



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)
Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2013115139/14](#), 04.04.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.04.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.04.2013

(45) Опубликовано: [20.08.2014](#) Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2430101 C2, 27.09.2011. RU 2424810 C2, 27.07.2011. RU 2400822 C1, 27.09.2010. EA 17860 B1, 29.03.2013. CN 101513533 A, 26.08.2009. ГУРЬЯНОВ И. А. Молекулярные причины изменения чувствительности аденилатциклазной сигнальной системы сердечной мышцы к биогенным аминам при экспериментальном стрептозотоциновом диабете. Цитология, 2005, Т. 47, N 6, С.

540-548. КУЗНЕЦОВА Л. В. Сердечный выброс и его распределение у бодрствующих крыс с острым стрептозотоциновым диабетом. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1993, Т.115, N6, С. 589-592. LIU Y, et al. The alternative crosstalk between RAGE and nitrate thio redoxin inactivation during diabetic myocardial ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012 Oct 1;303(7):E841-52. DEHGHANI DOLATABADI HR et al. Folic Acid and coenzyme q10 ameliorate cognitive dysfunction in the rats with intracerebroventricular injection of streptozotocin. Iran J Basic Med Sci. 2012 Mar;15(2):719-24

Адрес для переписки:

634012, г.Томск, ул. Киевская, 111а, ФГБУ
"НИИ кардиологии" СО РАМН, Патентовед
Н.Л. Малогина

(72) Автор(ы):

Афанасьев Сергей Александрович (RU),
Крахмаль Надежда Валерьевна (RU),
Егорова Маргарита Владимировна (RU),
Кондратьева Дина Степановна (RU),
Попов Сергей Валентинович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение "Научно-исследовательский
институт кардиологии" Сибирского отделения
Российской академии медицинских наук (RU)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОМ ЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к экспериментальной медицине и может быть использовано для изучения стимуляции эндогенных механизмов васкуляризации сердечной мышцы. В качестве средства, обеспечивающего такую стимуляцию, в эксперименте на крысах предлагается использовать стрептозототин. Препарат вводят однократно внутривентриально в дозе 60 мг/кг через две недели после проведения животным коронароокклюзии. Изобретение обеспечивает эффективное стимулирование эндогенных механизмов развития капилляров в сердечной мышце при постинфарктном ремоделировании. 1 пр., 1 табл.

Изобретение относится к разделу экспериментальной медицины и может быть использовано для создания нового эффективного средства, позволяющего осуществлять стимуляцию эндогенных механизмов васкуляризации сердечной мышцы.

В настоящее время доказано, что тяжесть поражения миокарда в результате коронарной катастрофы в значительной степени определяется наличием сосудистых анастомозов, разветвленностью и плотностью капиллярного русла в сердечной мышце. Развитие капиллярного русла позволяет обеспечить адекватное кровоснабжение сохранного миокарда при его гипертрофии во время постинфарктного ремоделирования сердца. Известно, что в процессе развития хронической коронарной недостаточности происходит активация эндогенных

факторов, стимулирующих развитие микроциркуляторного русла в сердечной мышце. Обнаружение этого феномена послужило основой для развития различных схем гипоксических тренировок. Однако при реальном развитии хронической ишемической болезни сердца (ИБС) в результате нарушения коронарного кровообращения элемент «гипоксической тренировки» так или иначе уже присутствует, а следовательно, происходит активация и эндогенных факторов, стимулирующих механизмы, отвечающие за формирование и рост капилляров и микроциркуляторного русла в целом. Это обстоятельство в значительной мере снижает эффективность и возможность стимуляции роста капилляров в миокарде через дополнительную активацию уже используемых эндогенных механизмов.

Таким образом, разработка средства для дополнительной стимуляции эндогенных механизмов развития капилляров при постинфарктном ремоделировании сердца в условиях эксперимента является весьма актуальной.

Задачей изобретения является разработка средства, позволяющего, в условиях эксперимента, эффективно стимулировать эндогенные механизмы развития капилляров в сердечной мышце при ее постинфарктном ремоделировании.

Поставленную задачу решают однократным введением, на фоне формирующегося экспериментального постинфарктного кардиосклероза, стрептозотоцина в дозе 60 мг/кг внутрибрюшинно.

Известно, что стрептозотоцин это алкилирующее соединение, производное нитрозомочевины (2-deoxy-2-({methyl(nitroso)amino}carbonyl)amino)- β -D-glucopyranose), не обладает фазовой специфичностью, подавляет синтез ДНК, пролиферацию клеток и ингибирует митоз [1]. Используется для терапии некоторых раковых опухолей, не подлежащих хирургическому удалению [2].

Нами впервые экспериментально показано, что после однократного введения стрептозотоцина в дозе 60 мг/кг внутрибрюшинно в миокарде лабораторных животных увеличивается плотность микрососудистого русла. Стимуляция образования новых капилляров в сердечной мышце в ответ на воздействие стрептозотоцина и в процессе постинфарктного ремоделирования сердца осуществляется по разным эндогенным механизмам. Их сочетание может усилить процесс образования новых капилляров в процессе постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы.

В патентной и научно-медицинской литературе не найдено сведений о том, что применение стрептозотоцина у животных с экспериментальным постинфарктным кардиосклерозом позволяет усилить процесс формирования новых микрососудов к сердечной мышце. Данное свойство стрептозотоцина не вытекает из уровня техники в данной области и неочевидно для специалиста.

Исходя из вышеизложенного следует считать, что предлагаемое изобретение соответствует условиям патентоспособности: «Новизна», «Изобретательский уровень», «Промышленная применимость».

Изобретение будет понятно из следующего описания.

Эксперименты проведены на крысах самцах линии Вистар массой 180-200 г. Постинфарктное ремоделирование сердца индуцировали путем окклюзии левой нисходящей коронарной артерии [3], после чего животных содержали в стандартных условиях вивария. Через 2 недели после коронароокклюзии животным однократно вводили стрептозотоцин («Sigma», США) в дозе 60 мг/кг внутрибрюшинно. Выраженность процесса васкуляризации в миокарде оценивали морфологически через 4 недели после инъекции стрептозотоцина.

Пример. Исследование способности стрептозотоцина дополнительно активировать процесс образования новых капилляров в сердечной мышце в процессе ее постинфарктного ремоделирования проводили по следующей схеме. Нами было взято 15 крыс линии Вистар и сформировано 3 группы животных: I группу составили интактные животные (n=5), II группу - крысы с постинфарктным ремоделированием сердца (ПИРС) (n=5), III группу (n=5) - животные, которым через 2 недели после коронароокклюзии однократно вводили стрептозотоцин («Sigma», США) в дозе 60 мг/кг внутрибрюшинно. Всех животных содержали в стандартных условиях вивария. Животных II группы через 6 недель после коронароокклюзии, а животных III группы через 4 недели после введения стрептозотоцина одновременно с животными I группы, используя рауш-наркоз, выводили из эксперимента.

Для морфологического исследования у животных II и III групп использовали фрагменты сохранного миокарда левого желудочка, примыкающего к рубцовой зоне. У животных I группы образцы брали из анатомически сопоставимых участков. Образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине. Готовили серийные парафиновые срезы, которые окрашивали с помощью метенамина-серебра (набор реагентов P.A.S.M. Bio-optica Milano S.p.a., Италия). Изучение полученных препаратов проводили с использованием световой микроскопии на стандартном бинокулярном микроскопе Karl Zeiss «Axiolab A1». В каждом из препаратов в 10 случайно выбранных полях зрения подсчитывали количество капилляров при увеличении $\times 100$ с

вычислением среднего арифметического значения [4].

Полученные данные обрабатывали с применением непараметрического критерия Манна-Уитни.

В морфологических препаратах миокарда, подвергшегося постинфарктному ремоделированию (животные II группы), число выявляемых капилляров (таблица) было статистически значимо больше, чем в аналогичных участках интактного миокарда (животные I группы), $10173,91 \pm 388,88$ против $5304,35 \pm 1776,77$, соответственно.

Таблица			
Плотность капиллярных сосудов, выявляемых в морфологических препаратах стенки левого желудочка интактного и патологически измененного сердца крысы			
Показатель	Группы исследуемого миокарда		
	Интактный	ПИРС	ПИРС + стрептозотцин
Кол-во капилляров в $1 \text{ мм}^2/\text{см}^2$	$5304,35 \pm 1776,77$	$10173,91 \pm 388,88^*$	$11362,32 \pm 1112,94^{**}$
Примечание: ПИРС - постинфарктное ремоделирование сердца; * - статистически значимое ($p < 0,05$) различие с интактной группой; ** - статистически значимое ($p < 0,05$) различие с группой ПИРС.			

Однако при исследовании на морфологических препаратах миокарда животных, у которых развитие постинфарктного ремоделирования сочеталось с однократным введением стрептозотцина (животные III группы), число капилляров составило уже $11362,32 \pm 1112,94$, что статистически значимо выше, чем в миокарде животных II группы.

Этот результат свидетельствует о том, что однократная инъекция стрептозотцина на фоне развивающегося ремоделирования сердечной мышцы после экспериментального инфаркта создает условия для дополнительной интенсификации процесса формирования новых капилляров.

Изобретение может быть использовано в экспериментальных исследованиях для создания новых средств, позволяющих эффективно стимулировать процесса васкуляризации сохранного миокарда при постинфарктном ремоделировании за счет образования новых капилляров.

Литература

1. Wang Z., Gleichmann H. GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. *Diabetes*. 1998; 47 (1): 50-56.
2. Brentjens R., Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg Clin North Am*. 2001; 81 (3): 527-542.
3. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Фалалеева Л.П., Шахов В.П. Инотропная реакция миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на экстрасистолические воздействия. *Бюл. exper. биол.* 2005; 130 (6): 613-616.
4. Микроскопическая техника: Руководство/Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. - М.: Медицина, 1996. - 544 с.

Формула изобретения

Применение стрептозотцина при однократном внутрибрюшинном введении крысам в дозе 60 мг/кг через две недели после проведения им коронароокклюзии в качестве средства для стимуляции процесса васкуляризации сердечной мышцы при ее постинфарктном ремоделировании в эксперименте.

ИЗВЕЩЕНИЯ

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: **05.04.2015**

Дата публикации: [20.11.2015](#)