



(51) МПК
A61M 31/00 (2006.01)
A61K 31/495 (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 (2019.05); *A61K 31/495* (2019.05); *G09B 23/28* (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018132791, 14.09.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 14.09.2018

Дата регистрации:
 17.09.2019

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 14.09.2018

(45) Опубликовано: 17.09.2019 Бюл. № 26

Адрес для переписки:
 308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победа, 85, НИУ "БелГУ", Цириковой Н.Д

(72) Автор(ы):

Анциферова Оксана Евгеньевна (RU),
 Юракова Алеся Викторовна (RU),
 Локтева Татьяна Ивановна (RU),
 Покровский Михаил 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),
 Жилинкова Людмила Анатольевна (RU),
 Затолокина Мария Алексеевна (RU),
 Щуровская Кристина Владимировна (RU),
 Гуреев Владимир Владимирович (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.
 "Фармакологическая коррекция L-аргинином
 "ADMA-ENOS-ассоциированных мишеней"
 при экспериментальной преэклампсии" //
 "Кубанский научный медицинский вестник",
 N1 (115), 2010, стр.85-92. RU 2421822 C2,
 20.06.2011. US 2007293552 A1, 20.12.2007.
 "Триметазидин (Trimetazidine)" // помещено
 на сайт в Интернет: (см. прод.)

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

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно
 к экспериментальной фармакологии, и может

быть использовано для коррекции
 эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной

модели преэклампсии. Для этого осуществляют воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar в течение 7 дней ежедневным с 14 по 20 день беременности внутривбрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг. На фоне моделируемой патологии вводят внутривбрюшинно через зонд триметазидин ежедневно однократно в дозе 6 мг/кг с 14 по 20

сутки беременности. Способ обеспечивает эффективную коррекцию моделируемого состояния, достоверное снижение коэффициента эндотелиальной дисфункции, коррекцию систолического и диастолического артериального давления за счёт выраженного противоишемического и антиоксидантного действия триметазида. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1780.htm 15 ноября 2017 года; дата размещения подтверждена по адресу web-архива: https://web.archive.org/web/20171115194126/https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1780.htm.

АРТЮШКОВА Е.В. "Сравнительное исследование эндотелиопротективных и кардиопротективных эффектов мельдония и триметазида при моделировании дефицита оксида азота в эксперименте" - автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н., Курск, 2011. АРТЮШКОВА Е.В. и др. "Эндотелио- и кардиопротективные эффекты мельдония и триметазида при L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции в эксперименте" / "Курский научно-практический вестник "Человек и здоровье", N3, 2010, стр.5-10. BELARDINELLI R et al. "Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect". Eur Heart J. 2007 May; 28(9):1102-8. Epub 2007 Apr 24, реферат, найдено 17.05.2019 из PubMed PMID: 17456483.

R U 2 7 0 0 5 6 3 C 1

R U 2 7 0 0 5 6 3 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61M 31/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61M 31/00 (2019.05); A61K 31/495 (2019.05); G09B 23/28 (2019.05)(21)(22) Application: **2018132791, 14.09.2018**(24) Effective date for property rights:
14.09.2018Registration date:
17.09.2019

Priority:

(22) Date of filing: **14.09.2018**(45) Date of publication: **17.09.2019** Bull. № 26

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Antsiferova Oksana Evgenevna (RU),
Yurakova Alesya Viktorovna (RU),
Lokteva Tatyana Ivanovna (RU),
Pokrovskij Mikhail 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),
Zhilinkova Lyudmila Anatolevna (RU),
Zatolokina Mariya Alekseevna (RU),
Shchurovskaya Kristina Vladimirovna (RU),
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) METHOD OF CORRECTING ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH TRIMETAZIDINE 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 endothelial dysfunction in ADMA-like model of preeclampsia. That is ensured by intraperitoneal introduction of L-nitro-arginine-methyl ester 25 mg/kg in a pre-eclampsia model in Wistar rats for 7 days every day from 14th to 20th day of pregnancy. Against the background of simulated

pathology, intragastric is administered through a probe of trimetazidine daily single dose of 6 mg/kg from 14 to 20 days of pregnancy.

EFFECT: method provides effective correction of simulated state, reliable reduction of endothelial dysfunction coefficient, correction of systolic and diastolic arterial pressure due to pronounced anti-ischemic and antioxidant action of trimetazidine.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

RU 2 700 563 C1

RU 2 700 563 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 эндотелиальной дисфункции у беременных животных с помощью L-аргинина – субстрата для синтеза оксида азота. Согласно описанию экспериментальных исследований в статье: «Фармакологическая коррекция L-аргинином «ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней» при экспериментальной преэклампсии», (Кубанский научный медицинский вестник, №1, 2010 г., стр. 85-92). Неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривентрально в дозе 25 мг/кг/сут, на фоне него производилось введение L-аргинина в дозировке 200 мг/кг внутривентрально однократно. На 8-й день от начала эксперимента (22–24-е сутки беременности) под наркозом проводили сосудистые пробы на эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД).

Основным недостатком способа является то, что L-аргинин является прямым конкурентом ADMA, и повышение его концентрации приводит только к увеличению субстрата для образования NO и активации NO-синтазы за счет конкурентного вытеснения ADMA. Одним из ведущих патофизиологических факторов снижения активности эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS) и развития преэклампсии является плацентарная ишемия [Солоницын А.Н., 2008; Крукиер И.И., 2009; Speer P.D., 2008; Herr F., 2009]. Достичь повышения активности NO-синтазы можно снижением ишемических явлений плаценты и оксидативного стресса за счет ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы [Ferrari R., 1990; Hauet T. et al., 1998]. Поэтому результаты коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели патологии у беременных животных с использованием L-аргинина неудовлетворительны.

Задачей изобретения является создание более эффективного способа коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающей использование триметазида, обладающего метаболическим и антигипоксическим действием.

Задача решается с помощью способа коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar в течение 7 дней ежедневным с 14 по 20 день беременности внутривентральным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, причем, на фоне моделируемой патологии вводят внутривентрально через зонд триметазидин ежедневно однократно в дозе 6 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.

Селективно ингибируя фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу [Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // *Europ. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, N 9. – P. 1102–1108], триметазидин ингибирует окисление жирных кислот и способствует ускорению гликолиза, что и обуславливает противоишемическое и антиоксидантное действие, препятствует повреждающему действию свободных радикалов и гуморальных факторов, способствует снижению оксидативного стресса.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии с использованием лекарственного средства триметазида в эксперименте, обладающего метаболическим и антигипоксическим действием, что приводит к выраженной коррекции эндотелиальной дисфункции при моделируемой патологии. Данный эффект связан с выраженным противоишемическим и антиоксидантным действием триметазида.

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). Триметазидин вводится

5 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)-
10 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).

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

15 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
20 сосудистых проб на эндотелийзависимое расслабление (ацетилхолин) и эндотелийнезависимое (нитропруссид натрия) и увеличение КЭД с $1,21 \pm 0,13$ у интактных беременных животных до $2,89 \pm 0,25$ ($p < 0,05$). 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 $150,8 \pm 8,0$ мм рт. ст. соответственно. Внутривенное введение
25 триметазида (6 мг/кг) с 14 по 20 сутки беременности приводило к достоверному снижению КЭД до $1,57 \pm 0,15$, что практически 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 - $152,5 \pm 1,99$ и $98,1 \pm 5,9$ мм рт. ст. соответственно. Результаты приведены в таблице 1.

30 Таблица 1

35 Показатель	Беременные интактные	Беременные + L-NAME	Беременные + L-NAME + триметазидин (6 мг/кг)
САД, мм рт. ст.	$123,4 \pm 3,54$	$193,6 \pm 6,28$	$152,5 \pm 1,99$
ДАД, мм рт. ст.	$83,8 \pm 5,47$	$150,8 \pm 8,0$	$112,3 \pm 3,90$
40 КЭД, усл. ед.	$1,21 \pm 0,13$	$2,89 \pm 0,25$	$1,57 \pm 0,15$

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

45

(57) Формула изобретения

Способ коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar в течение 7 дней ежедневным с 14 по 20 день беременности внутривенным введением

L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, отличающийся тем, что на фоне моделируемой патологии вводят внутривенно через зонд триметазидин ежедневно однократно в дозе 6 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.

5

10

15

20

25

30

35

40

45