



(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/28 (2020.02); A61K 31/7048 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019139350, 03.12.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 03.12.2019

Дата регистрации:
 22.07.2020

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 03.12.2019

(45) Опубликовано: 22.07.2020 Бюл. № 21

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),
 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),
 Якушев Владимир Иванович (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 2453000 C1, 10.06.2012. RU
 2353369 C1, 27.04.2009. М.В. ПОКРОВСКИЙ
 и др. Фармакологическая коррекция L-
 аргинином "ADMA-eNOS-ассоциированных
 мишеней" при экспериментальной
 преэклампсии / Кубанский научный

RU 2 727 572 C1

RU 2 727 572 C1

(54) Способ коррекции нарушений микроциркуляции в плаценте с использованием детралекса

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, и может быть использовано для коррекции нарушений микроциркуляции в плаценте. Способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при ADMA-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, коррекцию моделируемой патологии путем введения внутривнутрибрюшинно детралекса в дозировке 86 мг/кг однократно в день с 14 по 20 сутки беременности или в дозировке 260 мг/кг однократно в день с 14 по 20 сутки беременности. Изобретение обеспечивает выраженную коррекцию микроциркуляции при моделируемой патологии. 1 пр., 1 табл.

(56) (продолжение):

the hemostasis system with Resveratrol and Nicorandil / Pharmacology, 19.04.2019, 5(2), pages 1-12. T.A. KHADIEVA et al. Pharmacological correction of endothelial dysfunction using ademethionin and taurine / Pharmacology, 19.04.2019, 5(2), pages 13-21.

RU 2727572 C1

RU 2727572 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
G09B 23/28 (2020.02); A61K 31/7048 (2020.02)

(21)(22) Application: **2019139350, 03.12.2019**

(24) Effective date for property rights:
03.12.2019

Registration date:
22.07.2020

Priority:

(22) Date of filing: **03.12.2019**

(45) Date of publication: **22.07.2020 Bull. № 21**

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),
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),
Yakushev Vladimir Ivanovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

**(54) METHOD OF CORRECTION OF PLACENTAL MICROCIRCULATION DISORDERS WITH USING
DETRALEX**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine,
particularly to experimental pharmacology, and can be

used for correction of placental microcirculation
disorders. A method of correcting microcirculation
disorders in the placenta in an ADMA-like pre-

eclampsia model involves reproducing a pre-eclampsia model in the Wistar rats daily from 14 to 20 day of pregnancy by intraperitoneal administration of L-nitro-arginine-methyl ester 25 mg/kg, correction of simulated pathology by intragastric detrox administration in dosage of 86 mg/kg once day from 14 to 20 days of

pregnancy or in dosage of 260 mg/kg once day from 14 to 20 days of pregnancy.

EFFECT: invention provides pronounced correction of microcirculation in simulated pathology.

1 cl, 1 ex, 1 tbl

R U
2 7 2 7 5 7 2
C 1

R U
2 7 2 7 5 7 2
C 1

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

Наиболее близким к заявленному решению является способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте с помощью L-норвалина (RU № 2453000, публ. 10.06.2012) способ коррекции нарушения микроциркуляции 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 моделируемой патологии вводят внутривенно L-норвалин в дозе 10 мг/кг в течение 7 дней с 14 по 20 сутки беременности.

Недостатком указанного способа является невозможность использования природных флавоноидов, снижающих веноспецифическое воспаление [Воронков А.В., Гамзелива О.Ю. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен. Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2019;(1-2):27-33].

Поэтому результаты коррекции микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных животных с использованием L-норвалина неудовлетворительны.

В связи с вышеизложенным, задачей изобретения является способ коррекции микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающей использование детралекса включающего в себя природные флавоноиды: диасмин и гиспиридин (Инструкция к препарату, <https://yandex.ru/turbo?text=https%3A%2F%2Fwww.tiensmed.ru%2Fnews%2Fdetralex-f9h.html>).

Задача достигается тем, что на фоне моделирования преэклампсии в эксперименте внутрибрюшинным 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 нарушений микроциркуляции в плаценте внутривенным введением детралекса в дозировках 86 мг/кг и 260 мг/кг.

Это приводит к выраженной коррекции микроциркуляции при моделируемой патологии. Данный эффект связан с эндотелиопротективными свойствами используемого препарата.

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) вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (с 14 по 20 сутки беременности). Детралекс в дозировках 86 мг/кг и 260 мг/кг вводили внутривенно с 14 по 20 сутки беременности.

На 21 день беременности под наркозом измеряли микроциркуляцию в плаценте. 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 Ascqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд).

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.

Блокада NO-синтазы, вызванная 7-дневным введением L-NAME беременным крысам, приводила к нарушению микроциркуляции в плаценте, о чем свидетельствует снижение величины ее показателя с $472,6 \pm 22,44$ ПЕд у интактных беременных животных до $215,6 \pm 9,29$ ПЕд ($p < 0,05$) в группе контроля (L-NAME). Внутривенное введение детралекса в дозировках 86 мг/кг и 260 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности на фоне АДМА-подобной модели преэклампсии у беременных крыс приводило к достоверному повышению уровня микроциркуляции в плаценте до $318,8 \pm 14,27$ ПЕд и $394,0 \pm 9,87$ ПЕд соответственно, что выше, чем у животных в группе с введением L-NAME («не леченные» животные) ($p < 0,05$).

Влияние детралекса на микроциркуляцию в плаценте при АДМА-подобной преэклампсии приведено в таблице 1.

Таблица 1.

Группа	Показатель	Микроциркуляция, ПЕд
Беременные интактные		$472,6 \pm 22,44^y$
Беременные + L-NAME («не леченные» животные)		$215,6 \pm 9,29^*$
Беременные + L-NAME + детралекс 86 мг/кг		$318,8 \pm 14,27^{*y}$
Беременные + L-NAME + детралекс 260 мг/кг		$394,0 \pm 9,87^{*y}$

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 нарушения микроциркуляции в плаценте в условиях воспроизводимой нами АДМА подобной модели преэклампсии у беременных крыс с использованием детралекса.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при АДМА-подобной модели преэклампсии, включающий воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar ежедневным с 14 по 20 сутки беременности внутривенным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, отличающийся тем, что для коррекции моделируемой патологии вводят внутривенно детралекс в дозировке 86 мг/кг однократно в день с 14 по 20 сутки беременности или в дозировке 260 мг/кг однократно в день с 14 по 20 сутки беременности.