



(51) МПК  
*A61M 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/616* (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 (2020.01); A61K 31/616 (2020.01); A61P 15/00 (2020.02); G09B 23/28 (2020.01)*

(21)(22) Заявка: 2019137544, 21.11.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 21.11.2019

Дата регистрации:  
 18.05.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.11.2019

(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)

(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 2449381 C1, 27.04.2012. YANG S  
 et al. "Ameliorative effects of pre-eclampsia by  
 quercetin supplement to aspirin in a rat model  
 induced by L-NAME". Biomed Pharmacother.  
 2019 Aug; реферат. LI G et al. "The intervention  
 effect of aspirin on a lipopolysaccharide-induced

RU 2 721 290 C1

RU 2 721 290 C1

(54) Способ коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии с использованием ацетилсалициловой кислоты

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к экспериментальной фармакологии. Способ коррекции эндотелиальной дисфункции 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 эндотелиальной дисфункции вводят перорально ацетилсалициловую кислоту в дозе 10 мг/кг однократно в сутки с 14 по 20 сутки беременности. Способ обеспечивает выраженную коррекцию эндотелиальной дисфункции ацетилсалициловой кислотой в условиях воспроизводимой ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных крыс. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

Biol Reprod. 2018 Aug 1;99(2): 422-432. КИСЕЛЕВА Н.И. "Дисфункция эндотелия при гестозе: патогенез, диагностика и лечение"// Охрана материнства и детства", N1(7), 2006, стр.49-56. RU 2364392 C1, 20.08.2009. WO 2009114650 A1, 17.09.2009. JP 2016047841 A, 07.04.2016. ПУН Л.К. и др. "Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке под редакцией З.С. Ходжаевой, У.Л. Яроцкой, И.И. Баранова)" // "Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение", том 7, N4, 2019, стр.32-60. KIM J et al. "Aspirin prevents TNF- $\alpha$ -induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF-kB-dependent miR-155/eNOS pathway: Role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia". Free Radic Biol Med. 2017 Mar;104: 185-198.

RU 2721290 C1

RU 2721290 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61M 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/616* (2006.01)  
*A61P 15/00* (2006.01)  
*G09B 23/28* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61M 31/00 (2020.01); A61K 31/616 (2020.01); A61P 15/00 (2020.02); G09B 23/28 (2020.01)*(21)(22) Application: **2019137544**, 21.11.2019(24) Effective date for property rights:  
21.11.2019Registration date:  
18.05.2020

Priority:

(22) Date of filing: 21.11.2019

(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),  
Peresyphkina 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)

(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 IN AN ADMA-LIKE MODEL OF PREECLAMPSIA USING ACETYLSALICYLIC ACID**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to the field of  
medicine, namely to experimental pharmacology.Method of endothelial dysfunction correction in the  
ADMA-like model of preeclampsia involves  
reproducing a pre-eclampsia model in the Wistar rats

daily from 14th to 20th day of pregnancy by the intraperitoneal introduction of L-nitro-arginine-methyl ether in dose of 25 mg/kg, characterized by the fact that for the purpose of endothelial dysfunction correction, acetylsalicylic acid is administered orally in dose of 10 mg/kg once day from 14th to 20th day of pregnancy.

EFFECT: method provides marked correction of endothelial dysfunction with acetylsalicylic acid in conditions of a reproducible ADMA-like model of preeclampsia in pregnant rats.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

R U 2 7 2 1 2 9 0 C 1

R U 2 7 2 1 2 9 0 C 1

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 L-норвалином при ADMA-подобной модели гестоза (RU № 2449381, публ. 27.04.2012), включающий коррекцию эндотелиальной дисфункции L-норвалином, который на фоне моделирования вводят внутривенно ежедневно в течение 7 суток в дозе 10 мг/кг однократно в сутки.

Недостатком указанного способа является невозможность использования ацетилсалициловой кислоты.

Задачей предлагаемого изобретения является создание более эффективного способа коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающего использование ацетилсалициловой кислоты.

Техническим результатом является более выраженная коррекция эндотелиальной дисфункции ацетилсалициловой кислотой в условиях воспроизводимой ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных крыс.

Задача решается с помощью предлагаемого способа коррекции эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной модели преэклампсии в котором на фоне моделирования преэклампсии в эксперименте внутривенным введением беременным самкам крыс линии Wistar в течение 7 суток (с 14 по 20 сутки беременности) ADMA-подобного блокатора эндотелиальной NO-синтазы - N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг проводится коррекция эндотелиальной дисфункции пероральным введением ацетилсалициловой кислоты в дозировке 10 мг/кг/сутки однократно с 14 по 20 сутки беременности. Это приводит к выраженной коррекции эндотелиальной дисфункции при моделируемой патологии.

#### СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Опыты проводили на белых беременных крысах самках линии Wistar массой 250-300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводили внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (с 14 по 20 день беременности). Ацетилсалициловую кислоту вводили перорально с 14 по 20 сутки беременности в дозировке 10 мг/кг/сутки 1р/день.

На 21 день беременности под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Проводили 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 от 20.06.2007 г. (Бюл. №17)).

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

Оценка статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях производили по двустороннему t-критерию Стьюдента для независимых групп. Различия считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

#### 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  $1,32 \pm 0,08$  у интактной группы

беременных животных до  $3,13 \pm 0,21$  в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

Пероральное однократное введение ацетилсалициловой кислоты (10 мг/кг/сут.) с 14 по 20 сутки беременности приводило к достоверному снижению КЭД до  $1,78 \pm 0,11$ , что статистически достоверно меньше, чем в группе животных с введением L-NAME ( $p < 0,05$ ). Влияние ацетилсалициловой кислоты на коэффициент эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной преэклампсии приведены в таблице 1.

Таблица 1

Группа	Показатель	КЭД, усл. ед.
Интактные		$1,32 \pm 0,08^y$
L-NAME		$3,13 \pm 0,21^*$
L-NAME + ацетилсалициловая кислота 10 мг/кг/сут.		$1,78 \pm 0,11^{*y}$

Примечания: ПЕд. – перфузионные единицы; \*-  $p < 0,05$  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 ацетилсалициловой кислотой в условиях воспроизводимой ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных крыс, подтверждаемой более низким уровнем КЭД: в интактной группе животных КЭД составил  $1,32 \pm 0,08$ , при моделировании преэклампсии -  $3,13 \pm 0,21$ , а L-NAME + ацетилсалициловая кислота  $-1,78 \pm 0,11$ .

#### (57) Формула изобретения

Способ коррекции эндотелиальной дисфункции 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 эндотелиальной дисфункции вводят перорально ацетилсалициловую кислоту в дозе 10 мг/кг однократно в сутки с 14 по 20 сутки беременности.