



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: 2020117991, 01.06.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.06.2020

Дата регистрации:
06.11.2020

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 01.06.2020

(45) Опубликовано: 06.11.2020 Бюл. № 31

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),
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 2672475 C2, 15.11.2018. RU
2639820 C1, 22.12.2017. E.G. STUPAKOVA et al.
Correction of morphofunctional disturbances
arising when modelling Preeclampsia with
resveratrol and nicorandil / Research Results in
Pharmacology, 2018; 4(1), pages 59-71. E.G.
СЮНДЮКОВА и др.
ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ
ПРЕЭКЛАМПСИИ / Медицинский (см.
прод.)

(54) Способ коррекции морфологических изменений 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 морфологических нарушений в плаценте. Способ коррекции морфологических изменений в плаценте при АДМА-подобной модели преэклампсии включает воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar ежедневным с 14 по 20 сутки беременности внутривнутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в

дозе 25 мг/кг, при этом для коррекции морфологических изменений в плаценте вводят внутривнутрибрюшинно 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат в дозе 260 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности. Изобретение обеспечивает выраженную коррекцию морфологических изменений в плаценте в условиях воспроизводимой АДМА-подобной модели преэклампсии. 1 пр., 1 табл.

(56) (продолжение):

вестник Башкортостана, 2014, т. 9, N 5, стр. 104-107 (Ссылка размещена на сайт в Интернет 24.03.2020 <https://cyberleninka.ru/article/n/gistomorfologicheskie-osobennosti-platsenty-pri-preeklampsii>; дата размещения подтверждена по адресу Web-архива https://web.archive.org/web/*/https://cyberleninka.ru/article/n/gistomorfologicheskie-osobennosti-platsenty-pri-preeklampsii).

R U 2 7 3 5 7 6 5 C 1

R U 2 7 3 5 7 6 5 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: **2020117991, 01.06.2020**

(24) Effective date for property rights:
01.06.2020

Registration date:
06.11.2020

Priority:

(22) Date of filing: **01.06.2020**

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

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),
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 OF CORRECTING MORPHOLOGICAL CHANGES IN PLACENTA 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 morphological disorders. A method of correcting morphological changes in the placenta in an ADMA-like model of preeclampsia involves reproducing a preeclampsia model in Wistar rats daily from 14th to 20th day of pregnancy by intraperitoneal introduction of L-nitro-arginine-methyl

ether in dose of 25 mg/kg, wherein to correct the morphological changes in the placenta, intraperitoneal 3-hydroxy-2-ethyl-6-methylpyridinium nicotinate is administered in dosage 260 mg/kg from 14 to 20 days of pregnancy.

EFFECT: invention provides pronounced correction of placental morphological changes in conditions of reproduced ADMA-like model of preeclampsia.

1 cl, 1 ex, 1 tbl

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

Наиболее близким к заявленному решению является способ коррекции морфологических изменений в плаценте с помощью резвератрола (Stupakova EG, Lazareva GA, Gureev VV (2018) Correction of morphofunctional disturbances arising when modelling Preeclampsia with resveratrol and nicorandil. Research Results in Pharmacology 4(1): 59–71):
 5 Способ коррекции морфологических изменений в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar в течение 7 дней ежедневным с 14 по 21 день беременности внутрибрюшинным введением
 10 L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, и на фоне моделируемой патологии введение внутривенно резвератрола ежедневно однократно в дозе 2 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.

Недостатком указанного способа является то, что механизм действия резвератрола направлен лишь на активацию K^+_{ATP} каналов и повышение активности eNOS,
 15 стимулируя тем самым повышенную выработку NO, и не оказывает стимулирующего влияния на более значимые ферменты антиоксидантной системы, такие как супероксиддисмутаза (СОД) и глутатионпероксидаза (ГП), следовательно, способ коррекции морфологических изменений в плаценте при ADMA-подобной преэклампсии
 20 неудовлетворительны.

Соответственно, перспективным направлением является использование веществ, способных вызывать гиперэкспрессию ферментов супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза, обеспечивающих защиту от повреждающего 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.].
 25

Одним из таких веществ является производное группы 3-оксипиридина субстанция, а именно 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат под лабораторным шифром ЛХТ-21-16 (ВНЦ БАВ, г. Старая Купавна). Оно обладает:

30 Ретинопротективным действием (Peresyukina, 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).
 35

Задачей изобретения является создание способа коррекции морфологических изменений в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающей
 40 использование соединения 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 морфологических
 45 изменений в плаценте внутрибрюшинным введением 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат (ЛХТ-21-16) в дозировке 260 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности. Это способствует снижению морфологических изменений в плаценте. Данный эффект связан с выраженным антиоксидантным действием исследуемого

соединения.

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 внутривентриально в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (с 14 по 20 день беременности). Соединение ЛХТ-21-16 вводится внутривентриально за 30 минут до введения L-NAME также в течение 7 дней (с 14 по 20 день беременности) в дозировке 260мг/кг.

Для подтверждения морфологических изменений проводилось гистологическое исследование плаценты. Материал фиксирован в 10% формалине с последующей заливкой в парафин. Гистологические срезы плаценты производили в строго вертикальном направлении через середину плацентарного диска с захватом всех слоев плаценты и стенки рога матки. Изучение микропрепаратов, фотопротоколирование и морфометрию проводили на микроскопе Leica DM4000B с системой видеорегистрации и обработки изображений. При всех морфологических исследованиях использовали окраску гематоксилином и эозином.

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 параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. 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 разительным морфологическим изменениям в плаценте у группы экспериментальных животных. Происходило значительное увеличение ширины децидуальной пластинки до $0,545 \pm 0,008$ мкм (в группе контроля данный показатель составил $0,344 \pm 0,006$ мкм). Ширина плодной части плаценты также претерпевала значимые изменения, чему свидетельствует ее истончение до $0,640 \pm 0,0079$ мкм, что значимо отличается от данного параметра в группе интактных животных - $0,961 \pm 0,0116$ мкм. Кроме этого наблюдалось снижение плотности клеточного пула как материнской так плодной части плаценты и уменьшение диаметра ворсин (табл.1). В группе животных с применением соединения ЛХТ-21-16 ширина децидуальной пластинки составила $0,410 \pm 0,008$ мкм, что статистически достоверно отличается от группы с моделированием преэклампсии. Данное соединение также оказывает положительное влияние на толщину плодной части плаценты - $0,806 \pm 0,0080$. Влияние исследуемого соединения на плотность клеток материнской и плодной части плаценты, а также на ширину ворсин представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние ЛХТ-21-16 на морфологические показатели при АДМА-подобной преэклампсии

45

Группа	Ширина децидуальной пластинки, мкм	Ширина плодной части плаценты, мкм	Плотность децидуальных клеток, /0,008 мм ²	Плотность клеток в плодной части плаценты, /0,008 мм ²	Диаметр ворсинок, x10 ⁻³ мкм
<u>Интактные</u>	0,344±0,006 ^y	0,961±0,0116 ^y	116,2±2,13 ^y	236,4±2,93 ^y	32,88±0,40 ^y
L-NAME	0,545±0,008*	0,640±0,0079*	23,2±0,33*	80,2±2,53*	16,83±0,26*
ЛХТ-21-16 (260 мг/кг)	0,410±0,008* ^y	0,806±0,0080* ^y	83,6±0,85* ^y	158,9±1,65* ^y	29,84±0,16* ^y

Таблица 1. 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 морфологических изменений в плаценте в условиях воспроизводимой ADMA подобной модели преэклампсии у беременных крыс субстанцией 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат ЛХТ-21-16.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции морфологических изменений в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий 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, отличающийся тем, что для коррекции морфологических изменений в плаценте вводят внутрибрюшинно 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния никотинат в дозе 260 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.