



(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/281 (2019.05); *A61K 31/495* (2019.05); *A61P 9/08* (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018132815, 14.09.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 14.09.2018

Дата регистрации:
 31.07.2019

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 14.09.2018

(45) Опубликовано: 31.07.2019 Бюл. № 22

Адрес для переписки:
 308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победа, 85, НИУ "БелГУ", Цириковой Н.Д

(72) Автор(ы):
 Анциферова Оксана Евгеньевна (RU),
 Юракова Алеся Викторовна (RU),
 Локтева Татьяна Ивановна (RU),
 Гуреев Владимир Владимирович (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (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),
 Зотолокина Мария Алексеевна (RU),
 Щуровская Кристина 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 2421822 C2, 20.06.2011. RU
 2466462 C1, 10.11.2012. RU 2644271 C1,
 08.02.2018. RU 2543359 C1, 27.02.2015. RU
 2453000 C1, 10.06.2012. RU 2010111324 A,
 27.09.2011. RU 2646449 C1, 05.03.2018. RU
 2457548 C1, 27.07.2012. RU 2462253 C1,
 27.09.2012. RU 2432618 C1, 27.10.2011. US
 20060292213 A1, 28.12.2006. WO 2006086544 A2,
 17.08.2006.

(54) Способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте триметазидином при ADMA-подобной модели преэклампсии

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной фармакологии, и может

быть использовано для коррекции нарушений микроциркуляции в плаценте при ADMA-

подобной модели преэклампсии. Воспроизводят модель преэклампсии у крыс линии Wistar в течение 7 дней ежедневным с 14 по 20 день беременности внутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг. На фоне моделируемой патологии вводят внутривенно через зонд триметазидин ежедневно однократно в дозе 6 мг/кг с 14 по 20

сутки беременности. Способ обеспечивает выраженную коррекцию нарушений микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии с использованием триметазидина в эксперименте в результате выраженного противоишемического и антиоксидантного действия триметазидина. 1 табл., 1 пр.

R U 2 6 9 6 1 9 6 C 1

R U 2 6 9 6 1 9 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

G09B 23/281 (2019.05); *A61K 31/495* (2019.05); *A61P 9/08* (2019.05)(21)(22) Application: **2018132815, 14.09.2018**(24) Effective date for property rights:
14.09.2018Registration date:
31.07.2019

Priority:

(22) Date of filing: **14.09.2018**(45) Date of publication: **31.07.2019** Bull. № 22

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobeda, 85, NIU "BelGU", Tsurikovoj N.D**

(72) Inventor(s):

**Antsiferova Oksana Evgenevna (RU),
Yurakova Alesya Viktorovna (RU),
Lokteva Tatyana Ivanovna (RU),
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),
Peresyphkina 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),
Zotolokina Mariya Alekseevna (RU),
Shchurovskaya Kristina Vladimirovna (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 ADMA-LIKE MODEL OF PREECLAMPSIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to experimental pharmacology, and can be used for correction of placental microcirculation disorders with ADMA-like model preeclampsia. Model is reproduced preeclampsia in Wistar rats for 7 days every day from 14 to 20 of pregnancy, intraperitoneal introduction of L-nitro-arginine-methyl ester 25 mg/kg. Against the background of simulated pathology, intragastric is

administered through a probe of trimetazidine daily single dose of 6 mg/kg from 14 to 20 days of pregnancy.

EFFECT: method provides pronounced correction of placental microcirculation disorders with ADMA-like model preeclampsia using trimetazidine in experiment as a result of pronounced anti-ischemic and antioxidant action of trimetazidine.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

Наиболее близким к заявленному решению является способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте с помощью рекомбинантного эритропоэтина, (RU № 2466462, публ. 10.11.2012), который представляет собой способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели гестоза, включающий
5 воспроизведение модели гестоза у крыс линии Wistar ежедневным в течение 7 дней с 14 по 20 сутки беременности внутривнутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, а для коррекции моделируемой патологии вводят подкожно рекомбинантный эритропоэтин в дозе 50 МЕ/кг на 7, 10, 13, 16, 19 сутки беременности.

Однако, одним из ведущих факторов развития преэклампсии является плацентарная
10 ишемия и оксидативный стресс, приводящие к снижению активности эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS). [Солоницын А.Н., 2008; Крукиер И.И., 2009; Speer P.D., 2008; Herr F., 2009]. Достичь повышения активности NO-синтазы можно снижением ишемических явлений плаценты и оксидативного стресса за счет ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы [Ferrari R., 1990; Hauet T. et al., 1998]. Поэтому результаты коррекции
15 микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели патологии у беременных животных с использованием рекомбинантного эритропоэтина неудовлетворительны.

Задачей настоящего изобретения является создание более эффективного способа коррекции нарушения микроциркуляции при ADMA-подобной модели преэклампсии с использованием триметазида, обладающего противоишемическим и
20 антиоксидантным действием. [Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L., Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect // Europ. Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 9. – P. 1102–1108].

Задача решается с помощью заявленного способа коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий
25 воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar в течение 7 дней ежедневным с 14 по 20 день беременности внутривнутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг, причем, на фоне моделируемой патологии вводят внутривнутрибрюшинно через зонд триметазидин ежедневно однократно в дозе 6 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.

30 Селективно ингибируя фермент 3-кетоацил-КоА-тиолазу, триметазидин ингибирует окисление жирных кислот и способствует ускорению гликолиза, что и обуславливает противоишемическое действие, препятствуя повреждающему действию свободных радикалов и гуморальных факторов, способствует снижению оксидативного стресса, улучшению микроциркуляции в плаценте, стабилизации гемодинамики.

35 Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии с использованием лекарственного средства триметазида в эксперименте, обладающего выраженным противоишемическим и антиоксидантным действием, что приводит к выраженной коррекции нарушений микроциркуляции в плаценте при
40 моделируемой патологии.

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) вводится внутривнутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут в течение 7 дней (с 14 по 20 сутки беременности). Триметазидин вводится
45 внутривнутрибрюшинно в дозе 6 мг/кг 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) LDf100С и датчиком TSD144. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Ascqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд).

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

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ.

Блокада NO-синтазы, вызванная 7-дневным введением L-NAME беременным крысам, приводила к нарушению микроциркуляции в плаценте о чем свидетельствует снижение ее величины с $472,6 \pm 22,44$ ПЕд у интактных беременных животных до $215,6 \pm 9,29$ ПЕд ($p < 0,05$).

Внутрижелудочное введение триметазидина в дозе 6 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности на фоне ADMA-подобной модели преэклампсии у беременных крыс приводило к достоверному повышению уровня микроциркуляции в плаценте до $402,3 \pm 15,81$ ПЕд, что выше, чем у животных в группе с введением L-NAME ($p < 0,05$). Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Группа	Беременные <u>интактные</u>	Беременные + L-NAME	Беременные + L-NAME + <u>триметазидин</u> (6 мг/кг)
Показатель			
Микроциркуляция, пер. ед.	$472,6 \pm 22,44$	$215,6 \pm 9,29$	$402,3 \pm 15,81$

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о выраженной коррекции нарушения микроциркуляции в плаценте в условиях воспроизводимой нами ADMA подобной модели преэклампсии у беременных крыс триметазидином.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции нарушений микроциркуляции в плаценте при ADMA-подобной модели преэклампсии, включающий воспроизведение модели преэклампсии у крыс линии Wistar в течение 7 дней ежедневным с 14 по 20 день беременности внутрибрюшинным введением L-нитро-аргинин-метилового эфира в дозе 25 мг/кг , отличающийся тем, что на фоне моделируемой патологии вводят внутрижелудочно через зонд триметазидин ежедневно однократно в дозе 6 мг/кг с 14 по 20 сутки беременности.