



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010114454/15, 12.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.04.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.04.2010

(45) Опубликовано: 10.08.2011 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2306953 C1, 27.09.2007. Homocysteine
and essential hypertension, Rodrigo R., J. Clin.
Pharmacol., 2003, 43(12): 1299-306, abstract. RU
2195273 C2, 27.12.2002. RU 2006129299 A,
20.02.2008.

Адрес для переписки:

305041, г.Курск, ул. К. Маркса, 3, КГМУ,
патентный отдел, З.Н. Куприяновой

(72) Автор(ы):

Покровский Михаил Владимирович (RU),
Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
Белоус Александр Сергеевич (RU),
Артюшкова Елена Борисовна (RU),
Маяков Александр Игоревич (RU),
Белоус Виктор Сергеевич (RU),
Гудырев Олег Сергеевич (RU),
Корокин Михаил Викторович (RU),
Черноморцева Елена Станиславовна (RU),
Гладченко Михаил Петрович (RU),
Гуреев Владимир Владимирович (RU),
Клявс Юрий Петрович (RU),
Колобаева Евгения Викторовна (RU),
Колесник Инга Михайловна (RU),
Якушев Владимир Иванович (RU),
Долженкова Татьяна Владимировна (RU),
Корокина Лилия Викторовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования "Курский государственный
медицинский университет Федерального
агентства по здравоохранению и
социальному развитию" (RU)

**(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СМЕСЬЮ РАСТВОРОВ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ
РАЗВЕДЕНИЙ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ КРОЛИЧЬИХ АНТИТЕЛ К ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
СИНТАЗЕ ОКСИДА АЗОТА ЧЕЛОВЕКА - C12, C30, C200**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной кардиофармакологии, и может быть использовано для коррекции гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции смесью растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота человека - C12, C30, C200. Способ коррекции гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции заключается в

следующем: в эксперименте крысам самцам линии Wistar в течение 7 дней на фоне внутрижелудочного введения метионина в дозе 3 г/кг ежедневно 1 раз в сутки вводят добавлением в поилки к питью смесь растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота человека - C12, C30, C200. Способ позволяет снизить коэффициент эндотелиальной дисфункции. 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 425 672** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 35/12 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2010114454/15, 12.04.2010

(24) Effective date for property rights:
12.04.2010

Priority:

(22) Date of filing: 12.04.2010

(45) Date of publication: 10.08.2011 Bull. 22

Mail address:

305041, g.Kursk, ul. K. Marksa, 3, KGMU,
patentnyj otdel, Z.N. Kuprijanovoj

(72) Inventor(s):

Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Pokrovskaja Tat'jana Grigor'evna (RU),
Belous Aleksandr Sergeevich (RU),
Artjushkova Elena Borisovna (RU),
Majakov Aleksandr Igorevich (RU),
Belous Viktor Sergeevich (RU),
Gudyrev Oleg Sergeevich (RU),
Korokin Mikhail Viktorovich (RU),
Chernomortseva Elena Stanislavovna (RU),
Gladchenko Mikhail Petrovich (RU),
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Kljavs Jurij Petrovich (RU),
Kolobaeva Evgenija Viktorovna (RU),
Kolesnik Inga Mikhajlovna (RU),
Jakushev Vladimir Ivanovich (RU),
Dolzhenkova Tat'jana Vladimirovna (RU),
Korokina Liliya Viktorovna (RU)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovaniya "Kurskij
gosudarstvennyj meditsinskij universitet
Federal'nogo agentstva po zdravookhraneniu i
sotsial'nomu razvitiju" (RU)

(54) **METHOD OF CORRECTING HYPERHOMOCYSTEIN-INDUCED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION BY MIXTURE OF SOLUTIONS OF HOMEOPATHIC DILUTIONS OF POLYCLONAL RABBIT ANTIBODIES TO HUMAN ENDOTHELIAL NITROGEN OXIDE SYNTHASE- C12, C30, C200**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to experimental cardiopharmacology and can be used for correction of hyperhomocystein-induced endothelial dysfunction by mixture of solutions of homeopathic dilutions of polyclonal rabbit antibodies to human endothelial nitrogen oxide synthase - C12, C30, C200. Method of correction of hyperhomocystein-induced endothelial dysfunction lies in the following: in experiment male rats of

line Wistar for 7 days, at the background of intragastric introduction of methionine in dose 3 g/kg, daily, 1 time per day by addition into drinking bowls to drink introduced is mixture of solutions of homeopathic dilutions of polyclonal rabbit antibodies to human endothelial nitrogen oxide synthase - C12, C30, C200.

EFFECT: method makes it possible to reduce coefficient of endothelial dysfunction.

1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной кардиофармакологии.

Наиболее близким к заявленному решению является способ коррекции гипергомоцистеинемии витамином B12 и B6 с фолиевой кислотой (Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G, «Homocysteine and essential hypertension», J Clin Pharmacol. 2003 Dec; 43(12): 1299-306).

Основным недостатком способа является то, что коррекция гипергомоцистеинемии связана с усилением метаболического пути превращения гомоцистеина ферментом цистотионин- γ -синтетаза и метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) в присутствии кофакторов - витаминов B6 и B12 и как субстрата - фолиевой кислоты. Как известно, эндотелиальная дисфункция при гипергомоцистеинемии также связана с нарушениями метаболического пути L-аргинин-NO вследствие накопления под влиянием гипергомоцистеинемии эндогенного блокатора эндотелиальной NO синтазы (eNOS) - асимметричного диметиларгинина. Таким образом, гипергомоцистеинемия является пусковым фактором развития эндотелиальной дисфункции, а коррекция гипергомоцистеинемии не достаточна для нормализации функции клеток эндотелия. Поэтому результаты коррекции эндотелиальной дисфункции при повреждении в системе L-аргинин-eNO, которая связана в основном с недостаточностью эндотелиальной NO-синтазы, с помощью витамина B12 и B6 с фолиевой кислотой неудовлетворительны.

В то время как основным механизмом действия смеси растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота - C12, C30, C200 является увеличение количества eNOS, тем самым влияя на основное звено патогенеза развития эндотелиальной дисфункции, оно приводит к повышению содержания оксида азота в магистральном сосудистом русле и коррекции эндотелиальной дисфункции.

Задачей изобретения является способ коррекции гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции, включающий использование смеси растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота - C12, C30, C200, приводящий к повышению количества eNOS.

Поставленная задача достигается тем, что на фоне моделирования эндотелиальной дисфункции в эксперименте с помощью внутрижелудочного введения самцам крыс линии Wistar метионина в дозе 3 г/кг один раз в сутки в течение 7 дней производится ее коррекция ежедневным введением смеси растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота человека - C12, C30, C200, добавлением в поилки в количествах, принятых в гомеопатии, со свободным доступом к питью, замена воды в поилках производилась 1 раз в сутки с количественным учетом выпитой жидкости (20 ± 3 мл в среднем на одно животное).

Способ осуществляется следующим образом.

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой ISO-220 г. Для моделирования гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции готовили раствор для внутрижелудочного введения метионина *ex tempore* с помощью солюбилизатора ТВИН-80 и 1% крахмального раствора, раствор с метионином (ООО «Полисинтез», г.Белгород) вводили ежедневно, 1 раз в сутки, внутрижелудочно, в дозе 3 г/кг в течение 7 дней. В контрольной группе вводился 10% раствор ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг ежедневно, 1 раз в сутки, в течение 7 дней, внутрижелудочно.

На 8 день от начала эксперимента под наркозом (этаминал натрия 50 мг/кг) вводят

катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляют в правую бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряют непрерывно посредством датчика TSD104A и аппаратно-программного комплекса MP100 производства Biopac System, Inc., США.

Функциональные пробы: эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВ) - внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг, эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВ) - внутривенное введение нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг.

Степень развития эндотелиальной дисфункции оценивается с помощью коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД), являющегося отношением площади треугольника над трендом реакции восстановления АД в ответ на введение НП к площади треугольника над трендом реакции восстановления АД в ответ на введение АХ.

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

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Обнаружено, что ежедневное введение метионина по обозначенным схемам не вызывает достоверных изменений артериального давления (см. табл.).

Обработка полученных экспериментальных данных при проведении функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у экспериментальных животных позволила установить, что внутрижелудочное введение 10% раствора ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг не вызывает повышения коэффициента эндотелиальной дисфункции. Внутрижелудочное введение метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней вызывает повышение коэффициента эндотелиальной дисфункции до $3,3 \pm 0,3$ (см. таблицу).

В группе животных, где на фоне введения метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней вводилась смесь растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота человека - С12, С30, С200, КЭД составил $1,4 \pm 0,1$, что достоверно ниже, чем в группе с моделированием патологии.

Таким образом, полученные результаты позволяют констатировать коррекцию гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции на фоне введения метионина в дозе 3 г/кг в течение 7 дней смесью растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота человека - С12, С30, С200, снижая КЭД до уровня, наблюдаемого у интактных животных.

Динамика показателей АД и коэффициента эндотелиальной дисфункции при моделировании гомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции и ее коррекции смесью растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота - C12, C30, C200

Группы животных	Функциональная проба	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	S сосудистой реакции при проведении ЭЗВД с АХ и ЭНВД с НП, усл.ед.	КЭД, усл.ед.
10% ТВИН-80 1 мл/кг Контроль	Исходные	129,2±4,3	82,4±5,9		0,9±0,2
	АХ	74,1±2,9	39,4±3,1	1124,2±63,7	
	НП	67,2±5,1	42,9±5,4	1011,8±94,6	
Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней	Исходные	118,9±10,1	76,6±7,2		3,3±0,3*
	АХ	80,1±2,9	41,4±2,3	854,6±61,4*	
	НП	72,3±6,7	45,9±4,3	2820,2±210,4*	
Метионин 3 г/кг 1 раз/сутки в течение 7 дней + смесь растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной NOS человека - C12, C30, C200	Исходные	160,8±5,1**	111,5±4,5**		1,4±0,1**
	АХ	119,8±5,8**	48,2±1,3**	2348,5±200,6**	
	НП	128,7±7,2**	55,9±3,7**	3211,1±270,6*	

Примечание: * - $p < 0,05$ - в сравнении с группой животных, получавших 10% ТВИН-80, ** - $p < 0,05$ - в сравнении с группой животных, получавших метионин в дозе 3 г/кг в течение 7 дней. САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, S - площадь над кривой восстановления артериального давления при проведении фармакологических проб, КЭД - коэффициент эндотелиальной дисфункции.

Формула изобретения

Способ коррекции гипергомоцистеин-индуцированной эндотелиальной дисфункции, отличающийся тем, что в эксперименте крысам самцам линии Wistar в течение 7 дней, на фоне внутрижелудочного введения метионина в дозе 3 г/кг, ежедневно, 1 раз в сутки вводят добавлением в поилки к питью смесь растворов гомеопатических разведений поликлональных кроличьих антител к эндотелиальной синтазе оксида азота человека - C12, C30, C200.