



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 39/00 (2021.05); A61K 39/395 (2021.05)

(21)(22) Заявка: 2021106133, 10.03.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 10.03.2021

Дата регистрации:
 12.08.2021

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 10.03.2021

(45) Опубликовано: 12.08.2021 Бюл. № 23

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

(72) Автор(ы):

Нетребенко Александр Сергеевич (RU),
 Гуреев Владимир Владимирович (RU),
 Корокин Михаил Викторович (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Солдатов Владислав Олегович (RU),
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
 Пересыпкина Анна Александровна (RU),
 Гудырев Олег Сергеевич (RU),
 Шкодкин Сергей Валентинович (RU),
 Затолокина Мария Алексеевна (RU),
 Победа Анна Сергеевна (RU),
 Покровский Владимир Михайлович (RU),
 Корокина Лилия Викторовна (RU),
 Гуреева Анастасия Владимировна (RU),
 КочкарOVA Индира Султановна (RU),
 Колесник Инга Михайловна (RU),
 Бурда Юрий Евгеньевич (RU),
 Алехин Сергей Александрович (RU),
 Костина Дарья Александровна (RU),
 Полтев Владимир Юрьевич (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 2695333 C1, 27.03.2019. RU
 2696864 C1, 07.08.2019. ЕЛАГИН В.В. и др.

**ИССЛЕДОВАНИЕ
 РЕНОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ
 ПРОИЗВОДНЫХ ЭРИТРОПОЭТИНА НА
 МОДЕЛИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ
 ПОЧЕК / Кубанский научный медицинский
 вестник, 2018, 25(6), стр. 73-77. GOLUBEV I.V.
 et al. Preclinical study of innovative peptides
 mimicking the tertiary structure of the α -helix B
 (см. прод.)**

RU 2 753 247 C1

RU 2 753 247 C1

(54) Способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке инфликсимабом при ишемически-реперфузионном повреждении

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и урологии, и может быть использовано для коррекции нарушений микроциркуляции в почке. Способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке включает воспроизведение модели ишемически-реперфузионных повреждений почек путем наложения атравматичных сосудистых зажимов на левую почечную ножку на 40 минут.

Для коррекции микроциркуляции вводят внутривенно инфликсимаб в дозировке 10 мг/кг однократно за 1 час до ишемии. Изобретение обеспечивает создание эффективного способа коррекции микроциркуляции в почке при моделировании ишемически-реперфузионных повреждений почек. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

of erythropoietin / *Research Results in Pharmacology*, 2020, 6(2), pages 85-96.

RU 2753247 C1

RU 2753247 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)**2 753 247** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 39/00 (2021.05); A61K 39/395 (2021.05)(21)(22) Application: **2021106133, 10.03.2021**(24) Effective date for property rights:
10.03.2021Registration date:
12.08.2021

Priority:

(22) Date of filing: **10.03.2021**(45) Date of publication: **12.08.2021** Bull. № 23

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Ntrebenko Aleksandr Sergeevich (RU),
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Korokin Mikhail Viktorovich (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Soldatov Vladislav Olegovich (RU),
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),
Peresyapkina Anna Aleksandrovna (RU),
Gudyrev Oleg Sergeevich (RU),
Shkodkin Sergej Valentinovich (RU),
Zatolokina Mariya Alekseevna (RU),
Pobeda Anna Sergeevna (RU),
Pokrovskij Vladimir Mikhajlovich (RU),
Korokina Liliya Viktorovna (RU),
Gureeva Anastasiya Vladimirovna (RU),
Kochkarova Indira Sultanovna (RU),
Kolesnik Inga Mikhajlovna (RU),
Burda Yuriy Evgenevich (RU),
Alekhin Sergej Aleksandrovich (RU),
Kostina Darya Aleksandrovna (RU),
Poltev Vladimir Yurevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) METHOD FOR CORRECTING MICROCIRCULATION DISORDERS IN KIDNEY WITH INFLIXIMAB IN ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to experimental pharmacology and urology, and can be used to correct disorders of microcirculation in the kidney. The method for correcting microcirculation disorders in the kidney includes reproducing a model of ischemia-reperfusion kidney injuries by applying atraumatic vascular clamps on the

left renal pedicle for 40 minutes. To correct microcirculation, infliximab is administered intraperitoneally at a dosage of 10 mg/kg once 1 hour before ischemia.

EFFECT: invention provides creation of an effective method for correcting microcirculation in the kidney when modeling ischemia-reperfusion kidney damage.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

RU 2 753 247 C1

RU 2 753 247 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и урологии.

На сегодняшний день заболеваемость населения онко-урологической патологией остается крайне высокой: согласно данным Росстата в период с 2010 г. по 2018 г. отмечен
5 рост частоты случаев рака почек с 18,7 до 24,3 тысяч в год [И.Н. Шаповал, С.Ю. Никитина. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. - М., 3-46 2019. – с 39]. Согласно современным тенденциям, при выявлении болезни на начальных этапах оптимальным считается выполнение органосохранной операции (резекции почки) [М.А. Газимиев, ООО «Медконгресс», Клинические рекомендации Европейской ассоциации
10 урологов 2020, - Москва, 2020 г., с.71], наиболее часто проводимой в условиях тепловой ишемии. Учитывая данный факт, одной из главных задач, поставленных перед врачами и учеными всего мира, является профилактика развития острого почечного повреждения (ОПП), обусловленного окклюзией почечных сосудов [Basile D.P. Renal endothelial dysfunction in acute kidney ischemia reperfusion injury / D.P. Basile, M.C. Yoder // Cardiovasc.
15 Hematol. Disord. Drug Targets. – 2014. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 3–14].

Одним из перспективных механизмов предупреждения нарушений микроциркуляции в почке при ишемически-реперфузионных повреждениях является фармакологическое
прекондиционирование [Елагин В.В., Костина Д.А., Братчиков О.И., Покровский М.И., Покровская Т.Г. Исследование ренопротективных свойств производных эритропозтина
20 на модели ишемии-реперфузии почек. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(6): 73-77. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-73-77].

Прототипом предлагаемого изобретения является способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке при моделировании ишемически-реперфузионного
повреждения с использованием эритропозтина [Елагин В.В., Костина Д.А., Братчиков
25 О.И., Покровский М.И., Покровская Т.Г. Исследование ренопротективных свойств производных эритропозтина на модели ишемии-реперфузии почек. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(6): 73-77. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-6-73-77]. Биологические эффекты реализуются при связывании со специфическими
30 гетеродимерными рецепторами, в результате чего происходит торможение апоптоза и нормализуется функционирование паренхимы почек. Модель эксперимента включает наложение атравматичных зажимов на обе почечные ножки на 40 минут. С целью профилактики нарушения микроциркуляции в почках однократно внутрибрюшинно за 30 минут до ишемии вводили эритропозтин в дозе 50 МЕ/кг. В результате отмечено улучшение показателей микроциркуляции в ткани почек.

Другим патогенетическим звеном развития нарушений микроциркуляции в почке при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения, является интенсивная
35 миграция и накопление в паренхиме почек моноцитов и макрофагов в ответ на ишемически-реперфузионное повреждение почек. Последние в свою очередь стимулируют массивный выброс провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (TFN- α), приводящих к развитию оксидативного стресса. [Serteser M, Koken T, Kahraman A, Changes in hepatic TNF-alpha levels, antioxidant status, and oxidation
40 products after renal ischemia/reperfusion injury in mice. J Surg Res. 2002;107(2):234–240]. Соответственно другим способом коррекции нарушений микроциркуляции в почке может быть использование фармакологических препаратов снижающих активность
45 IL-1, IL-6, IL-8 и TFN- α .

Поэтому результаты коррекции микроциркуляции в почке при моделировании ишемически-реперфузионного повреждений почек у животных с использованием эритропозтина неудовлетворительны.

В фармакологии известны препараты, снижающие активности фактора некроза опухоли-альфа. Одним из них является инфликсимаб. Он обладает высокой аффинностью к фактору некроза опухоли- α , а так же понижает концентрацию (связывает и ингибирует синтез) IL-1, IL-6, IL-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, оксида азота, металлопротеиназ (коллагеназа, стромелизин), и других индукторов воспаления и тканевой деструкции [Cemal Tasdemir 1, Seda Tasdemir, Nigar Vardi, Burhan Ates, Hakan Parlakpinar, Bulent Kati, Merve Goksin Karaaslan, Ahmet Acet. Protective effect of infliximab on ischemia/reperfusion-induced damage in rat kidney. PMID: 22950848].

Задачей изобретения является создание эффективного способа коррекции микроциркуляции в почке при моделировании ишемически-реперфузионных повреждений почек.

Техническим результатом изобретения является способ коррекции нарушений микроциркуляции при моделировании ишемически-реперфузионных повреждений почек, включающий использование инфликсимаба.

Поставленная задача решается с помощью предлагаемого способа коррекции нарушений микроциркуляции в почке, включающего воспроизведение модели ишемически-реперфузионных повреждений почек путем наложения атравматичных сосудистых зажимов на левую почечную ножку на 40 минут, а коррекцию нарушений микроциркуляции в почке осуществляют внутрибрюшинным введением инфликсимаба в дозировке 10 мг/кг за 1 час до ишемии.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Опыт проводился на белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 280-320г. Моделирование ишемически-реперфузионных повреждений почек производили путем наложения атравматичных сосудистых зажимов на левую почечную ножку на 40 минут. Инфликсимаб вводился внутрибрюшинно за 1 час до моделирования ишемии в дозе 10 мг/кг.

Микроциркуляцию в корковом слое почек измеряли через 5 минут и 24 часа после ишемии с помощью аппаратно-программного комплекса MP100 (Biopac System, Inc., США) с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и поверхностного датчика TSD143, который прикладывался к средней части почки, не затрагивая область ворот. Регистрация и обработка результатов производилась с помощью программного обеспечения AcqKnowledge версии 3.8.1. Значения показателей выражались в перфузионных единицах (ПЕд).

Статистическая обработка результатов исследования.

Статистическую обработку проводили с использованием программной среды вычислений R. Характер распределения признаков в статистической выборке определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка и критерия Шпигельхальтера (библиотека normtest), оценку равенства дисперсий – с помощью критерия Левене (библиотека lawstat). В зависимости от типа распределения признаков и равенства дисперсий значимость полученных результатов оценивали с применением параметрического (ANOVA) или непараметрического (критерий Краскела-Уоллиса) однофакторного дисперсионного анализа, а в качестве post-hoc анализа для выявления различий при межгрупповых сравнениях использовали непарный t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни, соответственно, с поправкой Бенджамини-Хохберга на множественную проверку гипотез. Результаты считали достоверными при $p \leq 0,05$.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Развитие острого повреждения почек, вызванного наложением атравматичного зажима на почечные сосуды, что приводило к нарушению микроциркуляции в почке,

о чем свидетельствует снижение ее величины с 900 ± 42 ПЕд до 219 ± 12 ПЕд ($p < 0,05$) через 5 минут после ишемии, через 24 часа после ишемии с 881 ± 38 ПЕд (у

ложнооперированных) до 430 ± 20 ПЕд (в группе ишемии\реперфузии). Внутривентриальное введение инфликсимаба в дозировке 10 мг/кг за 1 час до ишемии на фоне моделирования ишемически-реперфузионного повреждения почки крыс приводило к достоверному повышению уровня микроциркуляции в почке через 5 минут после ишемии до 674 ± 28 ПЕд, через 24 часа после ишемии до 743 ± 34 ПЕд соответственно, что статистически выше ($p < 0,05$), чем в группе животных без лечения.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о выраженной коррекции нарушения микроциркуляции в почке в условиях воспроизводимой модели ишемически-реперфузионных повреждений почек крыс с использованием инфликсимаба.

Влияние инфликсимаба на микроциркуляцию при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения почек крыс в таблице 1.

Таблица 1

Экспериментальная группа	Микроциркуляции через 5 минут реперфузии, ПЕд	Микроциркуляции через 24 часа реперфузии, ПЕд
<u>Ложнооперированные</u>	900 ± 42^y	881 ± 38^y
<u>Ишемия\реперфузия</u>	219 ± 12^x	430 ± 20^x
<u>Инфликсимаб 10 мг/кг</u>	674 ± 28^{xy}	743 ± 34^{xy}

Примечания: ПЕд. – перфузионные единицы; x - $p < 0,05$ в сравнении с группой ложнооперированных животных; y - $p < 0,05$ в сравнении с группой ишемии\реперфузии.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке, включающий воспроизведение модели ишемически-реперфузионных повреждений почек путем наложения атравматичных сосудистых зажимов на левую почечную ножку на 40 минут, отличающийся тем, что для коррекции микроциркуляции вводят внутривентриально инфликсимаб в дозировке 10 мг/кг однократно за 1 час до ишемии.