



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015140583, 23.09.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.09.2015Дата регистрации:
16.01.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.09.2015

(45) Опубликовано: 16.01.2017 Бюл. № 2

Адрес для переписки:

308015, обл. Белгородская, г. Белгород, ул.
Победы, 85, ОИС НИУ "БелГУ", Цурикова Н.Д.

(72) Автор(ы):

Гуреев Владимир Владимирович (RU),
Должиков Александр Анатольевич (RU),
Покровский Михаил Владимирович (RU),
Анцеферова Оксана Евгеньевна (RU),
Локтева Татьяна Ивановна (RU),
Корокин Михаил Викторович (RU),
Пахомов Сергей Петрович (RU),
Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
Лазарева Галина Анатольевна (RU),
Гудырев Олег Сергеевич (RU),
Якушев Владимир Иванович (RU),
Жилинкова Людмила Анатольевна (RU),
Корокина Лилия Викторовна (RU),
Анцеферов Олег Владимирович (RU),
Ступакова Елена Геннадьевна (RU),
Шабельникова Анна Сергеевна (RU),
Колесник Инга Михайловна (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: JING LI et al. A model of
preeclampsia in rats: the reduced uterine
perfusion pressure (RUPP) model. Am J Physiol
Heart Circ Physiol. 2012 Jul 1; 303(1): H1-H8;.
RU 2462766 C1, 27.09.2012. RU 2507594 C2,
20.02.2014. МАГОМЕДОВА Ш.М. и др.
Варианты экспериментального
моделирования плацентарной
недостаточности и преэклампсии. Известия
Дагестанского (см. прод.)

(54) СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, акушерству и гинекологии, и касается моделирования преэклампсии. Для этого лабораторным крысам на 14 сутки беременности

накладывают серебряные клипсы с просветом 0,1 мм на сосуды, кровоснабжающие матку. При этом одну клипсу накладывают только на правую яичниковую артерию, а вторую только на правую подвздошную артерию. Способ обеспечивает

создание условий нарушения кровотока в плаценте левого рога матки за счет гуморальных

факторов ишемического генеза, выделяемых плацентой правого рога матки. 1 пр., 3 ил.

(56) (продолжение):

государственного педагогического университета. Естественные и точные науки, 2012, N1

<http://cyberleninka.ru/article/n/varianty-eksperimentalnogo-modelirovaniya-platsentarnoy-nedostatochnosti-i-preeklampsii>

МУРАШКО А. В. Лабораторные модели плацентарной недостаточности и преэклампсии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013, Т. 12, N 4, С. 38-41. INTAPAD S et al. Reduced

uterine perfusion pressure induces hypertension in the pregnant mouse. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014 Dec 1;307(11):R1353-7.

R U 2 6 0 8 1 6 1 C 1

R U 2 6 0 8 1 6 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2015140583, 23.09.2015

(24) Effective date for property rights:
23.09.2015Registration date:
16.01.2017

Priority:

(22) Date of filing: 23.09.2015

(45) Date of publication: 16.01.2017 Bull. № 2

Mail address:

308015, obl. Belgorodskaya, g. Belgorod, ul. Pobedy,
85, OIS NIU "BelGU", Tsurikova N.D.

(72) Inventor(s):

Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Dolzhikov Aleksandr Anatolevich (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Antseferova Oksana Evgenevna (RU),
Lokteva Tatyana Ivanovna (RU),
Korokin Mikhail Viktorovich (RU),
Pakhomov Sergej Petrovich (RU),
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),
Lazareva Galina Anatolevna (RU),
Gudyrev Oleg Sergeevich (RU),
Yakushev Vladimir Ivanovich (RU),
Zhilinkova Lyudmilp Anatolevna (RU),
Korokina Liliya Viktorovna (RU),
Antseferov Oleg Vladimirovich (RU),
Stupakova Elena Gennadevna (RU),
Shabelnikova Anna Sergeevna (RU),
Kolesnik Inga Mikhajlovna (RU)

(73) Proprietor(s):

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

(54) **METHOD OF PREECLAMPSIA SIMULATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to experimental pharmacology, obstetrics and gynecology, and concerns preeclampsia simulation. For this purpose silver clips are applied to laboratory rats at 14 day of pregnancy with gap of 0.1 mm on vessels supplying uterus. Wherein one clip is applied only to

right ovarian artery and second one is applied only to right iliac artery.

EFFECT: method provides creation of conditions of blood flow distortion in left uterine horn placenta by humoral factors of ischemic genesis, extracted by right uterine horn placenta.

1 cl, 1 ex, 3 dwg

RU 2 608 161 C1

RU 2 608 161 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, акушерству и гинекологии.

Наиболее близким к заявленному решению является способ моделирования преэклампсии, согласно описанию: A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model /Jing Li, Babbette LaMarca and Jane F. Reckelhoff //Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 Jul 1; 303(1): H1–H8. Published online 2012 Apr 20. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2012.

Он заключается в том, что моделирование преэклампсии происходит у крыс на 14 сутки беременности путем наложения серебряных клипс на обе яичниковые артерии (0,1 мм) и бифуркацию аорты (0,203 мм) (фиг. 1).

Основными недостатками данной модели являются:

1. Нарушение кровотока возникает в магистральных сосудах, кровоснабжающих матку. В связи с этим нарушение кровоснабжения возникает не только в плаценте, но во всех слоях матки, чего нет у беременных женщин.
2. На данной модели не представляется возможным исследовать влияние гуморальных факторов, выделяемых ишемизированной плацентой, на интактную плаценту.

Задачей изобретения является способ моделирования преэклампсии, при котором нарушение кровообращения в плаценте левого рога матки возникает из-за гуморальных факторов ишемического генеза, выделяемых плацентой правого рога матки при наложении клипс на магистральные сосуды, участвующие в его кровоснабжении (правые яичниковая и подвздошная артерии).

Задача достигается тем, что в способе моделирования преэклампсии лабораторным крысам на 14 сутки беременности накладывают клипсы с просветом 0,1 мм на сосуды, кровоснабжающие матку, причем одну клипсу накладывают только на правую яичниковую артерию, а вторую только на правую подвздошную артерию с просветом 0,1 мм.

Техническим результатом изобретения является нарушение кровотока в плаценте левого рога матки за счет гуморальных факторов ишемического генеза, выделяемых плацентой правого рога матки, что позволяет исследовать не только роль гуморальных факторов в нарушении кровообращения в плаценте, но и возможности коррекции возникающих морфофункциональных нарушений.

Суть изобретения поясняется рисунками.

На фиг. 1 изображено моделирование преэклампсии с нарушением кровоснабжения в обоих рогах матки.

На фиг. 2 изображено моделирование преэклампсии с нарушением кровоснабжения правого рога матки.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Опыты проводят на белых беременных крысах самках линии Wistar массой 250-300 г, сроком беременности 14 дней. Под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) проводят лапаротомию на уровне средней и нижней трети передней брюшной стенки. Наложение серебряных клипс с просветом 0,1 мм производят на правые яичниковую и подвздошную артерии (фиг. 2). После чего производят послойное ушивание раны.

На 8 день от начала эксперимента (21 день беременности) под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводят катетер в правую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД).

Исследование микроциркуляции в плаценте проводили с помощью оборудования компании Viopac systems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDf100C и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ

производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

Исследование плодов проводят согласно: Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов А.Н. 2012) с определением веса, роста (длины).

Пример конкретного выполнения

Наложение серебрянных клипс выше бифуркации аорты и на 2 яичниковые артерии приводило к подъему артериального давления с $134,5 \pm 2,3$ и $92,0 \pm 2,1$ (у интактных) до $155,4 \pm 3,6$ и $109,3 \pm 5,6$ мм рт.ст. (табл.1). Кроме этого происходило снижение микроциркуляции в плаценте обоих рогов матки до $229,7 \pm 9,86$ при $446,3 \pm 27,5$ ПЕд у интактных беременных самок. Наложение клипс на правую подвздошную артерию и правую яичниковую артерию не приводило к статистически выраженному изменению артериального давления. Наблюдалось снижение микроциркуляции в плаценте правого рога до $204,4 \pm 14,30$ и до $309,0 \pm 15,80$ ПЕд в левом роге матки ($p < 0,05$). Как видно из представленных данных наблюдается нарушение микроциркуляции в плаценте примерно в равной степени в обеих рогах при наложении клипс на обе яичниковые артерии и на бифуркацию аорты и в правом роге матки при наложении клипсы на правые яичниковую и подвздошную артерии, что является вполне ожидаемо. Наиболее важным моментом является ухудшение микроциркуляции, в левом роге матки, сосуды которого не подвергались манипуляциям.

Сравнительная оценка состояния плодов выявила уменьшение массы, длинны плодов и их гибель примерно в равной степени в обеих рогах при наложении клипс на обе яичниковые артерии и на бифуркацию аорты и в правом роге матки при наложении клипсы на правые яичниковую и подвздошную артерии, что является вполне ожидаемо. Наиболее важным моментом является уменьшение массы и длинны плодов, а также их гибель в левом роге матки, сосуды которого не подвергались манипуляциям.

Значения морфофункциональных показателей у беременных крыс при моделировании редуцированного кровообращения в матке ($M \pm m$; $n=10$) приведены в таблице 1 (фиг. 3).

Таким образом, в предложенной модели ухудшение морфофункционального состояния в левом роге матки происходит не путем искусственного снижения кровотока, а опосредовано, за счет выделения ишемизированной плацентой большого количества гуморальных факторов: провосполительные цитокины, интерлейкин 1, ангиогенные факторы, ренин, свободные радикалы и др., которые вызывают нарушение функции эндотелия в здоровой плаценте, приводят к спазму сосудов с последующими морфофункциональными нарушениями (Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction /Jeffrey S. Gilbert, Michael J. Ryan, Babbette B. LaMarca, Mona Sedeek, Sydney R. Murphy and Joey P. Granger /Am J Physiol Heart Circ Physiol 294: H541–H550, 2008. Firstpublished November 30, 2007; doi:10.1152/ajpheart.01113.2007).

Проводя аналогию с клиникой заболевания у человека, данная модель позволяет сказать, что отдельные участки ишемизированной плаценты способны ухудшать морфофункциональное состояние здоровых ее участков, что не позволяет сделать прототип. Кроме этого предложенная модель позволяет исследовать новые лекарственные препараты в данном аспекте для лечения и профилактики гестоза у людей, в отличие от прототипа.

(57) Формула изобретения

Способ моделирования преэклампсии, заключающийся в наложении лабораторным крысам на 14 сутки беременности серебряных клипс с просветом 0,1 мм на сосуды, кровоснабжающие матку, отличающийся тем, что одну клипсу накладывают только на правую яичниковую артерию, а вторую только на правую подвздошную артерию.

10

15

20

25

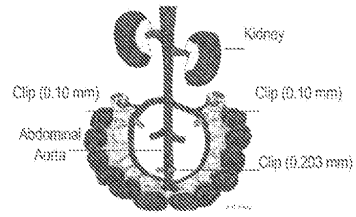
30

35

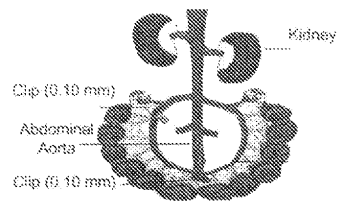
40

45

СПОСОБ МОДЕЛІВАННЯ
ПРЕЗКЛАМПІСНИ



Фиг. 1.



Фиг. 2.

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ
ПРЕЭКЛАМПСИИ

Таблица 1

Показатель \ Группа	Беременные интактные	Беременные (редуцированный кровоток в 2х рогах матки)	Беременные (редуцированный кровоток в правом роге матки)
САД, мм рт. ст.	134,5±2,3 ¹	155,4±3,6 [*]	138,8±4,4 ¹
ДАД, мм рт. ст.	92,0±2,1 ¹	109,3±5,6 [*]	89,8±5,7 ¹
Микроциркуляция, пер. сл.	446,3±27,46 ¹	229,7±9,86 [*]	204,3±14,30 ^{1*}
Масса плодов, г	1,73±0,06 ¹	1,16±0,04 [*]	1,13±0,06 ^{1*}
Рост плодов, мм	24,39±0,42 ¹	20,10±0,27 [*]	20,89±0,44 ^{1*}
Рост/вес, мм/г	14,01±0,28 ¹	18,25±0,55 [*]	19,36±0,76 ^{1*}
Позитивная плацентарная гибель, %	0	36,53±2,86 [*]	34,16±3,37 ^{1*}
			18,66±5,66 ^{1*}

Примечания: * - при $p < 0,05$ в сравнении с интактными беременными крысами; ¹ - при $p < 0,05$ в сравнении с беременными крысами с L-NAMF; R- в правом роге матки; L - в левом роге матки.

Фиг. 3