



(51) МПК
A61M 5/32 (2006.01)
A61K 38/14 (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 5/32 (2019.05); *A61K 38/14* (2019.05); *G09B 23/28* (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2019118596, 14.06.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 14.06.2019

Дата регистрации:
 21.11.2019

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 14.06.2019

(45) Опубликовано: 21.11.2019 Бюл. № 33

Адрес для переписки:
 308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победы, 85, стр. 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),
 Мурашев Борис Владимирович (RU),
 Прошин Антон Юрьевич (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 2462766 C1, 27.09.2012. ЕА 007967
 В1, 27.02.2007. ЕЛАГИН В.В. и др.
 "Исследование ренопротективных свойств
 производных эритропоэтина на модели
 ишемии-реперфузии почек" // "Кубанский

RU 2 707 060 C1

RU 2 707 060 C1

(54) Способ коррекции эндотелиальной дисфункции асиалированным эритропоэтином при ADMA-подобной модели преэклампсии

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной фармакологии, может быть использовано для коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии. Для этого осуществляют воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar путём ежедневного с 14 по 20 день беременности внутрибрюшинного введения L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг.

Коррекцию моделируемой патологии проводят путём подкожного введения асиалированного эритропоэтина с 10 по 20 сутки беременности в дозе 2,4 мкг/кг 1 раз в день. Способ обеспечивает выраженную коррекцию эндотелиальной дисфункции при моделируемой патологии за счёт выраженного противоишемического и антиоксидантного действия вводимого препарата. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

преэклампсии" // "Смоленский медицинский альманах", N4, 2018, стр.174-175. YANAGAWA T et al. "Asialoerythropoietin exerts stronger angiogenic activity than erythropoietin via its binding affinity to tissue". Cardiovasc Drugs Ther. 2013 Apr;27(2):117-24, реферат, найдено 09.08.2019 из PubMed PMID: 23314760.

R U 2 7 0 7 0 6 0 C 1

R U 2 7 0 7 0 6 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61M 5/32 (2006.01)
A61K 38/14 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61M 5/32 (2019.05); A61K 38/14 (2019.05); G09B 23/28 (2019.05)(21)(22) Application: **2019118596, 14.06.2019**(24) Effective date for property rights:
14.06.2019Registration date:
21.11.2019

Priority:

(22) Date of filing: **14.06.2019**(45) Date of publication: **21.11.2019 Bull. № 33**

Mail address:

308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, str. 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),
Murashev Boris Vladimirovich (RU),
Proshin Anton Yurevich (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 WITH ASIALISED ERYTHROPOIETIN IN AN ADMA-LIKE MODEL OF PREECLAMPSIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely

to experimental pharmacology, can be used for correction of endothelial dysfunction in ADMA-like

model of preeclampsia. That is ensured by reproducing the pre-eclampsia model in Wistar rats by daily intraperitoneal introduction of L-nitro-arginine-methyl ester 25 mg/kg on 14–20th day of pregnancy. Correction of simulated pathology is carried out by subcutaneous administration of asialised erythropoietin from 10 to

20 days of pregnancy in dose of 2.4 mcg/kg once a day.

EFFECT: method provides pronounced correction of endothelial dysfunction in the simulated pathology due to pronounced anti-ischemic and antioxidant action of the administered preparation.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

R U 2 7 0 7 0 6 0 C 1

R U 2 7 0 7 0 6 0 C 1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии.

Наиболее близким к заявленному решению является Способ коррекции эндотелиальной дисфункции рекомбинантным эритропоэтином при ADMA-подобной модели гестоза (RU № 2462766, публ. 27.09.2012), включающий воспроизведение модели гестоза 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 моделируемой патологии вводят подкожно рекомбинантный эритропоэтин в дозе 50 МЕ/кг на 7, 10, 13, 16, 19 сутки беременности.

Недостатком указанного способа является то, что связываясь с гомодимерным рецептором эритропоэтин может активировать эритропоэз, что приводит к нарушению реологических свойств крови и является нежелательным явлением при ишемии (Enhancement of ventricular-subventricular zone-derived neurogenesis and oligodendrogenesis by erythropoietin and its derivatives / N. Kaneko, E. Kako, K. Sawamoto // Front Cell Neurosci. - 2013.; Erythropoietin: recent developments in the treatment of spinal cord injury / S. Carelli, G. Marfia, A. Maria Di Giulio).

Данный факт обуславливает невозможность повышения дозы эритропоэтина при его низкой эффективности. Поэтому результаты коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели патологии у беременных животных с использованием рекомбинантного эритропоэтина неудовлетворительны.

Одним из направлений устранения этого недостатка, является создание производных эритропоэтина с коротким периодом жизни. Для активации цитопротекторных эффектов эритропоэтину достаточно связаться с гетеродимерным рецептором на короткое время (5 минут). Для активации эритропоэза необходимо длительное постоянное нахождение эритропоэтина на гомодимерном рецепторе. (Enhancement of ventricular-subventricular zone-derived neurogenesis and oligodendrogenesis by erythropoietin and its derivatives [Text] / N. Kaneko, E. Kako, K. Sawamoto // Front Cell Neurosci. - 2013; Erythropoietin: recent developments in the treatment of spinal cord injury [Text] / S. Carelli, G. Marfia, A. Maria Di Giulio [et al.] // Neurol Res Int. - 2011; The use of erythropoietin and its derivatives to treat spinal cord injury [Text] / A. Mofidi, A. Bader, S. Pavlica [et al.] // Mini Rev Med Chem. - 2011).

Однако, не смотря на очевидные предпосылки, вопрос об эффективности исследуемого производного в связи с изменением его времени жизни остается неоднозначным. Это связано с тем, что в различных тканях и органах метаболические, регуляторные и другие процессы имеют свои не только временные, но и другие особенности. Плацента представляет собой динамично развивающийся орган со сложным сочетанием процессов органогенеза и апоптоза. Кроме этого изменение пространственной структуры, массы и заряда так же оставляют вопрос о проницаемости его через тканевые барьеры и в частности фетоплацентарный барьер открытым.

В связи с выше изложенным, задачей изобретения является способ коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающей использование асиалированного эритропоэтина, обладающего коротким периодом полувыведения.

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 подкожным введением асиалированного эритропоэтина в дозировке 2,4 мкг/кг 1 раз в день с 10 по 20 сутки беременности.

Техническим результатом является более выраженная коррекция эндотелиальной

дисфункции при моделируемой патологии. Данный эффект связан с выраженным противоишемическим и антиоксидантным действием асиализированного эритропоэтина. 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). Асиализированный эритропоэтин вводится подкожно с 10 по 20 сутки беременности в дозировке 2,4 мкг/кг 1 р/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) (RU № 2301015, публ. 20.06.2007).

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

ПРИМЕР 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 $1,21 \pm 0,08$ у интактной группы беременных животных до $3,10 \pm 0,35$ в группе контроля ($p < 0,05$). Кроме этого, наблюдался значительный подъем систолического и диастолического артериального давления с $123,2 \pm 3,46$ и $87,3 \pm 5,71$ до $194,9 \pm 7,88$ и $149,8 \pm 4,73$ мм рт.ст. соответственно. Подкожное введение асиализированного эритропоэтина 1 р/сутки (2,4 мкг/кг) с 10 по 20 сутки беременности приводило к достоверному снижению КЭД до $1,67 \pm 0,12$, что более чем в два раза меньше, чем в группе животных с введением L-NAME ($p < 0,05$), а так же к коррекции систолического и диастолического артериального давления - $167,3 \pm 3,43$ и $129,4 \pm 4,17$ мм рт.ст. соответственно. Влияние асиализированного эритропоэтина на показатели артериального давления и КЭД приведены в таблице 1.

Таблица 1

Группа \ Показатель	Интактные	Беременные + L-NAME	Беременные + L-NAME + асиализированный эритропоэтин 2,4 мкг/кг
САД, мм рт.ст.	123,2±3,46	194,8±7,88	167,3±3,43
ДАД, мм рт.ст.	76,3±5,71	149,8±4,73	129,4±4,17
КЭД, усл. ед.	1,21±0,08	3,17±0,22	1,67±0,12

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о выраженной коррекции эндотелиальной дисфункции в условиях воспроизводимой нами ADMA подобной модели преэклампсии у беременных крыс асиализированным эритропоэтином.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции эндотелиальной дисфункции асиализированным эритропоэтином 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 моделируемой патологии вводят подкожно
5 асиалированный эритропоэтин в дозе 2,4 мкг/кг 1 раз в день с 10 по 20 сутки
беременности.

10

15

20

25

30

35

40

45