



(51) МПК  
*G09B 23/28* (2006.01)  
*A61K 31/195* (2006.01)  
*A61P 9/08* (2006.01)  
*A61P 15/06* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
*G09B 23/28 (2006.01); A61K 31/195 (2006.01)*

(21)(22) Заявка: 2016139274, 06.10.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 06.10.2016

Дата регистрации:  
 08.02.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 06.10.2016

(45) Опубликовано: 08.02.2018 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Покровский Михаил Владимирович (RU),  
 Кудрявцев Константин Викторович (RU),  
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),  
 Корокин Михаил Викторович (RU),  
 Пересыпкина Анна Александровна (RU),  
 Гуреев Владимир Владимирович (RU),  
 Никитина Владислава Владимировна (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  
 2479872 C1, 20.04.2013. US 6359007 B1,  
 19.03.2002. ГУРЕЕВ В. В. Новые подходы  
 фармакологической коррекции  
 морфофункциональных нарушений  
 сердечно-сосудистой системы при  
 экспериментальном гестозе, автореф. дис.  
 д-ра мед. наук, Белгород, 2016. ЯКУШЕВ  
 В.И. и др. Эндотелиопротективная и  
 кардиопротективная активность (см.  
 прод.)

(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ПЛАЦЕНТЕ ИНГИБИТОРОМ АРГИНАЗЫ II

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, и может быть использовано для коррекции микроциркуляторных нарушений в плаценте. Способ включает воспроизведение АДМА-подобной модели гестоза у лабораторных беременных крыс линии Wistar ежедневным внутривенным введением с 14 по 20 день беременности ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг/сутки. При этом коррекцию

нарушений микроциркуляции в плаценте проводят внутривенным введением селективного ингибитора аргиназы II - KUD975. Введение осуществляют за 30 минут до введения L-NAME, селективного ингибитора аргиназы II в дозе 1 мг/кг массы тела животного. Способ обеспечивает эффективную коррекцию нарушений микроциркуляции в плаценте при исключении побочных эффектов, характерных для мало- и неселективных ингибиторов аргиназ. 1 пр.

(56) (продолжение):

селективного ингибитора аргиназы II в эксперименте. Кубанский научный медицинский вестник, 2015, N 3, С. 139-142. IYER R. K. et al. Mouse model for human arginase deficiency. Mol. Cell. Biol. 2002, Vol. 22, N 13, P. 4491-4498.

R U 2 6 4 4 2 7 1 C 1

R U 2 6 4 4 2 7 1 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G09B 23/28* (2006.01)  
*A61K 31/195* (2006.01)  
*A61P 9/08* (2006.01)  
*A61P 15/06* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC  
*G09B 23/28* (2006.01); *A61K 31/195* (2006.01)

(21)(22) Application: **2016139274, 06.10.2016**

(24) Effective date for property rights:  
**06.10.2016**

Registration date:  
**08.02.2018**

Priority:

(22) Date of filing: **06.10.2016**

(45) Date of publication: **08.02.2018** Bull. № 4

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

(72) Inventor(s):

**Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),  
Kudryavtsev Konstantin Viktorovich (RU),  
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),  
Korokin Mikhail Viktorovich (RU),  
Peresypkina Anna Aleksandrovna (RU),  
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),  
Nikitina Vladislava Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) **METHOD FOR CORRECTION OF PLACENTAL MICROCIRCULATION DISORDER BY ARGINASE II INHIBITOR**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: method involves the reproduction of an ADMA-like model of gestosis in laboratory pregnant Wistar rats by daily intraperitoneal administration of the NO-synthase inhibitor L-NAME from day 14 to day 20 of pregnancy at a dose of 25 mg/kg/day. Correction of microcirculation disturbances in the placenta is carried out by intragastric administration of the selective inhibitor of arginase II-KUD975.

Administration is performed 30 minutes before the administration of L-NAME, a selective inhibitor of arginase II at a dose of 1 mg/kg of animal body weight.

EFFECT: effective correction of placental microcirculation disorders with the exclusion of side effects characteristic of low- and nonselective arginase inhibitors.

1 ex

C 1  
1  
2  
7  
1  
2  
6  
4  
4  
2  
7  
1  
R U

R U  
2  
6  
4  
4  
2  
7  
1  
C 1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии.

По известным литературным источникам в патогенезе гестоза имеет место дисангиогенез в плаценте и нарушение регуляции тонуса мелких артериальных сосудов (Nitric oxide dysregulation in the pathogenesis of preeclampsia among Ghanaian women [Text] / K. Adu-Bonsaffoh, D. A. Antwi, S. A. Obed [et al.] // Integr. Blood Press. Control. – 2015. – Vol. 8. – P. 1-6). Происходит неполная инвазия цитотрофобласта в спиральные артерии матери, что приводит к ишемическим явлениям в плаценте и повышению проницаемости фетоплацентарного барьера (Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia [Text] / R. H. van Oppenraaij, N. E. Bergen, J. J. Duvekot [et al.] // Reprod. Sci. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 586-593). Накопление в крови беременных женщин метилированных аналогов L-аргинина – асимметричного диметиларгинина (ADMA) и монометиларгинина (MMA), являющихся эндогенными ингибиторами эндотелиальной NO-синтазы, является ранним предиктором гестоза (The role of nitric oxide synthase inhibition by asymmetric dimethylarginine in the pathophysiology of preeclampsia [Text] / R. H. Böger, A. Diemert, E. Schwedhelm [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – Vol. 69, № 1. – P. 1-13). L-аргинин является физиологическим антагонистом своих метилированных аналогов. Одним из способов повышения его содержания является ингибирование аргиназы II.

Известен способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели гестоза (RU 2 453 000 C1, опубл. 10.06.2012), который характеризуется тем, что моделируют гестоз у крыс линии Wistar ежедневным с 14 по 20 сутки беременности внутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг. Для коррекции гестоза используют L-норвалин, который вводят на фоне моделирования ежедневно в течение 7 суток внутривенно в дозе 10 мг/кг однократно в сутки. Способ обеспечивает выраженную коррекцию нарушения микроциркуляции в плаценте за счет увеличения доступности L-аргинина для синтеза NO. 1 пр.

Основным недостатком способа является то, что в эксперименте для коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели гестоза применяют L-норвалин - неселективный ингибитор фермента аргиназы, который снижает активность как аргиназы II, так и аргиназы I. Вследствие подавления активности аргиназы I у животных могут наблюдаться такие побочные эффекты, как гипераммониемия, проявляющаяся в недостаточности цикла ферментов мочевины и приводящая к отравлению организма аммиаком.

Наиболее близким к заявленному решению является способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели гестоза селективным ингибитором аргиназы II, веществом под шифром ZB49-0010 (Гуреев, В. В. Новые подходы фармакологической коррекции морфофункциональных нарушений сердечно-сосудистой системы при экспериментальном гестозе [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.2006 / В. В. Гуреев. – Белгород, 2016), который характеризуется тем, что моделируют гестоз у крыс линии Wistar ежедневным с 14 по 20 сутки беременности внутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг. Для коррекции морфофункциональных нарушений при моделировании ADMA-подобного гестоза используют селективный ингибитор аргиназы II ZB49-0010 в дозе 5 мг/кг, который вводят на фоне моделирования ежедневно в течение 7 суток (с 14 по 20 день беременности).

Основным недостатком способа является то, что в данном способе не раскрыто смысловое содержание исследуемого вещества ZB49-0010, а именно не указана

информация о химической структуре, в связи с чем остается не ясным подробный механизм его действия.

Исследуемое нами вещество KUD975 представляет собой синтезированное соединение фенольной природы - метиловый эфир (2-((1-гидрокси-нафталин-2-ил)тио)ацетил)-D-пролина.

Задачей предлагаемого изобретения является способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте ингибитором аргиназы II KUD975, представляющим собой соединение фенольной природы.

Задача достигается тем, что на фоне моделирования ADMA-подобного гестоза в эксперименте у лабораторных беременных крыс линии Wistar ежедневным внутрибрюшинным введением с 14 по 20 день беременности ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг массы тела животного проводится коррекция нарушения микроциркуляции в плаценте селективным ингибитором аргиназы II KUD975, который на фоне моделирования вводят внутривентрикулярно, через зонд, ежедневно, за 30 мин до введения L-NAME, в дозе 1 мг/кг массы тела животного один раз в день в течение 7 сут.

Основным преимуществом предлагаемого способа является то, что в данном эксперименте впервые были изучены противоишемические свойства при ADMA-подобной модели гестоза селективного ингибитора аргиназы II KUD975 в условиях специфических механизмов протекания патологического процесса у беременных.

#### СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Эксперимент выполнен на беременных белых крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. ADMA-подобный агент - неселективный блокатор NO-синтазы L-NAME вводили внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (14-20 сутки беременности). На 8 день от начала эксперимента (21 сутки беременности) под наркозом измеряли микроциркуляцию в плаценте. О выраженности противоишемического эффекта судили по уровню микроциркуляции в плаценте при помощи лазер-Доплер флоуметра Biopac-systems MP-150 и датчика игольчатого типа TSD-144 (США). Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕ).

При статистической обработке данных рассчитывается среднее значение, величина стандартного отклонения. Различия считаются достоверными при  $p < 0,05$ .

#### ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Блокада NO-синтазы, вызванная 7-дневным введением L-NAME беременным крысам (14-20 сутки беременности), приводила к нарушению микроциркуляции в плаценте, о чем свидетельствует снижение ее величины с  $430 \pm 31$  ПЕ у интактных беременных животных до  $220 \pm 14$  ПЕ ( $p < 0,05$ ).

Длительное, в течение 7 суток, ежедневное внутривентрикулярное, через зонд, введение, за 30 мин до введения L-NAME, ингибитора аргиназы II KUD975 (1 мг/кг) на фоне ADMA-подобной модели гестоза у беременных крыс приводило к достоверному повышению уровня микроциркуляции в плаценте до  $368 \pm 15$  ПЕ, что выше, чем у животных в группе с введением L-NAME ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженной коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте в условиях ADMA-подобной модели гестоза у беременных крыс селективным ингибитором аргиназы II KUD975.

#### (57) Формула изобретения

Способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте ингибитором аргиназы II, включающий воспроизведение ADMA-подобного гестоза в эксперименте у

лабораторных беременных крыс линии Wistar ежедневным внутривентральным введением с 14 по 20 день беременности ингибитора NO-синтазы L-NAME в дозе 25 мг/кг массы тела животного и проведение его коррекции, отличающийся тем, что коррекцию микроциркуляции в плаценте проводят внутривентральным, через зонд, введением, за 5 30 мин до введения L-NAME, селективного ингибитора ангиотензиновой II KUD975 в дозе 1 мг/кг массы тела животного.

10

15

20

25

30

35

40

45