



(51) МПК
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013143107/15, 23.09.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 23.09.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.09.2013

(45) Опубликовано: 20.02.2015 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2369391 C1, 10.10.2009. RU 2369390 C1, 10.10.2009. WO 2004024166 A1, 25.03.2004. **ФАЙТЕЛЬСОН А.В. И ДР.**

Эндотелиопротективные эффекты сочетанного использования розувастатина и L-норвалина при моделировании дефицита азота// IV съезд фармакологов России "Инновации в современной фармакологии", Материалы съезда 18-21 сентября 2012 года, Москва, Фолиум, 2012, с.57

Адрес для переписки:

308015, г.Белгород, ул. Победы, 85, НИУ "БелГУ", Отдел интеллектуальной собственности, Цуриковой Н.Д.

(72) Автор(ы):

Гудырев Олег Сергеевич (RU),
 Раджжумар Денсинг Самуэл Радж (RU),
 Файтельсон Александр Владимирович (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Ремизов Павел Павлович (RU),
 Соболев Михаил Сергеевич (RU),
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
 Корокин Михаил Викторович (RU),
 Кочкаров Владимир Исхакович (RU),
 Арустамова Анна Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Белгородский государственный национальный исследовательский университет" (НИУ "БелГУ") (RU)

(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ И ПЕРЕЛОМАХ НА ЕГО ФОНЕ КОМБИНАЦИЕЙ L-АРГИНИНА И ЛОЗАРТАНА

(57) Реферат:

(57) Изобретение относится к области медицины и предназначено для воздействия на микроциркуляцию в костной ткани при экспериментальном остеопорозе и переломах на его фоне. Способ включает введение лабораторному животному комбинации фармакологических средств после моделирования остеопороза с помощью билатеральной овариэктомии и остеопоротических переломов бедренной кости у самок крыс линии Wistar. В качестве таких средств используют комбинацию

L-аргинина в дозе 200 мг/кг и лозартана в дозе 6 мг/кг, которую ежедневно внутривенно вводят лабораторному животному однократно в сутки, на фоне моделирования остеопороза в течение восьми недель, а при переломах - на фоне моделирования остеопороза в течение двенадцати недель. Использование заявленного изобретения приводит к синергизму в положительном воздействии на показатели микроциркуляции в костной ткани при остеопорозе и в костной мозоли при остеопоротических переломах. 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013143107/15, 23.09.2013**
(24) Effective date for property rights:
23.09.2013
Priority:
(22) Date of filing: **23.09.2013**
(45) Date of publication: **20.02.2015** Bull. № 5
Mail address:
**308015, g.Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
Otdel intellektual'noj sobstvennosti, Tsurikovoj N.D.**

(72) Inventor(s):
**Gudyrev Oleg Sergeevich (RU),
Radzhkumar Densing Samuehl Radzh (RU),
Fajtel'son Aleksandr Vladimirovich (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Remizov Pavel Pavlovich (RU),
Sobolev Mikhail Sergeevich (RU),
Pokrovskaja Tat'jana Grigor'evna (RU),
Korokin Mikhail Viktorovich (RU),
Kochkarov Vladimir Iskhakovich (RU),
Arustamova Anna Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):
**Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovanija "Belgorodskij
gosudarstvennyj natsional'nyj issledovatel'skij
universitet" (NIU "BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR CORRECTING BONE MICROCIRCULATION ACCOMPANYING OSTEOPOROSIS AND UNDERLYING FRACTURES WITH USE OF COMBINATION OF L-ARGININE AND LOSARTAN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.
SUBSTANCE: method involves administering a combination of pharmacological agents into a laboratory animal after simulating osteoporosis by a bilateral ovariectomy and osteoporotic femoral fracture in female Wistar rats. This agents represent a combination of L-arginine 200mg/kg and losartan 6mg/kg, which is intragastrically administered daily into a laboratory

animal once a day with underlying stimulating osteoporosis for eight weeks, and in fractures- with underlying simulating osteoporosis for twelve weeks.

EFFECT: using the declared invention provides the synergetic action and positive effect on the bone microcirculation in osteoporosis and in an osteotylus in osteoporotic fractures.

1 ex

RU 2 542 425 C1

RU 2 542 425 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, и может быть использовано для коррекции микроциркуляции в костной ткани при экспериментальном остеопорозе и переломах на его фоне.

5 По известным литературным источникам L-аргинин способен оказывать положительное воздействие на процессы физиологического и патофизиологического ремоделирования и репаративной регенерации костной ткани, в том числе в культурах клеток в исследованиях in-vitro (Torricelli P, Fini M, Giavaresi G, Giardino R. Bone tissue cultures: an in vitro model for the evaluation of bone defect healing after L-arginine and L-lysine administration. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 2001 Jul; 29(4):325-34).

10 Известен способ коррекции остеопороза и профилактики возникновения остеопоротических переломов резвератролом в комбинации с эналаприлом (RU 2437160, публ. 20.12.2011), который характеризуется тем, что у самок крыс линии Wistar моделируют генерализованный остеопороз путем выполнения билатеральной овариэктомии. На фоне моделирования патологии проводят ее коррекцию ежедневным
15 комбинированным внутривентральным введением резвератрола в дозе 2 мг/кг и внутрижелудочным введением эналаприла в дозе 0,5 мг/кг в течение 56 суток. При этом степень развития морфофункциональных нарушений при остеопорозе и их комбинированной коррекции резвератролом и эналаприлом оценивают путем измерения уровня микроциркуляции в костной ткани проксимального метафиза бедра и
20 гистоморфометрических исследований указанной зоны.

Основным недостатком способа является то, что не продемонстрировано влияние комбинированного воздействия резвератролом и эналаприлом на показатели микроциркуляции в костной мозоли при переломе бедренной кости.

Наиболее близким к заявленному решению является способ коррекции остеопороза
25 и профилактики возникновения остеопоротических переломов лозартаном (RU 2369391, публ. 10.10.2009), который характеризуется тем, что у самок крыс линии Wistar моделируют генерализованный остеопороз путем выполнения билатеральной овариэктомии. На фоне моделирования патологии проводят ее коррекцию ежедневным
30 внутрижелудочным введением лозартана в дозе 6 мг/кг в течение 56 суток. При этом степень развития морфофункциональных нарушений при остеопорозе и их коррекции лозартаном оценивают путем измерения уровня микроциркуляции в костной ткани проксимального метафиза бедра и гистоморфометрических исследований указанной
зоны.

Основным недостатком способа является то, что не продемонстрировано влияние
35 лозартана на показатели микроциркуляции в костной мозоли при переломе бедренной кости.

Задачей предлагаемого изобретения является создание способа коррекции нарушения микроциркуляции при экспериментальном остеопорозе и переломах на его фоне комбинацией L-аргинина и лозартана.

40 Поставленная задача решается с помощью предлагаемого способа, включающего введение лабораторному животному комбинации фармакологических средств после моделирования остеопороза с помощью билатеральной овариэктомии и остеопоротических переломов бедренной кости у самок крыс линии Wistar, причем в качестве таких средств используют комбинацию L-аргинина в дозе 200 мг/кг и лозартана
45 в дозе 6 мг/кг, которую ежедневно внутрижелудочно (через зонд) вводят лабораторному животному однократно в сутки, на фоне моделирования остеопороза в течение восьми недель, а при переломах - на фоне моделирования остеопороза в течение двенадцати недель.

Сочетание в указанной комбинации L-аргинина и лозартана приводит к синергизму в отношении положительного воздействия на показатели микроциркуляции в костной ткани при остеопорозе и в костной мозоли при остеопоротических переломах.

Основным преимуществом предлагаемого способа является его эффективность в отношении нарушенного кровоснабжения костной ткани при остеопорозе и переломах на его фоне.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Опыты проводят на крысах-самках линии Wistar массой 200-250 г. Овариэктомию проводят под наркозом (водный раствор хлоралгидрата внутривентрально в дозе 300 мг/кг). Введение L-аргинина (внутрижелудочно в дозе 200 мг/кг) и лозартана (внутрижелудочно в дозе 6 мг/кг) начинают на следующий день после операции и осуществляют один раз в сутки в течение восьми недель (56 дней). На 57 день крысы разделяются на две равные по количеству группы (распределение путем случайной выборки). В первой группе (после наркотизации раствором хлоралгидрата внутривентрально в дозе 300 мг/кг) моделируется закрытый перелом проксимального метафиза бедренной кости с фиксацией спицей Киршнера и продолжается терапия комбинацией L-аргинина в дозе 200 мг/кг и лозартана в дозе 6 мг/кг до 12 недель после начала эксперимента. Во второй группе под тем же наркозом проводится хирургический доступ к проксимальному метафизу бедра и измерение микроциркуляции. Уровень микроциркуляции измеряется при помощи оборудования компании Biopac systems: полиграфа MP150 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии LDF100C и инвазивным датчиком TSD144, и программы AcqKnowledge версии 3.9. Через 12 недель после начала эксперимента у крыс, которым был моделирован перелом бедра, проводится оценка уровня микроциркуляции по описанной методике в ткани формирующейся костной мозоли.

Полученные значения сравниваются с интактными животными (ложная операция овариэктомию), а также контрольными животными, у которых посредством проведения билатеральной овариэктомию моделировали генерализованный остеопороз и переломы бедренной кости на его фоне.

При статистической обработке данных рассчитывается среднее значение, величина стандартной ошибки. Различия считаются статистически значимыми при $p < 0,05$.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Средний уровень микроциркуляции в проксимальном метафизе бедра у интактных (ложно-оперированных) животных составлял $100,5 \pm 4,4$ перфузионных единиц (ПЕ). Билатеральная овариэктомию через восемь недель после начала эксперимента приводила у контрольных животных к достоверному снижению среднего уровня микроциркуляции по сравнению с интактными крысами до значения $61,5 \pm 3,7$ ПЕ. Обнаруженный факт уменьшения кровоснабжения в костной ткани является дополнительным фактором развития остеопороза при гипоэстрогенном состоянии, приводящего впоследствии к возникновению остеопоротических переломов. В группе животных, получавших в течение восьми недель после овариэктомию один раз в сутки внутривентрально L-аргинин в дозе 200 мг/кг и лозартан в дозе 6 мг/кг, наблюдалось достоверное повышение среднего уровня микроциркуляции в проксимальном метафизе бедра по сравнению с контрольной группой до $109,4 \pm 4,6$ ПЕ.

У интактных крыс с переломами бедра средний уровень микроциркуляции в ткани костной мозоли через 12 недель после начала эксперимента был равен $87,6 \pm 6,3$ ПЕ. У животных с переломами проксимального метафиза бедренной кости на фоне экспериментального остеопороза средний уровень микроциркуляции был статистически

значимо ниже и равнялся $69,7 \pm 5,9$ ПЕ. В группе животных, у которых был моделирован перелом бедра на фоне остеопороза и получавших в течение двенадцати недель после овариэктомии один раз в сутки внутривенно комбинацию L-аргинина в дозе 200 мг/кг и лозартана в дозе 6 мг/кг, наблюдалось достоверное превышение среднего уровня микроциркуляции в костной мозоли над показателями контрольной группы - $119,8 \pm 4,6$ ПЕ.

Таким образом, комбинированное использование L-аргинина в дозе 200 мг/кг и лозартана в дозе 6 мг/кг на фоне остеопороза, вызванного билатеральной овариэктомией, и остеопоротических переломов эффективно предотвращает падение уровня микроциркуляции в проксимальном метафизе бедра: как непосредственно в кости, так и в костной мозоли. Благодаря усилению кровоснабжения костной ткани замедляется развитие остеопороза при гипоэстрогенном состоянии и создаются благоприятные условия для успешной консолидации переломов.

Формула изобретения

Способ коррекции микроциркуляции в костной ткани при экспериментальном остеопорозе и переломах на его фоне, включающий введение лабораторному животному комбинации фармакологических средств после моделирования остеопороза с помощью билатеральной овариэктомии и остеопоротических переломов бедренной кости у самок крыс линии Wistar, отличающийся тем, что в качестве таких средств используют комбинацию L-аргинина в дозе 200 мг/кг и лозартана в дозе 6 мг/кг, которую ежедневно внутривенно вводят лабораторному животному однократно в сутки, на фоне моделирования остеопороза в течение восьми недель, а при переломах - на фоне моделирования остеопороза в течение двенадцати недель.