



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
A61K 31/401 (2020.02); A61P 7/00 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2019139168, 02.12.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
02.12.2019

Дата регистрации:  
20.05.2020

Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 02.12.2019

(45) Опубликовано: 20.05.2020 Бюл. № 14

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),  
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)

(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 2644271 C1, 08.02.2018. RU  
2460148 C1, 27.08.2012. RU 2466462 C1,  
10.11.2012. POKROVSCII M.V., POKROVSKAIA  
T.G. et al. Correction of endothelial dysfunction  
by L-arginine under experimental pre-eclampsia

RU 2 721 554 C1

RU 2 721 554 C1

(54) Способ коррекции нарушений микроциркуляции в плаценте производными 2-гидроксифенилтиоацетамидов

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, и может быть использовано для коррекции нарушений микроциркуляции в плаценте. Для этого у лабораторных беременных крыс линии Wistar при моделировании преэклампсии ежедневным с 14 по 20 сутки беременности внутривнутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг для коррекции моделируемой патологии вводят

внутрижелудочно метиловый эфир (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролин или натриевую соль (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролин в дозировке 1 мг/кг/сут однократно в день с 14 по 20 сутки беременности. Изобретение обеспечивает выраженную коррекцию нарушения микроциркуляции в плаценте в условиях воспроизводимой ADMA подобной модели преэклампсии. 1 табл., 1 пр.

R U 2 7 2 1 5 5 4 C 1

R U 2 7 2 1 5 5 4 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/401* (2006.01)  
*A61P 7/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*A61K 31/401 (2020.02); A61P 7/00 (2020.02)*

(21)(22) Application: **2019139168, 02.12.2019**

(24) Effective date for property rights:  
**02.12.2019**

Registration date:  
**20.05.2020**

Priority:

(22) Date of filing: **02.12.2019**

(45) Date of publication: **20.05.2020 Bull. № 14**

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),  
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)**

(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 2-HYDROXYPHENYLTHIOACETAMIDE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

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

used for correction of placental microcirculation disorders. That is ensured by daily intraperitoneal introduction of L-nitro-arginine-methyl ether in

laboratory pregnant Wistar rats in the pre-eclampsia simulation on 14<sup>th</sup>–20<sup>th</sup> day of pregnancy in dose of 25 mg/kg to correct simulated pathology, intragastric methyl ester of (2-((2-hydroxyphenyl)thio)acetyl)-L-proline sodium salt of (2-((2-hydroxyphenyl)thio)acetyl)

-D-proline in dosage 1 mg/kg/day once per day from 14 to 20 days of pregnancy.

EFFECT: invention provides pronounced correction of placental microcirculation disturbance in conditions of reproduced ADMA-like model of preeclampsia.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

R U 2 7 2 1 5 5 4 C 1

R U 2 7 2 1 5 5 4 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 при ADMA-подобной модели гестоза (RU № 2453000, публ. 10.06.2012), 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, а коррекцию моделируемой патологии проводят введением внутривенно L-норвалина в дозе 10 мг/кг в течение 7 дней с 14 по 20 сутки беременности.

Недостатком указанного способа является невозможность использования производных 2-гидроксифенилтиоацетамидов: метилового эфира (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролина и натриевой соли (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролина. Поэтому результаты коррекции микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели патологии у беременных животных с использованием L-норвалина неудовлетворительны.

Задачей изобретения является эффективный способ коррекции нарушений микроциркуляции при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающей использование производных 2-гидроксифенилтиоацетамидов: метилового эфира (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролина и натриевой соли (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролина.

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 метилового эфира (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролина и натриевой соли (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролина в дозировке 1 мг/кг/сутки в течение 7 дней с 14 по 20 сутки беременности.

Это приводит к выраженной коррекции микроциркуляции при моделируемой патологии.

#### СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Опыты проводили на белых беременных крысах самках линии Wistar массой 250-300 г. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (с 14 по 20 сутки беременности). Метиловый эфир (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролин и натриевую соль (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролин вводили внутривенно в дозировках 1 мг/кг/сутки 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 подвергали 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  $493,9 \pm 21,1$  ПЕд у интактных беременных животных до  $212,0 \pm 6,0$  ПЕд ( $p < 0,05$ ) в группе контроля (L-NAME). Внутривенное введение метилового эфира (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролина и натриевой соли (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролина в дозировках 1 мг/кг/сут с 14 по 20 сутки беременности на фоне ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных крыс приводило к достоверному повышению уровня микроциркуляции в плаценте до  $410 \pm 18,7$  ПЕд и  $394 \pm 24,4$  ПЕд соответственно, что выше, чем у животных в группе с введением L-NAME («не леченных» животных) ( $p < 0,05$ ).

Влияние метилового эфира (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролина и натриевой соли (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролина на микроциркуляцию в плаценте при ADMA-подобной преэклампсии приведены в таблице 1.

Таблица 1

Показатель	Группа Беременные интактные	Беременные + L-NAME	Беременные + L-NAME + Метилловый эфир (2- ((2- гидроксифенил)тио)а цетил)-L-пролин (1 мг/кг)	Беременные + L-NAME + натриевая соль (2-((2- гидроксифенил)тио)ацет ил)-D-пролин (1 мг/кг)
Микроциркуляция, ПЕд.	$493,9 \pm 21,1^y$	$212,0 \pm 6,0^*$	$410 \pm 18,7^{*y}$	$394 \pm 24,4^{*y}$

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 ADMA подобной модели преэклампсии у беременных крыс метиловым эфиром (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролина и натриевой солью (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролина, подтверждаемая более высоким уровнем ее показателя: у интактной группы животных  $493,9 \pm 21,1$  ПЕд, при моделировании преэклампсии  $212,0 \pm 6,0$  ПЕд, L-NAME+ метиловый эфир (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролина (1 мг/кг)  $410 \pm 18,7$  ПЕд, и L-NAME + натриевая соль (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролин (1 мг/кг/сут)  $394 \pm 24,4$  ПЕд соответственно.

#### (57) Формула изобретения

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 внутривенным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, отличающийся тем, что для коррекции моделируемой патологии вводят внутривенно метиловый эфир (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-L-пролин или натриевую соль (2-((2-гидроксифенил)тио)ацетил)-D-пролин в дозировке 1 мг/кг/сут однократно в день с 14 по 20 сутки беременности.