



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 17/225 (2023.08); G09B 23/28 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023111329, 02.05.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.05.2023Дата регистрации:
05.04.2024

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 02.05.2023

(45) Опубликовано: 05.04.2024 Бюл. № 10

Адрес для переписки:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
"БелГУ", Токтарева Татьяна Михайловна

(72) Автор(ы):

Шкодкин Сергей Валентинович (RU),
Хусейнзода Абдуллои Файзали (RU),
Пономарев Евгений Геннадьевич (RU),
Зубаиди Мохаммедейн Захран Абед
Альфаттах (RU),
Аскари Жехад Кхалил (RU),
Нечипоренко Владислав Юрьевич (RU),
Шкодкин Кирилл Сергеевич (RU),
Дмитриев Вадим Николаевич (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 2289852 C2, 20.12.2006.ЛУКЪЯНОВ А.В. и др. Моделирование
острого пиелонефрита у животных различного
вида. Бюллетень сибирской медицины. 2006,
5 (4), стр. 42-47. ALDERMAN M.H. et al.
Experimental Pyelonephritis. X. Direct Injection
of E. Coli Protoplasts into the Medulla of the
Rabbit Kidney. Yale J Biol Med. 1963, 36(2), pp.
157-164. DESNOTTES (см. прод.)

(54) Способ моделирования пиелонефрита, возникающего после эндоурологических вмешательств

(57) Реферат:

Изобретение относится к экспериментальной медицине, а именно к экспериментальной урологии, и может быть использовано для моделирования пиелонефрита, возникающего после эндоурологических вмешательств. Проводят нижнесрединную лапаротомию и осуществляют введение в мочеточник экспериментального животного культуры микроорганизмов. При этом для поддержания заданного уровня внутрилоханочного давления создают временную окклюзию манометрическим

баллонным катетером, введенным в мочеточник, а кавитационную нагрузку моделируют генератором ультразвуковых волн, установленным в проекции почки из трансдермального доступа. Способ позволяет создать универсальную модель пиелонефрита после эндоурологических вмешательств, где имеет место временная дозированная лоханочная гипертензия, кавитационная нагрузка и инфицированность мочевых путей, за счет совокупности приемов заявленного изобретения.

1 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

J.-F. et al. Experimental Retrograde Pyelonephritis and Cystitis Induced in Rabbits by a Group D Streptococcus sp.: Serum Antibody Assay by a Hemagglutination Test. Infect Immun. 1981, 33 (3), pp.647-650. STOTTER L. et al. A New Method for Producing a Chronic E. coli Pyelonephritis in Rabbits. Nephron. 1975, 15 (6), pp. 444-455.

R U 2 8 1 6 7 8 0 C 1

R U 2 8 1 6 7 8 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 17/225 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61B 17/225 (2023.08); G09B 23/28 (2023.08)

(21)(22) Application: **2023111329, 02.05.2023**

(24) Effective date for property rights:
02.05.2023

Registration date:
05.04.2024

Priority:
(22) Date of filing: **02.05.2023**

(45) Date of publication: **05.04.2024** Bull. № 10

Mail address:
**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
Toktareva Tatyana Mikhajlovna**

(72) Inventor(s):
**Shkodkin Sergei Valentinovich (RU),
Khuseinzoda Abdulloi Faizali (RU),
Ponomarev Evgenii Gennadevich (RU),
Zubaidi Mokhammedein Zakhran Abed
alfattakh (RU),
Askari Zhekhad Kkhalil (RU),
Nechiporenko Vladislav Iurevich (RU),
Shkodkin Kirill Sergeevich (RU),
Dmitriev Vadim Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):
**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Belgorodskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR SIMULATING PYELONEPHRITIS OCCURRING AFTER ENDOUROLOGICAL INTERVENTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to experimental medicine, namely to experimental urology, and can be used to simulate pyelonephritis occurring after endourological interventions. Inferior laparotomy is performed, and a culture of microorganisms is introduced into the ureter of an experimental animal. To maintain a given level of intrapelvic pressure, a temporary occlusion is created with a manometric balloon catheter inserted into the ureter, and the

cavitation load is simulated by the ultrasonic wave generator installed in the projection of the kidney from the transdermal approach.

EFFECT: method enables to create a universal model of pyelonephritis after endourological interventions, where there is a temporary graduated pelvic hypertension, cavitation load and urinary tract infection due to a combination of techniques of the claimed invention.

1 cl, 1 dwg, 1 ex

RU 2 816 780 C1

RU 2 816 780 C1

Изобретение относится к экспериментальной медицине, а именно к экспериментальной урологии и может быть использовано для моделирования и изучения динамики течения пиелонефрита после эндоурологических вмешательств и дистанционной ударно-волновой литотрипсии, которая позволяет количественно менять факторы риска развития пиелонефрита.

Моделирование инфекции верхних мочевых путей весьма востребовано в экспериментальной медицине, что позволяет изучать звенья патогенеза, варианты медикаментозной терапии и схемы диапевтических подходов при пиелонефрите.

Наиболее важным моментом принципиально разделяющие эти модели является способ инфицирования почки. Известны следующие способы доставки бактериального агента:

- внутривенное, известен Способ моделирования пиелонефрита (RU № 2 149 463, публ. 20.05.2000), предусматривающий введение экспериментальному животному микробных клеток. Первоначально экспериментальному животному под наркозом вскрывают брюшную полость, в почечную ткань вводят липополисахарид Клебсиеллы-211 в дозе 0,1 мл (1,75 мкг), после чего ушивают рану и через 24 ч внутривенно вводят разрешающую дозу липополисахаридов в дозе 1,0 мл (17,5 мкг) и суточную взвесь кишечной палочки, взятую от больного пиелонефритом, в дозе 0,2 мл $2 \cdot 10^6$ микробных тел;

- трансперитонеальное, известен Способ моделирования острого пиелонефрита (RU № 2 349 965, публ. 20.03.2009), в котором лабораторным крысам внутрибрюшинно однократно вводят клинический изолят *Escherichia coli* или *Staphylococcus saprophyticus* в концентрации 10^6 - 10^9 КОЕ/мл, выделенный из мочи пациента с острым пиелонефритом и обладающий уропатогенными свойствами.;

- трансректальное, известен Способ моделирования острого пиелонефрита на фоне криогенного воздействия (RU № 2387019, публ. 20.04.2010) в котором лабораторному животному однократно ректально вводят изолят *Staphylococcus saprophyticus*, полученный из мочи пациента с клинической картиной острого пиелонефрита. На следующий день животное подвергают острому холодовому стрессу при температуре $0+2^\circ\text{C}$ в течение 2,5 часов. Способ обеспечивает создание модели заболевания, максимально приближенной к течению острого пиелонефрита в клинических условиях, при техническом упрощении моделирования;

- интравенальное (интрапаренхиматозное), известен Способ моделирования острого гнойного пиелонефрита (RU № 2 188 456, публ. 27.08.2002), в котором в ткань почки вводят шприцем через иглу 5%-ную аутокаловую взвесь в количестве 0,1 мг/100 г массы крысы. Способ позволяет воспроизвести острый гнойный пиелонефрит в эксперименте;

- интравезикальное (Gorur S., Celik S., Hakverdi S., Aslantas O., Erdog˘an S., Aydın M., Ocak S., and Namık K.A. Preventive Effect of Rolipram, a Phosphodiesterase 4 Enzyme Inhibitor, on Oxidative Renal Injury in Acute Ascending Pyelonephritis Model in Rats. *Urology*. 2008;72 (4):743–748.; RU № RU 2202834, публ. 20.04.2003) и интралюминальное (в верхние мочевые

пути) [7-10](Dimopoulos G., Theodorakopoulou M., Armaganidis A., Tzepe I., Lignos M., Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, and Tsaganos T. Esmolol: immunomodulator in pyelonephritis by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Surg Res*. 2015;198:175–184.; RU 2289852, публ. 20.12.2006) введение. Нужно отметить, что наиболее удачные модели предложены для воспроизведения рефлюкс и обструктивного пиелонефрита. В первом случае после

инфицирования мочевого пузыря создают временную интравезикальную обструкцию (Dimopoulos G., Theodorakopoulou M., Armaganidis A., Tzepe I., Lignos M., Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, and Tsaganos T. Esmolol: immunomodulator in pyelonephritis by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Surg Res*. 2015;198:175–184.), во-втором – полную (Katsaris M.P.,

Adamis T., Pistiki A., Carrer D., Galani I., Sabracos L., Droggiti D., Georgitsi M., Damoraki G., Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis† and Chrisofos M. Immunomodulatory Intervention with Interferon-g in Escherichia coli Pyelonephritis. J Urol. 2014;192(2). DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.092.) или частичную (фиксированный перегиб (Wu H., Zhu S., Yu S., Ding G.,

5 Xu J., Li T., Qiao L., Chen Y., Yan J., Cheng X., Wan S., and Li G. Early Drastic Decrease in White Blood Count Can Predict Uroseptic Shock Induced by Upper Urinary Tract Endoscopic Lithotripsy: A Translational Study. J Urol. 2015;193:2116–2122.) обструкцию мочеточника.

Однако, вышеописанные способы не позволяют моделировать пиелонефрит после эндоурологических вмешательств, где имеет место временная дозированная лоханочная гипертензия, кавитационная нагрузка и инфицированность мочевых путей.

Прототипом изобретения является известный Способ моделирования пиелонефрита (RU № 2289852, публ. 20.12.2006). Данный способ моделирования пиелонефрита заключается в следующем:

1. введение в мочеточник экспериментального животного (кролика) культуры микроорганизмов Escherichia coli в титре 10^5 колоний образующих единиц в мл или Chlamydia trachomatis в титре 10^4 , или Ureaplasma urealyticum в титре 10^4 или их сочетаний;
2. при этом после нижнесрединной лапаротомии выделяют и перевязывают мочеточник в нижней трети;
3. после чего проксимальнее места перевязки в мочеточник путем пункции вводят 1 мл культуры микроорганизмов;
4. дополнительно перевязывают мочеточник проксимальнее места пункции.

Недостатком прототипа является то, что в эксперименте моделируется полный блок почки, что

не позволяет воспроизвести пиелонефрит после эндоурологических вмешательств, где имеет место временная дозированная лоханочная гипертензия и кавитационная нагрузка.

Задача изобретения – разработать универсальную модель пиелонефрита, воспроизводящую основные патогенетические звенья пиелонефрита после эндоурологических операций.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является создание универсальной модели пиелонефрита после эндоурологических вмешательств, где имеет место временная дозированная лоханочная гипертензия, кавитационная нагрузка и инфицированность мочевых путей.

Задача изобретения достигается тем, что предложен способ, включающий нижнесрединную лапаротомию и введение в мочеточник экспериментального животного культуры микроорганизмов, причем для введения уропатогена и поддержания заданного уровня внутрилоханочного давления создают временную окклюзию манометрическим баллонным катетером, введенным в мочеточник. Дополнительно создают кавитационную нагрузку генератором ультразвуковых волн 20 Вт с частотой 25-30 МГц, установленным в проекции почки из трансдермального доступа.

Изобретение поясняется следующими фигурами:

Фиг. 1 – изображена схема экспериментальной модели пиелонефрита, где окклюзионный манометрический катетер (а) расположен в мочеточнике кролика (б), постоянство внутрилоханочного давления обеспечивается высотой гидростатического столба (в), для воссоздания кавитационной нагрузки используется генератор механических волн ультразвуковой частоты (г).

Способ осуществляют следующим образом.

Для доступа к устью мочеточника кролику выполняют нижнесрединную

лапаротомию и цистотомию. При наличии эндоскопа 1-1,5 мм в диаметре с рабочим каналом для проведения струны у самок возможна трансуретральная катетеризация устья мочеточника. Далее в мочеточник по струне проводнику устанавливается окклюзионный катетер. Для этих целей удобны манометрические баллонные катетеры. Раздуванием баллона обеспечивается временная окклюзия мочеточника, по просвету катетера после извлечения струны вводят бактериальную взвесь 0,5-1 мл. В исследовании использовали 1 мл уропатогенной полирезистентной кишечной палочки в концентрации 10^5 КОЕ/мл выделенной у пациента с мочекаменной болезнью. В случае необходимости, в особенности если тестируются антибактериальные агенты или вирулентность отдельных штаммов, возможны изменения как вида, так и концентрации патогена. Далее к внутреннему просвету катетера подключается система для внутривенных инфузий, заполненная физиологическим раствором, с помощью которой внутри лоханочное давление поддерживается на заданном уровне, в нашей серии опытов 100 см вод.ст. Для создания кавитационной нагрузки на область поясницы в проекции почки прикрепляется ультразвуковой генератор 25-30 кГц мощностью 20 Вт. С целью улучшения проводимости механических волн кожа прилежащая к генератору обрабатывается гелем для ультразвуковых исследований. Время экспозиции и, соответственно, временной окклюзии, может быть подобрано индивидуально, в нашей серии опытов составило 15 минут. После этого катетер извлекается, а доступ, если он был не эндоскопическим, ушивается.

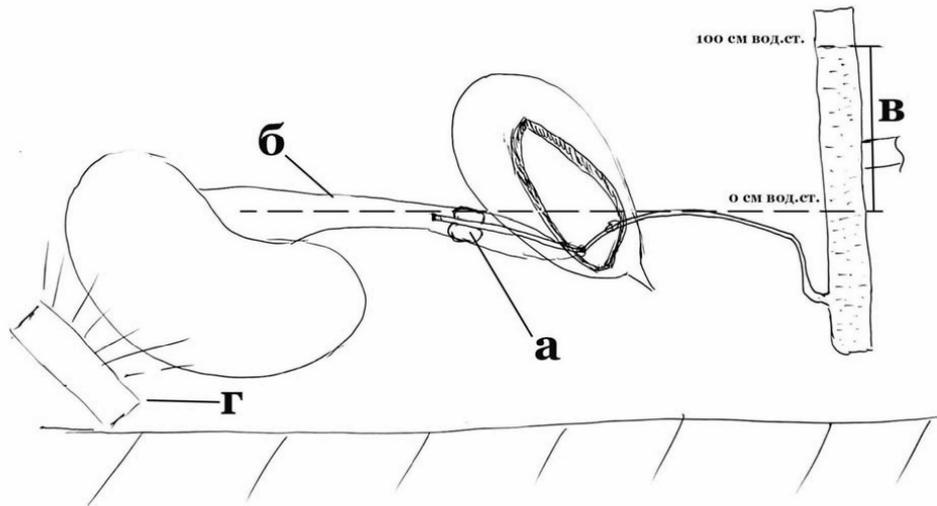
Пример.

Экспериментальная модель пиелонефрита была изучена на 10 кроликах самцах массой 2850-3170 г. Летальность составила 20%, по одному животному погибло на 7 и 15 сутки. На аутопсии гнойный правосторонний пиелонефрит сепсис, бактериология мочи, крови и льготной ткани выявила E.coli. Оставшиеся животные выведены из эксперимента через 2 и 4 недели (по 4 кролика). Макро и микроскопическое исследование выявило признаки гнойного пиелонефрита с выраженной гранулоцитарной инфильтрацией и некробиотическими очагами. Интенсивность и размеры последних снижались, но достоверно различались с контрлатеральной стороной.

Таким образом, предложенный способ достаточно прост в осуществлении и позволяет воспроизводить основные патогенетические звенья пиелонефрита после эндоурологических операций.

(57) Формула изобретения

Способ моделирования пиелонефрита, возникающего после эндоурологических вмешательств, включающий нижнесрединную лапаротомию и введение в мочеточник экспериментального животного культуры микроорганизмов, отличающийся тем, что для введения уропатогена и поддержания заданного уровня внутрилоханочного давления создают временную окклюзию манометрическим баллонным катетером, введенным в мочеточник, кроме того, дополнительно создают кавитационную нагрузку генератором ультразвуковых волн, установленным в проекции почки из трансдермального доступа.



Фиг. 1