



(51) МПК  
*A61K 38/16* (2006.01)  
*A61K 38/18* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 38/16 (2019.02); A61K 38/18 (2019.02); A61P 13/12 (2019.02)*

(21)(22) Заявка: 2018133815, 25.09.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 25.09.2018

Дата регистрации:  
 23.07.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.09.2018

(45) Опубликовано: 23.07.2019 Бюл. № 21

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Костина Дарья Александровна (RU),  
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),  
 Покровский Михаил Владимирович (RU),  
 Гуреев Владимир Владимирович (RU),  
 Якушев Владимир Иванович (RU),  
 Пересыпкина Анна Александровна (RU),  
 Колесниченко Павел Дмитриевич (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 2335296 C1, 10.10.2008. RU  
 2575773 C2, 20.02.2016. WO 2004012759 A2,  
 12.02.2004. КОСТИНА Д.А. и др. "Роль  
 фармакологического прекондиционирования  
 при ишемических и реперфузионных  
 повреждениях почек". Урология, 2017, no. 5,  
 с.139-144. SHARPLES EJ. et al. "Erythropoietin  
 protects the kidney against the injury and  
 dysfunction caused by (см. прод.)

(54) Способ профилактики нарушений функций почек карбамилированным дарбэпоэтином в эксперименте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к экспериментальной фармакологии и урологии, и касается профилактики нарушений функции почек в эксперименте. Для этого белым лабораторным крысам за 24 часа до моделирования патологии почек путем наложения атравматичных зажимов на почечные ножки на 40 минут с последующей реперфузией кровотока

в почках вводят карбамилированный дарбэпоэтин в дозе 50 мкг/кг подкожно в область холки. Введение этого препарата в экспериментально установленный момент времени в заявленной дозе обеспечивает эффективную профилактику ишемически реперфузионных нарушений почек. 1 пр., 2 табл.

(56) (продолжение):

ischemia-reperfusion". J Am Soc Nephrol 2004 Aug;15(8):2115-24.

RU 2 695 334 C1

RU 2 695 334 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 38/16* (2006.01)  
*A61K 38/18* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 38/16 (2019.02); A61K 38/18 (2019.02); A61P 13/12 (2019.02)*(21)(22) Application: **2018133815, 25.09.2018**(24) Effective date for property rights:  
**25.09.2018**Registration date:  
**23.07.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **25.09.2018**(45) Date of publication: **23.07.2019** Bull. № 21

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Kostina Darya Aleksandrovna (RU),  
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),  
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),  
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),  
Yakushev Vladimir Ivanovich (RU),  
Peresypkina Anna Aleksandrovna (RU),  
Kolesnichenko Pavel Dmitrievich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj  
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU  
"BelGU") (RU)****(54) METHOD FOR PREVENTING RENAL DYSFUNCTIONS WITH CARBAMYLATED DARBEPOETIN IN EXPERIMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to experimental pharmacology and urology, and concerns prevention of renal dysfunction in experiment. That is ensured by introducing carbamylated darbepoetin in dose of 50 mcg/kg subcutaneously into a wit area in white labs 24 hours prior to modeling the renal pathology by applying non-traumatic clamps onto

the renal pedicles for 40 minutes, followed by reperfusion of blood flow in the kidneys.

EFFECT: administering the preparation at an experimentally set time in the declared dose provides effective prevention of renal ischemia reperfusion disorders.

1 cl, 1 ex, 2 tbl

RU 2 695 334 C1

RU 2 695 334 C1

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

Острое почечное повреждение остается серьезной проблемой здравоохранения, особенно у госпитализированных и критических пациентов, и является основным фактором риска развития хронического заболевания почек [Belayev L.Y., Palevsky P.M. The link between acute kidney injury and chronic kidney disease. // *Curr Opin Nephrol Hypertens* – 2014. – 23. – 149-154; Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. // *Kidney Int* – 2012. – 81. – 442-448]. Несмотря на поддерживающий уход с использованием заместительной почечной терапии, острая почечная недостаточность по-прежнему связана с увеличением краткосрочной и долгосрочной смертности не только из-за почечной недостаточности, но и из-за сопутствующей дисфункции других органов и систем [Kao C.C., Yang W.S., Fang J.T., et al. Remote organ failure in acute kidney injury. // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2018]. Ведущей причиной острого почечного повреждения является недостаточная перфузия тканей почек, усугубляющаяся дальнейшей реперфузией [Martin, J.L., Gruszczyk, A.V., Beach, T.E. et al. Mitochondrial mechanisms and therapeutics in ischaemia reperfusion injury // *Pediatr Nephrol* – 2018. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3984-5>].

Известен способ профилактики ишемически-реперфузионной травмы почек в эксперименте (Sharples E.J., Patel N., Brown P., et al.: Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 15: 2115–2124, 2004), включающий моделирование патологии путем наложения атравматичных зажимов на почечные ножки крысам-самцам линии Wistar на 45 минут. Для профилактики ишемически-реперфузионной травмы использовали однократное внутривенное введение эритропоэтина в дозе 300 МЕ/кг за 30 или 5 минут до ишемического стимула. Способ обеспечивает уменьшение клубочковых и канальцевых повреждений (по биохимическим и гистологическим критериям), предотвращало активацию каспаз-3, -8 и -9 *in vivo* и снижение апоптотической гибели клеток.

Основным недостатком способа является то, что оценка ренопротективных свойств производится через 6 часов реперфузии, когда выраженность патологических изменений минимальна, что не может свидетельствовать об эффективной профилактике данного рода повреждений. С другой стороны, биохимические критерии повреждения включают оценку концентрации креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации, отражая лишь степень выраженности повреждений клубочкового аппарата и не учитывают колебания уровня мочевины, которая раньше, чем креатинин реагирует на повреждение ткани почек.

Другой способ профилактики ишемически-реперфузионной травмы почек в эксперименте (Okada T, Sawada T, Kubota K. Asialoerythropoietin has strong renoprotective effects against ischemia-reperfusion injury in a murine model. // *Transplantation*. 2007 Aug 27; 84(4):504-10.) включает моделирование патологии путем удаления левой почки и наложения атравматичного зажима на правую почечную ножку лабораторных мышей-самок на 60 минут. Для профилактики ишемически-реперфузионной травмы использовали однократное подкожное введение асиалированного эритропоэтина в дозе 500 МЕ/кг за 30 минут до ишемического стимула. Способ обеспечивает снижение концентрации креатинина и мочевины через 24 часа, уменьшение количества клеток в стадии апоптоза и улучшает выживаемость животных на 7 сутки эксперимента.

Основным недостатком способа является то, что используемая модель позволяет оценить изменения лишь при наличии одной почки, тогда как в условиях клинической практики ишемически-реперфузионные повреждения чаще встречаются у лиц с двумя

почками, кроме того, отсутствует мониторинг критериев острого почечного повреждения в динамике в периоды максимальной выраженности патологических изменений, что не может свидетельствовать об эффективной профилактике данного рода повреждений. С другой стороны, использование в качестве лабораторных животных самок, не позволяет исключить усиление протективных свойств эстрогенов.

Наиболее близким к заявленному является способ профилактики ишемически-реперфузионной травмы почек в эксперименте (Lempiäinen J, Finckenberg P, Levijoki J, Mervaala E. AMPK activator AICAR ameliorates ischaemia reperfusion injury in the rat kidney. *British Journal of Pharmacology*. 2012;166(6):1905-1915. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.01895.x.), включающий воспроизведение модели патологии путем наложения на почечные ножки атравматичных зажимов на 40 минут с последующей реперфузией и введение лабораторному животному 5-амино-4-имидазолкарбоксамид рибозид-1-β-D-рибофуранозида в дозе 500 мг/кг однократно, причем, 5-амино-4-имидазолкарбоксамид рибозид-1-β-D-рибофуранозида вводят внутривенно за 30 минут до моделирования ишемии и выраженность нефропротективных свойств производят однократно через 24 часа реперфузии без расчета скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия.

Основным недостатком способа является то, что профилактика нарушений функций почек оценивается только с помощью измерения сывороточных концентраций креатинина и мочевины без расчета скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия, а также отсутствия данных о динамике на третьи сутки эксперимента, когда патологические изменения достигают своего максимума, что не позволяет полностью говорить об эффективной профилактике нарушений функций почек в эксперименте.

С другой стороны, 5-амино-4-имидазолкарбоксамид рибозид-1-β-D-рибофуранозид в клинических исследованиях III фазы не подтвердил свою эффективность при ишемических и реперфузионных повреждениях сердца, имеющих сходный патогенез с изучаемой моделью [Pokrywka A, Cholbinski P, Kaliszewski P, Kowalczyk K, Konczak D, Zembron-Lacny A. Metabolic modulators of the exercise response: Doping control analysis of an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor δ (GW16) and 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR). *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(4):469–76.]. Кроме того, в качестве средства для наркоза использовался изофлуран, который по данным литературы обладает нефропротективной активностью, что могло исказить полученные результаты исследования [Carraretto, A.R. et al. Does propofol and isoflurane protect the kidney against ischemia/reperfusion injury during transient hyperglycemia?. *Acta Cir. Bras*. [online]. 2013, vol.28, n.3 pp.161-166.].

Задачей предлагаемого изобретения является создание более эффективного способа профилактики нарушений функций почек с использованием карбамилированного дарбэпоэтина.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ профилактики нарушений функций почек с использованием карбамилированного дарбэпоэтина, включающий профилактику лекарственным средством путем однократного введения его раствора белым лабораторным животным с последующим моделированием патологии путем наложения атравматичных зажимов на почечные ножки на 40 минут с последующей реперфузией кровотока в почках, причем в качестве лабораторных животных используют белых крыс линии Wistar, в качестве лекарственного средства используют карбамилированный дарбэпоэтин, вводимый в дозе 50 мкг/кг подкожно в область холки за 24 часа до моделирования ишемии, а оценку выраженности изменения

функциональных показателей производят через 24 и 72 часа реперфузии.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ профилактики нарушений функций почек с использованием карбамилированного дарбэпоэтина в эксперименте, подтверждаемого результатами биохимических исследований и расчета скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия.

Карбамилированные формы более активного, чем эритропоэтин, дарбэпоэтина обладают улучшенным фармакокинетическим профилем и характеризуются отсутствием эритропоэтических свойств (Cassis P., Azzollini N., Solini S., et al. Both darbepoetin alfa and carbamylated erythropoietin prevent kidney graft dysfunction due to ischemia/reperfusion in rats. // *Transplantation*. – 2011. – 92(3). – P. 271-9. doi: 10.1097/TP.0b013e3182241106; Search of new pharmaceuticals on the basis of darbepoetin in the treatment of ischemic stroke (review of literature) / К.М. Reznikov, N.S. Gorbunova, P.D. Kolesnichenko, A.V. Tverskoy, D.A. Kostina, D.A. Bashkatova, V.A. Nikitina // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 125-136. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-125-136.).

Основным преимуществом предлагаемого способа является то, что введение карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 50 мкг/кг однократно за 24 часа до индукции ишемии приводит к выраженной профилактике нарушений функций почек в эксперименте, что подтверждается результатами биохимических исследований и расчета скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия.

#### СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Эксперименты проведены на 80 крысах-самцах линии Wistar массой 180-220 г. Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим.

Выбор крыс-самцов в эксперименте связан с наличием циклических гормональных изменений у самок и ренопротективных эффектов у эстрогенов, что может повлиять на чистоту эксперимента.

Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – группа ложнооперированных животных (24 часа), вторая группа – группа ложнооперированных животных (72 часа), третья группа – с моделированием ишемически-реперфузионных повреждений почек (контроль, 24 часа), четвертая группа – с моделированием ишемически-реперфузионных повреждений почек (контроль, 72 часа), пятая группа – с коррекцией патологии карбамилированным дарбэпоэтином (24 часа реперфузии), шестая группа – с коррекцией патологии карбамилированным дарбэпоэтином (72 часа реперфузии), седьмая группа – с коррекцией патологии дарбэпоэтином (препарат сравнения, 24 часа реперфузии), восьмая группа – с коррекцией патологии дарбэпоэтином (препарат сравнения, 72 часа реперфузии).

Моделирование ишемически-реперфузионного повреждения почек производили следующим образом: под общей анестезией (хлоралгидрат, 300 мг/кг внутривенно) производили срединную лапаротомию, выделяли почечные ножки и последовательно накладывали атравматичные сосудистые зажимы на обе ножки с ишемическим периодом 40 минут под контролем микроциркуляции. Далее производили снятие зажимов, промывали брюшную полость 0,9% раствором натрия хлорида и послойно ушивали рану. Для получения образцов мочи, животных помещали в метаболические клетки со свободным доступом к воде на 12 или 24 часа. Далее измерялся диурез и отбирались образцы для дальнейшего исследования. Через 24 или 72 часа реперфузии лабораторное животное наркотизировали путем внутривенной инъекции хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела животного, производили релапаротомию и отбирали кровь из

правого желудочка для биохимических исследований.

В пятой и шестой экспериментальных группах животным за 24 часа до наложения сосудистых зажимов вводили карбамилированный дарбэпоэтин (ООО «Фармапарк») в дозе 50 мкг/кг однократно подкожно в область холки. В седьмой и восьмой экспериментальных группах животным за 24 часа до наложения сосудистых зажимов вводили дарбэпоэтин в дозе 0,45 мкг/кг однократно подкожно в область холки.

О выраженности ренопротективных свойств судили по результатам биохимических исследований и расчета скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия через 24 и 72 часа реперфузионного периода.

Уровень сывороточного креатинина и мочевины определяли фотоколориметрическим методом с помощью стандартных наборов реактивов. Концентрация ионов калия и натрия в сыворотке крови определялась по стандартной методике, прилагаемой к наборам на автоматическом анализаторе.

Клиренс эндогенного креатинина (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)) рассчитывался следующим образом:

$$СКФ = \frac{\text{креатинин мочи (мкмоль/л)} \times \text{объем мочи (мл)}}{\text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)} \times \text{время (мин)}}$$

Фракционная экскреция натрия (FENa) рассчитывалась по следующей формуле:

$$FENa = \frac{\text{натрий мочи} \times \text{креатинин сыворотки крови}}{\text{натрий сыворотки крови} \times \text{креатинин мочи}} \times 100\%$$

Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов, средней арифметической и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при  $p < 0,05$ . Для расчётов использовали программу статистического анализа Microsoft Excel.

#### ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Через 24 часа реперфузии в группе с моделированием патологии уровень креатинина сыворотки крови не отличался достоверно от группы ложнооперированных животных и составлял  $60 \pm 2,39$  мкмоль/л и  $56,3 \pm 1,37$  мкмоль/л соответственно. Однако за счет снижения диуреза отмечалось падение скорости клубочковой фильтрации с  $0,47 \pm 0,05$  мл/мин в группе ложнооперированных животных до  $0,16 \pm 0,01$  мл/мин в группе ишемии-реперфузии. Через 72 часа отмечалось прогрессирующее снижение фильтрационной способности почек, выражающееся в нарастании уровня сывороточного креатинина с  $59,5 \pm 3,28$  мкмоль/л до  $136,8 \pm 7,02$  мкмоль/л и снижении скорости клубочковой фильтрации с  $0,49 \pm 0,03$  мл/мин в группе ложнооперированных животных до  $0,05$  мл/мин в группе с моделированием патологии.

Исследование сывороточной концентрации мочевины продемонстрировало, что моделирование 40-минутной билатеральной модели ишемии-реперфузии почек приводило к росту данного показателя через 24 часа реперфузии с  $5,82 \pm 0,25$  ммоль/л до  $10,96 \pm 0,33$  ммоль/л, которое несколько нивелировалось через 72 часа, достигая уровня  $8,85 \pm 0,44$  ммоль/л.

В группе ложнооперированных животных уровень фракционной экскреции натрия через 24 и 72 часа составлял  $0,46 \pm 0,02\%$  и  $0,48 \pm 0,03\%$ . Моделирование острого почечного повреждения ишемически-реперфузионного генеза приводило к росту FENa до  $2,12 \pm 0,25\%$  до  $9,42 \pm 0,7\%$  через 24 и 72 часа реперфузии соответственно.

Профилактика нарушений функций почек карбамилированным дарбэпоэтином приводила к снижению сывороточной концентрации креатинина через 72 часа

реперфузии до  $70,8 \pm 3,1$  мкмоль/л и росту скорости клубочковой фильтрации до  $0,29 \pm 0,02$  мл/мин и  $0,33 \pm 0,04$  мл/мин на первые и третьи сутки эксперимента соответственно, отличаясь достоверно от показателей группы контроля и группы препарата сравнения ( $p < 0,05$ ) Уровень сывороточной концентрации мочевины также снижался до  $6,14 \pm 0,31$  ммоль/л и  $6,52 \pm 0,28$  ммоль/л через 24 и 72 часа реперфузии соответственно. Фракционная экскреции натрия на фоне профилактического применения карбамилированного дарбэпоэтина, отражающая канальцевую дисфункцию также снижалась, составляя  $1,05 \pm 0,05\%$  и  $1,31 \pm 0,11\%$  в различные временные точки эксперимента, превосходя по эффективности препарат сравнения.

Профилактика нарушений функций почек дарбэпоэтином приводила к снижению сывороточной концентрации креатинина через 72 часа реперфузии до  $85,1 \pm 1,68$  мкмоль/л и росту скорости клубочковой фильтрации до  $0,21 \pm 0,02$  мл/мин и  $0,22 \pm 0,01$  мл/мин на первые и третьи сутки эксперимента соответственно, отличаясь достоверно от показателей группы контроля лишь на третьи сутки эксперимента ( $p < 0,05$ ) Уровень сывороточной концентрации мочевины снижался до  $7,13 \pm 0,27$  ммоль/л и  $7,15 \pm 0,37$  ммоль/л через 24 и 72 часа реперфузии соответственно. Фракционная экскреции натрия на фоне профилактического применения дарбэпоэтина составила  $1,37 \pm 0,08\%$  и  $2,36 \pm 0,07\%$  в различные временные точки эксперимента. Динамика биохимических маркеров острого почечного повреждения, скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Динамика биохимических маркеров острого почечного повреждения в экспериментальных группах ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Экспериментальная группа	Креатинин (мкмоль/л)		Мочевина (ммоль/л)	
	24 часа	72 часа	24 часа	72 часа
Ложнооперированные	$60 \pm 2,39$	$59,5 \pm 3,28$	$5,82 \pm 0,25$	$5,63 \pm 0,29$
Ишемия-реперфузия	$56,3 \pm 1,37$	$136,8 \pm 7,02^x$	$10,96 \pm 0,33^x$	$8,85 \pm 0,44^x$
Ишемия-реперфузия + карбамилированный дарбэпоэтин	$58,3 \pm 2,29$	$70,8 \pm 3,1^{xy}$	$6,14 \pm 0,31^{xy}$	$6,52 \pm 0,28^{xy}$
Ишемия-реперфузия + дарбэпоэтин	$59,9 \pm 1,79$	$85,1 \pm 1,68^{xy}$	$7,13 \pm 0,27^{xy}$	$7,15 \pm 0,37^{xy}$

Примечание:  $x$  –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ложнооперированных животных;  $y$  –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ишемии-реперфузии.

Таблица 2

Динамика скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия в экспериментальных группах ( $M \pm m$ ;  $n=10$ )

Экспериментальная группа	СКФ, мл/мин		ФЭН, %	
	24 часа	72 часа	24 часа	72 часа
Ложнооперированные	$0,47 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,03$
Ишемия-реперфузия	$0,16 \pm 0,01^x$	$0,05^x$	$2,12 \pm 0,25^x$	$9,42 \pm 0,7^x$
Ишемия-реперфузия + карбамилированный дарбэпоэтин	$0,29 \pm 0,02^{xy}$	$0,33 \pm 0,04^{xy}$	$1,02 \pm 0,05^{xy}$	$1,31 \pm 0,11^{xy}$
Ишемия-реперфузия + дарбэпоэтин	$0,21 \pm 0,02^{xy}$	$0,22 \pm 0,01^{xy}$	$1,37 \pm 0,08^{xy}$	$2,36 \pm 0,07^{xy}$

Примечание:  $x$  –  $p < 0,05$  в сравнении с группой ложнооперированных животных;  $y$  –

$p < 0,05$  в сравнении с группой ишемии-реперфузии.

Таким образом, в предлагаемом способе подкожное введение карбамилированного дарбэпозтина в дозе 50 мкг/кг однократно за 24 часа до индукции ишемии приводит к более выраженной профилактике нарушений функций почек, чем введение дарбэпозтина в дозе 0,45 мкг/кг, что подтверждается результатами биохимических исследований и расчета скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия через 24 и 72 часа реперфузионного периода.

#### (57) Формула изобретения

Способ профилактики нарушений функций почек с использованием карбамилированного дарбэпозтина, включающий профилактику лекарственным средством путем однократного введения его раствора белым лабораторным животным с последующим моделированием патологии путем наложения атравматичных зажимов на почечные ножки на 40 минут с последующей реперфузией кровотока в почках, отличающийся тем, что в качестве лабораторных животных используют белых крыс линии Wistar, в качестве лекарственного средства используют карбамилированный дарбэпозтин, вводимый в дозе 50 мкг/кг подкожно в область холки за 24 часа до моделирования ишемии, а оценку выраженности изменения функциональных показателей проводят в динамике через 24 и 72 часа реперфузии.