



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/05 (2026.05); A61P 13/12 (2026.05)

(21)(22) Заявка: 2026107624, 20.03.2026

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.03.2026

Дата регистрации:
28.07.2026

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 20.03.2026

(45) Опубликовано: 28.07.2026 Бюл. № 22

Адрес для переписки:

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, НИУ
"БелГУ", Крылова Анна Сергеевна

(72) Автор(ы):

Нетребенко Александр Сергеевич (RU),
Покровский Михаил Владимирович (RU),
Лебедев Петр Романович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

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

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2518965 C1, 10.06.2014. RU
2753247 C1, 12.08.2021. IBRAHIM A. et al.
Nephroprotective Effects of Benzyl
Isothiocyanate and Resveratrol Against Cisplatin-
Induced Oxidative Stress and Inflammation /
Front. Pharmacol., 2018, 9:1268, 9 pp. KARA O.
et al. Protective effect of resveratrol on cisplatin
induced damage in rat kidney / Cukurova Med J,
(см. прод.)

(54) Способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек в эксперименте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии, онкологии и урологии, и может быть использовано для коррекции нарушений микроциркуляции в почке при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек в эксперименте. Осуществляют внутрибрюшинное введение цисплатина в первый и восьмой день

эксперимента в дозировке 5 мг/кг. Ежедневно в течение 14 суток перорально вводят ресвератрол в дозировке 12 мг/кг. Изобретение обеспечивает эффективный способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

2022; 47(3), pp. 990-995. HOLTTHOFF J.H. et al. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury / Kidney Int., 2012; 81(4), pp.370-378.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/05 (2026.05); **A61P 13/12** (2026.05)(21)(22) Application: **2026107624, 20.03.2026**(24) Effective date for property rights:
20.03.2026Registration date:
28.07.2026

Priority:

(22) Date of filing: **20.03.2026**(45) Date of publication: **28.07.2026** Bull. № 22

Mail address:

**308015, g. Belgorod, ul. Pobedy, 85, NIU "BelGU",
Krylova Anna Sergeevna**

(72) Inventor(s):

**Netrebenko Aleksandr Sergeevich (RU),
Pokrovskii Mikhail Vladimirovich (RU),
Lebedev Petr Romanovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Belgorodskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**(54) **METHOD FOR CORRECTING MICROCIRCULATION DISORDERS IN KIDNEY IN CISPLATIN-INDUCED ACUTE KIDNEY DAMAGE IN EXPERIMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to experimental pharmacology, oncology, and urology, and can be used to correct microcirculation disorders in the kidney in the case of cisplatin-induced acute kidney damage in the experiment. Cisplatin is administered intraperitoneally on the first and eighth

day of the experiment at a dosage of 5 mg/kg. Resveratrol is administered orally at a dosage of 12 mg/kg daily for 14 days.

EFFECT: invention provides an effective method for correcting microcirculation disorders in the kidney in the case of cisplatin-induced acute kidney damage.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

RU 2 867 066 C1

RU 2 867 066 C1

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

- Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Российской Федерации остается на высоком уровне: более 600 тысяч впервые выявленных случаев в год [С.М. Окладников, С.Ю. Никитина. Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб. / Росстат. - М., 3-46 2023. - 179 с.]. У каждого пятого пациента (в 18,9% случаев) рак диагностируют впервые уже на IV стадии [А.Д. Каприн и др. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. - илл. - 276 с.]. К основным методам лечения распространенных и метастатических форм онкологии относится лекарственная противоопухолевая терапия. Цисплатин - широко используемый химиотерапевтический препарат, который рекомендован для системного применения при большом количестве злокачественных новообразований, однако он обладает выраженной нефротоксичностью, сопровождающейся падением уровня микроциркуляции в паренхиме почек, что в некоторых случаях приводит к редукции дозы или даже полной его отмене [Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., и др. Поражение почек при противоопухолевой терапии // Нефрология. - 2018. - Т. 22. - №5. - С. 17-24]. Цисплатин вызывает внутриклеточные повреждения, приводящие к высвобождению DAMP (молекулярных паттернов, связанных с повреждением) - эндогенных молекул, являющихся лигандами для toll-подобных рецепторов [McSweeney KR, Gadanec LK, Qaradakhi T, et al. Mechanisms of cisplatin-induced acute kidney injury: Pathological mechanisms, pharmacological interventions, and genetic mmitigations. Cancers (Basel). 2021;13(7):1572]. Их активация, в свою очередь, приводит к синтезу хемокинов и других цитокинов, включая фактор некроза опухоли - альфа (TNF- α), который является ключевым медиатором воспаления. В результате иммунные клетки, особенно нейтрофилы и макрофаги, концентрируются в поврежденной области, запуская каскад патологических воспалительных реакций [Veiga-Matos J, Remião F, Motaes A. (2020) Pharmacokinetics and toxicokinetics roles of membrane transporters at kidney level. J Pharm Sci.23:333-356]. Эти события приводят к гибели эпителия проксимальных почечных канальцев, сопровождающейся апоптозом, развитием воспалительной реакции в паренхиме и повреждением сосудов, что приводит к ишемии почек [McSweeney KR, Gadanec LK, Qaradakhi T, et al. Mechanisms of cisplatin-induced acute kidney injury: Pathological mechanisms, pharmacological interventions, and genetic mmitigations. Cancers (Basel). 2021;13(7):1572)]. Таким образом, разработка способов профилактики нарушений микроциркуляции в паренхиме почек, обусловленных развитием каскада патологических воспалительных реакций на фоне цисплатин-индуцированного острого почечного повреждения, является крайне актуальной задачей [Altındag F, Ergen H. Sinapic acid alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by mitigating oxidative stress and apoptosis. Environ Sci Pollut Res Int. 2023 Jan; 30 (5):12402-12411].
- Известен способ коррекции микроциркуляторных нарушений в почках в эксперименте, модель которого включает внутрибрюшинное однократное введение цисплатина в дозировке 6 мг/кг [Bagnis C, Beaufils H, Jacquiaud C, Adabra Y, Jouanneau C, Le Nahour G, Jaudon MC, Bourbouze R, Jacobs C, Deray G. Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. Nephrol Dial Transplant. 2001 May;16(5):932-8]. С целью профилактики нарушения микроциркуляции в почках однократно внутрибрюшинно до инъекции цисплатина вводили эритропоэтин в дозировке 100 МЕ/кг. Для оценки уровня кровотока в почке измеряли клиренс пара-аминогиппуровой кислоты и инулина через 4 и 9 дней после введения цисплатина. В результате отмечено улучшение

показателей микроциркуляции в ткани почек.

Недостатком данного способа является эритропоэтический эффект, оказываемый эритропоэтином, что является нежелательным и может способствовать увеличению риска тромботических событий в первый год после трансплантации почки (эритропоэтин 24,4% по сравнению с плацебо 6,4%) [Aydin Z, Mallat MJ, Schaapherder AF. et al. Randomized trial of short-course high-dose erythropoietin in donation after cardiac death kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(7):1793-1800]. Риск нежелательных сердечно-сосудистых событий на фоне лечения эритропоэтином при терминальной стадии хронической болезни почек также в значительной степени возрастал [Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006 Nov 16; 355(20):2085-98].

Наиболее близким к заявленному решению является способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения с использованием инфликсимаба [Netrebenko AS (2023) Correction of renal ischemia/reperfusion injury with the combination of Infliximab and the erythropoietin-derived peptide mimetic pHBSF. *Research Results in Pharmacology* 9(2): 85-97]. Инфликсимаб обладает высокой аффинностью к фактору некроза опухоли - альфа, а также 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 Parlakpınar, Bulent Kati, Merve Goksin Karaaslan, Ahmet Acet. Protective effect of infliximab on ischemia/reperfusion-induced damage in rat kidney. PMID: 22950848]. Воспроизведение модели ишемически-реперфузионных повреждений почек осуществляли путем наложения атравматичных сосудистых зажимов на левую почечную ножку на 40 минут, а коррекцию нарушений микроциркуляции в почке реализовывали внутрибрюшинным введением инфликсимаба в дозировке 10 мг/кг за 1 час до ишемии. В результате наблюдалось достоверное повышение уровня микроциркуляции в почке через 5 минут и 24 часа после эпизода ишемии.

Недостатком данного способа является то, что применение инфликсимаба приводит к развитию иммуносупрессии, что сопровождается рядом крайне нежелательных побочных эффектов. Нередко наблюдается развитие инфекций различной степени тяжести и локализаций (носоглотки, придаточных пазух носа, мочевых путей) [Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel EF Jr, Griffi n MR. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (1): 82-90].

Описаны также более серьезные бактериальные заболевания: пневмония, эндокардит, сепсис, в том числе с летальными исходами [Leombruno J. The challenges of quantifying the risk of serious infection with tumor necrosis factor antagonist therapy. *J Rheumatol*. 2010; 37 (5): 887-889]. В результате проведения ряда исследований установлено, что использование инфликсимаба у отдельных больных может привести к возникновению и стремительному прогрессированию злокачественных новообразований [Onel KB, Onel K. Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer risk in patients with autoimmune disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62 (7): 1024-1028]. В частности, отмечается увеличение риска развития лимфом на фоне применения инфликсимаба [Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, Heresbach D, Martin A, Schaeffer T, Salmon D, Lemann M, Hermine O, Raphael M, Ravaud P. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (2): 400-408]. Следует упомянуть и о возможности развития кардиологических осложнений: при введении инфликсимаба

было отмечено явное усугубление среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности с нарастанием летальности [Chung ES, Packer M, Lo RH, et al. Randomized, doubleblind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 3133-3140].

- 5 После введения инфликсимаба у пациентов отмечалось уменьшение ударного объема сердца и повышение артериального давления по сравнению с контрольным введением изотонического раствора этим же пациентам через 2 недели [Santos RC, Figueiredo VN, Martins LC, et al. Infliximab reduces cardiac output in rheumatoid arthritis patients without heart failure. *Rev Assoc Med Bras*. 2012; 58 (6): 698-70]. Таким образом, использование
- 10 инфликсимаба с целью коррекции нарушений микроциркуляции в почке при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек не является оптимальным. Перспективным можно считать применение природных веществ, обладающих противовоспалительными свойствами и лишенных вышеперечисленных недостатков.

- Задачей изобретения является создание эффективного способа коррекции нарушений
- 15 микроциркуляции в почке при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек с использованием ресвератрола.

- Техническим результатом изобретения является способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек путем ежедневного перорального введения ресвератрола в дозировке 12 мг/кг в течение
- 20 14 суток, при этом в первый и восьмой день эксперимента внутривентрально вводят цисплатин в дозировке 5 мг/кг.

- Способ осуществляется следующим образом: исследование проводят на 30 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250-300 г. Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболеваний, прошедшие карантинный режим (14 дней).
- 25 Для осуществления эксперимента крыс делят на 3 группы: первая группа моделирования патологии; вторая группа интактных крыс; третья - исследуемая группа. В первой группе моделирование цисплатин-индуцированного острого почечного повреждения осуществляют внутривентральным введением цисплатина в дозировке 5 мг/кг в первый и восьмой день эксперимента. Во второй группе интактным крысам в первый и восьмой
- 30 день эксперимента внутривентрально вводят 2 мл раствора NaCl 0,9% в качестве плацебо. В третьей исследуемой группе крысам в течение 14 суток ежедневно перорально вводят ресвератрол в дозировке 12 мг/кг, а также в первый и восьмой день эксперимента внутривентрально вводят цисплатин в дозировке 5 мг/кг.

- Результаты подвергаются статистической обработке путем расчета среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего ($\pm m$). Оценка статистической
- 35 значимости различий при межгрупповых сравнениях производится по двустороннему t -критерию Стьюдента для независимых групп. Различия считаются статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Пример 1

- 40 К участию в исследовании выбрали крыс, прошедших карантинный режим (14 дней) вивария Белгородского государственного национального исследовательского университета, у которых отсутствовали признаки острых и хронических заболеваний. Условия содержания соответствовали нормам Постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 года N51 и ГОСТ 33044-2014:
- 45 для содержания животных использовали пластиковые клетки, оснащенные специальными металлическими решетчатыми крышками, с секцией для кормления, по 5 особей в каждой, со свободным доступом к пище и воде, на сбалансированном питании для данного вида животных. Показатели окружающей среды поддерживали на следующем

уровне: температура составляла 20-25°C при относительной влажности 60-65%. В качестве подстилки использовали древесные опилки, прошедшие предварительную УФ-стерилизацию.

Для осуществления эксперимента крыс разделили на 3 группы по 10 особей в каждой.

5 В первой группе моделирование цисплатин-индуцированного острого почечного повреждения осуществляли внутрибрюшинным введением цисплатина в дозировке 5 мг/кг в первый и восьмой день эксперимента. Во второй группе интактным крысам в первый и восьмой день эксперимента внутрибрюшинно вводили 2 мл раствора NaCl 0,9% в качестве плацебо. В исследуемой группе крысам в течение 14 суток ежедневно
10 перорально вводят ресвератрол в дозировке 12 мг/кг, а также в первый и восьмой день эксперимента внутрибрюшинно вводили цисплатин в дозировке 5 мг/кг.

Через 14 суток после первого введения цисплатина крыс вводили в общий наркоз с помощью внутрибрюшинного введения хлоралгидрата (Sigma-Aldrich) в дозировке 300 мг/кг массы тела. После наступления анестезии крыс перемещали в помещение с
15 температурой окружающей среды не менее 25°C, в положении на спине крысу фиксировали на специально оборудованном подогреваемом ветеринарном столе. После предварительной обработки операционного поля, заключающейся в механическом удалении волосяного покрова с кожи передней брюшной стенки с последующей обработкой зоны доступа раствором антисептика дважды, выполняли срединную
20 лапаротомию с разрезом по белой линии живота. Далее производили осторожную мобилизацию петель кишечника, вскрывали забрюшинное пространство, с обеих сторон выделяли почечное тело с элементами почечной ножки. Микроциркуляцию в корковом слое почек измеряли с помощью лазерного диагностического аппарата «ЛАЗМА СТ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия), включающего анализаторы периферического
25 кровотока, лимфотока и коферментов ткани «ЛАЗМА-Д», периферический датчик прикладывали к средней части почки, не затрагивая область ворот. Регистрацию и обработку результатов производили с помощью программного обеспечения AcqKnowledge версии 3.8.1. Значения показателей выражались в перфузионных единицах (ПЕд).

30 Уровень микроциркуляции в почке во 2 группе интактных животных составил $25,1 \pm 0,7$ ПЕд. В 1 группе моделирования развитие цисплатин-индуцированного острого почечного повреждения приводило к ухудшению микроциркуляции в почке, о чем свидетельствует падение уровня микроциркуляции до $13,4 \pm 0,9$ ПЕд ($p < 0,05$) через 14 суток после первого введения цисплатина. Ежедневное пероральное введение
35 ресвератрола в дозировке 12 мг/кг на фоне моделирования цисплатин-индуцированного острого повреждения почек крыс приводило к достоверному повышению уровня микроциркуляции в почке на 14 сутки до $18,2 \pm 1,1$ ПЕд, что статистически выше ($p < 0,05$), чем в группе «не леченных» крыс.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют об
40 эффективности коррекции нарушений микроциркуляции в почке при использовании ресвератрола, в условиях воспроизводимой модели цисплатин-индуцированного острого повреждения почек.

Таблица 1

45 Влияние ресвератрола на уровень микроциркуляции при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек крыс

Экспериментальная группа	Микроциркуляции через 14 суток после первого введения цисплатина, ПЕд
1 группа - моделирование патологии	$13,4 \pm 0,9^x$

2 группа - интактные крысы	25,1±0,7 ^y
3 группа - исследуемые крысы	18,2±1,1 ^{xy}

Примечания: ПЕд. - перфузионные единицы; ^x - $p < 0,05$ в сравнении с группой
5 интактных животных; ^y - $p < 0,05$ в сравнении с группой моделирования патологии.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке при цисплатин-
индуцированном остром повреждении почек в эксперименте, включающий
10 внутрибрюшинное введение цисплатина в первый и восьмой день эксперимента в
дозировке 5 мг/кг, отличающийся тем, что ежедневно в течение 14 суток перорально
вводят ресвератрол в дозировке 12 мг/кг.

15

20

25

30

35

40

45