



(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/28 (2006.01); *A61K 31/7076* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017109391, 21.03.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.03.2017

Дата регистрации:
 23.05.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.03.2017

(45) Опубликовано: 23.05.2018 Бюл. № 15

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
 Корокин Михаил Викторович (RU),
 Гуреев Владимир Владимирович (RU),
 Гудырев Олег Сергеевич (RU),
 Хадиева Таисия Абдулкадировна (RU),
 Костина Дарья Александровна (RU),
 Якушев Владимир Иванович (RU),
 Довгань Антон Павлович (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 2462766 C1, 27.09.2012. RU
 2543359 C1, 27.02.2015. RU 2013115128 A,
 10.10.2014. СУХАНОВ Д.С. и др. Гепато-
 и эндотелиопротективное действие
 рунихола и адеметионина при
 экспериментальном поражении печени
 противотуберкулезными препаратами в
 сочетании с алкоголем. Патологическая
 физиология и экспериментальная
 терапия, 2013, N2, с.45-49. КИМ S.Y. (см.
 прод.)

(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕСТОЗА ПРЕПАРАТОМ АДЕМЕТИОНИН

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, акушерству и гинекологии, и касается коррекции гестоза в эксперименте. Способ включает моделирование гестоза внутрибрюшинным введением N-нитро-L-аргинин метилового эфира в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 суток лабораторной крысе на 13 - 14-е сутки

беременности. При этом одновременно на фоне моделирования гестоза в течение 7 суток проводят коррекцию гестоза введением адеметионина внутривентрикулярно через зонд в дозе 150 мг/кг однократно в сутки. Способ способствует снижению показателей артериального давления и повышению показателей перфузии плаценты. 1 пр.

(56) (продолжение):

et al. S-adenosyl methionine prevents endothelial dysfunction by inducing heme oxygenase-1 in vascular endothelial cells. MolCells. 2013, 36(4), P 76-84.

R U 2 6 5 5 1 0 0 C 1

R U 2 6 5 5 1 0 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G09B 23/28 (2006.01); *A61K 31/7076* (2006.01)

(21)(22) Application: **2017109391, 21.03.2017**

(24) Effective date for property rights:
21.03.2017

Registration date:
23.05.2018

Priority:

(22) Date of filing: **21.03.2017**

(45) Date of publication: **23.05.2018** Bull. № 15

Mail address:
**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul. Pobedy,
85, NIU "BelGU", OIS, Tsurikovoj N.D.**

(72) Inventor(s):

**Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),
Korokin Mikhail Viktorovich (RU),
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Gudyrev Oleg Sergeevich (RU),
Khadieva Taisiya Abdulkadirovna (RU),
Kostina Darya Aleksandrovna (RU),
Yakushev Vladimir Ivanovich (RU),
Dovgan Anton Pavlovich (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 EXPERIMENTAL GESTOSIS BY ADEMATIONINE ADMINISTRATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to experimental pharmacology, obstetrics and gynecology, and concerns the correction of gestosis in the experiment. Method includes gestosis modeling by intraperitoneal administration of N-nitro-L-arginine methyl ester in a dose of 25 mg/kg/day for 7 days to a laboratory rat on the 13–14th day of pregnancy. At

the same time, on the background of gestosis modeling for 7 days, correction of gestosis is performed by administering ademetonine intragastrically through the probe in a dose of 150 mg/kg once daily.

EFFECT: method helps to lower arterial blood pressure and increase the parameters of perfusion of the placenta.

1 cl, 1 ex

RU 2 655 100 C1

RU 2 655 100 C1

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

Из литературных источников известно, что в патогенезе гестоза, в последние годы, все большее внимание уделяется эндотелиальной дисфункции. (Boger R. H. et. al. The Role of Nitric Oxide Synthase Inhibition by Asymmetric Dimethylarginine in the Pathophysiology of Preeclampsia// Gynecol Obstet Invest. - 2009. - Vol. 69. № 1. - P. 1-13., Roberts J.M. et. al. Preeclampsia more than 1 disease: or is it?// Hypertension. - 2008. - Vol. 51. № 4. - P. 1231-1238.) Из исследования группы авторов: Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т. "Гепато- и эндотелиопротективное действие рунихола и адеметионина при экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами в сочетании с алкоголем." - 10 2013. 5 с., известно, что под действием адеметионина отмечена нормализация коэффициента эндотелиальной дисфункции (В опытах на 66 крысах-самцах проведено изучение гепато- и эндотелиопротективного действия таблеток рунихола и адеметионина при поражении печени противотуберкулезными препаратами основного и резервного 15 ряда в сочетании с алкоголем. Установлено однонаправленное положительное действие изучаемых препаратов, проявляющееся в снижении уровня биохимических маркеров цитолиза и холестаза в сочетании со значительным уменьшением проявлений жировой, гиалиново-капельной и гидропической дистрофии. При этом рунихол оказал более выраженное антицитолитическое действие, в то время как под действием адеметионина 20 отмечена нормализация коэффициента эндотелиальной дисфункции).

Из уровня техники не известна эффективность лечения гестоза комбинацией рунихола и адеметионина.

Прототипом модели экспериментального гестоза явилась ADMA-подобная модель преэклампсии (Фармакологическая коррекция L-аргинином "ADMA-ENOS- 25 ассоциированных мишеней" при экспериментальной преэклампсии// М.В. Покровский, Т.Г. Покровская, В.В. Гуреев, А.А. Барсук, Е.В. Проскуракова, М.В. Корокин, А.С. Белоус, О.В. Левашова, Н.В. Мальцева, О.С. Полянская).

Задачей изобретения является коррекция экспериментального гестоза гепатопротектором адеметионином.

Задача осуществляется моделированием ADMA-подобного гестоза в эксперименте 30 внутрибрюшинным введением лабораторной беременной крысе на 13 - 14-е сутки беременности в течение 7 суток блокатора синтеза NO L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг/сут, с одновременной его коррекцией внутрижелудочным введением через зонд адеметионина в дозе 150 мг/кг, однократно в сутки.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Опыты проводились на белых крысах-самках (беременных 13 - 14-е сутки) линии Wistar массой 250-300 г L-NAME вводился внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут, начиная с 13 – 14-х суток беременности. На восьмые сутки от начала эксперимента (21 - 22-е 40 сутки беременности) под комбинированным наркозом (хлоралгедрат 150 мг/кг и золетил 60 мг/кг) проводили сосудистые пробы на эндотелийзависимую (внутривенное введение ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг) и эндотелийнезависимую (внутривенное введение нитропруссиды натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг) вазодилатацию с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД). Беременные самки были разделены на I - интактные, II - с введением L-NAME, III - с введением на фоне L-NAME адеметионина (в дозе 150 45 мг/кг внутривенно, однократно в сутки. Исследование микроциркуляции в плаценте и почках проводили с помощью оборудования компании Biopac Systems: полиграф MP 100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF 100C и датчиком TSD 144. Регистрации результатов ЛДФ производилась программой AcqKnowledge версии

3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ). При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

5 Блокада NO-синтазы, вызванная семидневным введением L-NAME, приводила к нарушению взаимоотношений вазодилатирующих и вазоконстрикторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, о чем свидетельствовало увеличение КЭД с $1,28 \pm 0,23$ у интактных беременных животных до $3,06 \pm 0,32$ ($p > 0,05$). Кроме этого наблюдался значительный подъем систолического и диастолического артериального давления с
10 $125 \pm 6,3$ и $82,0 \pm 5,8$ до $183,1 \pm 9,4$ и $136,7 \pm 7,4$ мм рт.ст. соответственно. Также введение L-NAME приводило к снижению показателя микроциркуляции в плаценте с $425,90 \pm 39,55$ до $210,00 \pm 21,08$ ПЕ ($p > 0,05$).

Таким образом, моделирование L-NAME-индуцированного гестоза в эксперименте у крыс характеризовалось выраженным повышением АД, явлениями эндотелиальной
15 дисфункции и снижением плацентарной микроциркуляции.

Длительное, в течение 7 суток, ежедневное внутрижелудочное введение адеметионина в дозе 150 мг/кг/сут на фоне L-NAME индуцированной модели гестоза приводило к достоверному снижению КЭД до $1,42 \pm 5,08$, что в два раза меньше, чем у животных с гестозом, а также показателей систолического и диастолического артериального
20 давления: $127,6 \pm 7,8$ и $104,2 \pm 7,7$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). Исследование микроциркуляции плаценты выявило ее существенное улучшение в группе с внутрижелудочным введением адеметионина (150 мг/кг/сут) – $416,4 \pm 39,02$ ПЕ.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что длительное, в течение 7 суток внутрижелудочное введение адеметионина приводит к эффективной коррекции
25 экспериментального гестоза.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции экспериментального гестоза, включающий моделирование гестоза внутрибрюшинным введением N-нитро-L-аргинин метилового эфира в дозе 25
30 мг/кг/сут в течение 7 суток лабораторной крысе на 13 - 14-е сутки беременности с одновременной его коррекцией на фоне моделирования, введением адеметионина внутрижелудочно через зонд в дозе 150 мг/кг однократно в сутки.

35

40

45