию в плаценте. Исследование микроциркуляции в плаценте проводили с помощью оборудования компании Biopac systems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд).

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 с помощью t-критерий Стьюдента. Различия считаются достоверными при $p < 0,05$. Расчеты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ.

Блокада NO-синтазы, вызванная 7-дневным введением L-NAME беременным крысам, приводила к нарушению микроциркуляции в плаценте, о чем свидетельствует снижение ее величины с $465,9 \pm 28,79$ ПЕд у интактных беременных животных до $219,8 \pm 7,79$ ПЕд ($p < 0,05$) в группе контроля. Введение ЛХТ-21-16 в дозе 260 мг/кг на фоне ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных крыс приводило к достоверному повышению уровня микроциркуляции в плаценте до $361,2 \pm 9,29$ ПЕд, что выше, чем у животных в группе с введением L-NAME ($p < 0,05$). Действие исследуемого соединения представлено в таблице №1.

Таблица 1

Группа	Беременные <u>интактные</u>	Беременные + L-NAME	Беременные + L- NAME + ЛХТ-21-16 260мг/кг
Показатель			
Микроциркуляция, в <u>перфузионных</u> единицах	$465,9 \pm 28,79^y$	$219,8 \pm 7,79^*$	$361,2 \pm 9,29^y*$

Примечания*- $p < 0,05$ 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 нарушения микроциркуляции в плаценте в условиях воспроизводимой нами ADMA подобной модели преэклампсии у беременных крыс субстанцией 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат (ЛХТ-21-16).

(57) Формула изобретения

Способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar ежедневным с 14 по 20 сутки беременности внутривенным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, отличающийся тем, что для коррекции моделируемой патологии вводят внутривенно субстанцию 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат в дозе 260 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.