



(51) МПК  
*A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/05* (2006.01)  
*A61K 38/12* (2006.01)  
*A61P 7/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 31/00 (2020.01); A61K 31/05 (2020.01); A61K 38/12 (2020.01); A61P 7/02 (2020.01)*

(21)(22) Заявка: 2019136338, 12.11.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 12.11.2019

Дата регистрации:  
 28.05.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.11.2019

(45) Опубликовано: 28.05.2020 Бюл. № 16

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),  
 Похомов 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),  
 Ступакова Елена Геннадиевна (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 2570162 C1, 10.12.2015.

Покровский М.В. и др. Фармакологическая  
 коррекция L-аргинином "ADMA-ENOS-  
 ассоциированных мишеней" при  
 экспериментальной преэклампсии. Кубанский

RU 2 7 2 2 2 7 3 C 1

RU 2 7 2 2 2 7 3 C 1

(54) Способ коррекции тромбообразования ресвератролом при ADMA-подобной модели преэклампсии

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к способу коррекции тромбообразования при ADMA-подобной модели преэклампсии, который включает воспроизведение ADMA-подобной 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 тромбообразования вводят перорально ресвератрол в дозировке 2 мг/кг/сут с 14 по 20 сутки беременности. Изобретение обеспечивает создание эффективного способа коррекции тромбообразования при ADMA-подобной модели преэклампсии. 1 табл.

(56) (продолжение):

миокарда. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, 2015 г., N 4, стр.30-34.

RU  
2722273  
C1

RU  
2722273  
C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/05* (2006.01)  
*A61K 38/12* (2006.01)  
*A61P 7/02* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 31/00 (2020.01); A61K 31/05 (2020.01); A61K 38/12 (2020.01); A61P 7/02 (2020.01)*(21)(22) Application: **2019136338, 12.11.2019**(24) Effective date for property rights:  
**12.11.2019**Registration date:  
**28.05.2020**

Priority:

(22) Date of filing: **12.11.2019**(45) Date of publication: **28.05.2020 Bull. № 16**

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),  
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),  
Pokhomov 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),  
Stupakova Elena Gennadievna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

**(54) METHOD OF CORRECTING THROMBOSIS WITH RESVERATROL IN AN ADMA-LIKE MODEL OF PREECLAMPSIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine,

specifically to a method for correcting thrombosis in an ADMA-like model of preeclampsia, which involves

reproducing an ADMA-like model of preeclampsia in Wistar rats daily from 14 to 20 of day of pregnancy by intraperitoneal introduction of L-nitro-arginine-methyl ester 25 mg/kg, characterized by that for correcting thrombosis orally administering resveratrol in dose of

2 mg/kg/day from 14 to 20 days of pregnancy.

EFFECT: invention provides an effective method of correcting thrombosis in an ADMA-like model of preeclampsia.

1 cl, 1 tbl

R U  
2 7 2 2 2 7 3  
C 1

R U  
2 7 2 2 2 7 3  
C 1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и может быть использовано для коррекции гемостаза у беременных.

Одним из тяжелых осложнений преэклампсии является синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Развивается он в результате нарушений  
5 возникающих в системе гемостаза, а точнее смещение ее в протромбогенную сторону [Vucić N, Frleta M, Petrović D, Ostojić V. Thrombophilia, preeclampsia and other pregnancy complications. Acta Medica Croatica. 2009; 63: 4: 297—305]. Поэтому поиск новых способов коррекции нарушений тромбообразования при преэклампсии, является актуальной задачей современной медицины.

Одним из вариантов коррекции является способ коррекции тромбообразования у беременных животных с помощью производных ГАМК – соединений РГПУ-151, РГПУ-152 и фенибута [Карамышева В. И. Влияние производных ГАМК на кровоснабжение маточно-плацентарного комплекса в условиях нормы и экспериментального гестоза: автореф. дис. канд. мед. наук. Волгоград, 2014].

Недостатком указанного способа является то, что производные ГАМК не оказывают активирующего влияния на АТФ-зависимые ( $K^+_{АТФ}$ ) каналы. Активация этих каналов оказывает антиишемический эффект и уменьшает ишемические явления в плаценте. Согласно современным представлениям о патогенезе преэклампсии ишемия плаценты – одно из основных ее патогенетических звеньев [Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen—a review. Placenta (2000) 21([Suppl A]):S16–S24].

В связи с выше изложенным, задачей изобретения является создание эффективного способа коррекции тромбообразования при ADMA-подобной модели преэклампсии,  
25 включающей использование резвератрола, являющегося активатором  $K^+_{АТФ}$  каналов [Novaković R, Radunović N, Marković-Lipkovski J, Ćirović S, Beleslin-Čokić B, Ilić B, Ivković B, Heinle H, Živanović V, Gojković-Bukarica LJ (2015) Effects of the polyphenol resveratrol on contractility of human term pregnant myometrium. Mol Hum Reprod 21(6): 545–551. doi.org/10.1093/molehr/gav011].

Задача достигается тем, что на фоне моделирования преэклампсии в эксперименте  
30 внутрибрюшинным введением беременным самкам крыс линии Wistar в течение 7 суток (с 14 по 20 день беременности) ADMA-подобного блокатора эндотелиальной NO-синтазы - N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг проводится пероральное введение резвератрола в дозировке 2 мг/кг/сут с 14 по 20 день беременности.  
35 Это приводит к выраженной коррекции тромбообразования при моделируемой патологии.

#### СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Эксперимент выполнен на белых крысах-самках линии Wistar массой 250-300 г. ADMA-подобный агент – неселективный блокатор NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут в течение  
40 семи дней (14-20-е сутки беременности). Введение резвератрола осуществляли перорально через зонд в дозировке 2 мг/кг 1р/сутки с 14 по 20 сутки беременности.

Тромбообразование вызывали на 21 день аппликацией 50% раствора хлорида железа (III), для чего участок выделенной сонной артерии изолировали от окружающих тканей,  
45 на него помещали ватный диск, смоченный 50% раствором хлорида железа (0,025 мл). Регистрацию кровотока осуществляли выше места аппликации с помощью датчика доплерографа (Минимакс – Допплер-К, Санкт-Петербург). Отмечалось время образования тромба от момента аппликации раствора хлорида железа (III) до полного

прекращения кровотока в сонной артерии [Kurz, K.D. Rat model of arterial thrombosis induced by ferric chlo-ride/ K.D.Kurz, B.W.Main, G.E.Sandusky // Thromb. Res. – 1990. - V.15. - P. 269 - 280].

5 Результаты подвергаются статистической обработке путем расчета среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего ( $\pm m$ ). Оценка статистической значимости различий при межгрупповых сравнениях производится по двустороннему t-критерию Стьюдента для независимых групп. Различия считаются статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

#### ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ.

10 Моделирование ADMA-подобной преэклампсии приводило к статистически значимому ( $p < 0,05$ ) укорочению времени до прекращения кровотока в сонной артерии после наложения FeCl<sub>3</sub> с  $1189 \pm 18$  сек до  $841 \pm 42$  сек (таблица 1). В группе животных с экспериментальной преэклампсией при введении резвератрола время свертывания увеличивалось до  $1135 \pm 33$ сек, что статистически отличимо от группы L-NAME  
15 («нелеченных» животных).

Влияние резвератрола на время образования тромба в сонной артерии при ADMA-подобной преэклампсии приведено в таблице 1.

Таблица 1

20

25

30

35

статистически отличимо от группы L-NAME («нелеченных» животных).  
Влияние резвератрола на время образования тромба в сонной артерии при ADMA-подобной преэклампсии приведено в таблице 1.

Таблица 1

Показатель	Время тромбообразования, сек
Группа	
Интактные беременные	$1189 \pm 18^*$
L-NAME («нелеченные» животные)	$841 \pm 42^y$
L-NAME + резвератрол (2 мг/сут)	$1135 \pm 33^*$

Примечание: \* -  $p < 0,05$  - в сравнении с L-NAME;  $y$  -  $p < 0,05$  - в сравнении с интактными.

Примечание: \* -  $p < 0,05$  - в сравнении с L-NAME;  $y$  -  $p < 0,05$  – в сравнении с интактными.

40 Таким образом, выявлена выраженная коррекция тромбообразования пероральным введением резвератрола в дозировке 2 мг/кг/сут с 14 по 20 сутки беременности проявляющаяся в увеличении времени тромбообразования по сравнению с группой контроля.

#### (57) Формула изобретения

45 Способ коррекции тромбообразования при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий воспроизведение ADMA-подобной 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 тромбообразования вводят перорально резвератрол в дозировке 2 мг/кг/сут с 14 по 20 сутки беременности.