



(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010114905/14, 13.04.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 13.04.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.04.2010

(45) Опубликовано: 20.12.2011 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2268718 C1, 27.01.2006. RU 2311209 C1, 27.11.2007. RU 2364391 C1, 20.08.2009. US 20060051407 A1, 09.03.2006. CN 101467991, 01.07.2009. ПЕТЬКО А.П. Изучение антиоксидантной активности тамерита. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2000, №3, с.24, 25. ХРАМЦОВА Ю.С. Влияние полиоксидония и тамерита на регенераторные процессы в тканях с (см. прод.)

Адрес для переписки:

620103, г.Екатеринбург, ПСО-103, а/я 13,
 Д.Н. Дудину

(72) Автор(ы):

**Ранцев Максим Анатольевич (RU),
 Сарапульцев Петр Алексеевич (RU),
 Сарапульцев Алексей Петрович (RU),
 Данилова Ирина Георгиевна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Учреждение Российской академии наук
 институт иммунологии и физиологии
 Уральского отделения РАН (RU),
 Ранцев Максим Анатольевич (RU),
 Сарапульцев Петр Алексеевич (RU),
 Сарапульцев Алексей Петрович (RU),
 Данилова Ирина Георгиевна (RU)**

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИММУНОКОРРЕКТОРАМИ ИНФАРКТА МИОКАРДА У КРЫС

(57) Реферат:

Изобретение относится к экспериментальной медицине, а именно к кардиофармакологии и иммунологии, и касается лечения инфаркта миокарда. После создания модели инфаркта миокарда проводят внутривенное введение животным иммунокорректора тамерита в дозировке 3 мг/кг каждые сутки в течение семи дней. По

результатам гистологического исследования ткани миокарда после первых, третьих и седьмых суток судят о достаточности и эффективности проведенного лечения. Способ обеспечивает эффективное лечение инфаркта миокарда в острой фазе за счет снижения интенсивности острой воспалительной реакции, ускоряет формирование грануляционной ткани. 2 табл.

(56) (продолжение):

различной восстановительной способностью. Иммунология, 2005, т.26, №4, с.198-200. CHERESHNEV VA et al. Role of functional activity of phagocytic mononuclear system in the formation of autoprosthesis for angioplasty Bull Exp Biol Med. 2005 Aug; 140(2):217-8.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 437 165** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2010114905/14, 13.04.2010

(24) Effective date for property rights:
13.04.2010

Priority:

(22) Date of filing: 13.04.2010

(45) Date of publication: 20.12.2011 Bull. 35

Mail address:

620103, g.Ekaterinburg, PSO-103, a/ja 13, D.N.
Dudinu

(72) Inventor(s):

**Rantsev Maksim Anatol'evich (RU),
Sarapul'tsev Petr Alekseevich (RU),
Sarapul'tsev Aleksej Petrovich (RU),
Danilova Irina Georgievna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii nauk institut
immunologii i fiziologii Ural'skogo otdelenija
RAN (RU),
Rantsev Maksim Anatol'evich (RU),
Sarapul'tsev Petr Alekseevich (RU),
Sarapul'tsev Aleksej Petrovich (RU),
Danilova Irina Georgievna (RU)**

(54) **METHOD OF IMMUNE CORRECTOR THERAPY OF MYOCARDIAL INFRACTION IN RATS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: modelling a myocardial infraction is followed by intravenous introduction of the immune corrector tamerite 3 mg/kg in an animal every days for seven days. The histological results of the myocardial tissue presented after the first,

third and seventh days show the sufficiency and efficacy of the therapy.

EFFECT: effective therapy of the acute myocardial infraction ensured by reducing the intensity of an acute inflammatory reaction, providing faster granulation tissue formation.

2 tbl

R U 2 4 3 7 1 6 5 C 1

R U 2 4 3 7 1 6 5 C 1

Изобретение относится к экспериментальной медицине, а именно к экспериментальной форме инфаркта миокарда у крыс, и может быть использовано после моделирования инфаркта миокарда у крыс для последующего медикаментозного воздействия и наблюдения его эффективности.

Инфаркт миокарда относится к числу наиболее частых нозологических форм и составляет 3,9% среди мужчин и 2,2% среди женщин, что выводит ее на одно из первых мест в мире. При этом в России от инфаркта миокарда ежегодно умирает 330 мужчин и 154 женщины на 100 тысяч населения, что в 3,2 раза больше, чем в США. Эти обстоятельства свидетельствуют о высокой актуальности проблемы ИМ, в частности его лечения.

В Рекомендациях рабочей группы Европейского Кардиологического общества (2000) и в основывающихся на них Российских Рекомендациях (2001) лечение развившегося инфаркта миокарда базируется на применении бета-блокаторов, нитратов, антагонистов кальция и антитромбоцитарных агентов (аспирин, тиенопиридины, блокаторы гликопротеиновых Пв/Ша рецепторов тромбоцитов). Несмотря на большое количество различных оперативных и консервативных методов лечения смертность при остром инфаркте миокарда продолжает оставаться высокой: ранние осложнения приводят к 10-15% госпитальной летальности.

Основными причинами летального исхода являются развитие сердечной недостаточности и нарушения ритма и проводимости, обусловленные в первую очередь величиной развившегося инфаркта миокарда и прогрессирующим вовлечением в процесс интактных клеток миокарда. Высокая летальность диктует необходимость разработки новых методов лечения этого тяжелого заболевания, которые бы предотвращали развитие или снижали выраженность указанных осложнений инфаркта миокарда.

Моделирование острого инфаркта миокарда на крысах, по мнению авторов, является наиболее обоснованным, т.к. эти лабораторные животные имеют схожее с человеком течение физиологических и патологических процессов, что позволяет использовать результаты исследований на животных для создания новых методов лечения этого заболевания у человека.

Известен для лечения инфаркта миокарда препарат атенолол, который обладает сложным механизмом действия: блокирует бета-1-адренорецепторы, за счет чего уменьшается стимулирующее влияние на сердце симпатической иннервации и циркуляция в крови катехоламинов, оказывает антиангинальное, гипотензивное и антиаритмическое действие.

Введение: начальное введение осуществляется внутривенно в дозе 5 мг, через 5 минут еще 5 мг, затем через час начинается прием препарата внутрь по 50-100 мг в сутки.

Недостаток: препарат противопоказан при бронхообструктивном синдроме, синдроме слабости синусового узла, АВ-блокаде и застойной сердечной недостаточности; достоверная эффективность в урежении повторных инфарктов миокарда и снижение летальности проявляется только при длительном лечении (около 2 лет).

Источники информации

1. Избранные разделы внутренней медицины. Екатеринбург, 2007. Том 4, с.101-172.
2. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2003 г., с.3-1104.

Известен препарат ацетилсалициловая кислота, который входит в международные и

российские рекомендации лечения инфаркта миокарда - прототип.

Ацетилсалициловая кислота угнетает активность ЦОГ - основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, что обеспечивает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, а также ингибирует образование ТХА₂, подавляя тем самым агрегацию тромбоцитов.

Его положительные стороны: при длительном применении (не менее 2 лет) снижает частоту повторных инфарктов миокарда.

Отрицательные стороны: препарат противопоказан при пептических язвах, местных кровотечениях, геморрагических диатезах; у 40% больных не проявляется антиагрегационный эффект, считающийся основным элементом противоинфарктного действия препарата.

Источники информации

3. Избранные разделы внутренней медицины. Екатеринбург, 2007. Том 4, с.101-172.

4. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2003 г., с.3-1104.

Технической задачей изобретения является повышение эффективности лечения инфаркта миокарда с помощью использования различных по химическому строению препаратов, обладающих иммунокорректирующими свойствами.

Для решения поставленной задачи предлагается способ лечения иммунокорректорами инфаркта миокарда у крыс после его моделирования, основанный на медикаментозном вмешательстве, отличающийся тем, что после создания модели инфаркта миокарда выполняется внутривенное введение иммунокорректора тамерит в дозировке 3 мг/кг каждые сутки в течение семи дней с проведением гистологического исследования ткани миокарда после первых, третьих и седьмых суток, а по результатам этих исследований судят о достаточности и эффективности проведенного лечения.

Известна группа препаратов, относящихся к классу иммунокорректоров производных разных химических групп, например тамерит. Действие этих веществ отличается от ныне используемых в медицинской практике препаратов. До настоящего времени не изучено действие при ишемической и острой фазах инфаркта миокарда. В данной заявке описано клинические испытания этих препаратов для лечения экспериментального инфаркта миокарда у крыс. Действие других иммуномодуляторов сейчас изучается.

Лечение происходит следующим образом.

Выполняется моделирование инфаркта миокарда у крыс, одинакового по степени тяжести, с последующим внутривенным введением одной группе животных соединения тамерита, при этом исследование показателей цитолитического синдрома - трансаминаз и гистологическое исследование ткани миокарда осуществляется в течение 7 суток.

Воздействуя на характер островоспалительной реакции (уменьшая поступление нейтрофильных лейкоцитов, выделяющих факторы стимуляции воспаления, тамерит в дозировке 3 мг/кг корректирует течение острой фазы синдрома системной воспалительной реакции, что приводит к уменьшению выраженности лейкоцитарной реакции, стимулирует миграцию иммунокомпетентных клеток - лимфоцитов, плазматических клеток, тучных клеток, макрофагов в очаги некроза, ускоряет формирование грануляционной ткани с пролиферацией клеток фибробластического ряда и вызывает замещение зоны некроза рубцовой тканью, представленной

активными фибробластами и волокнистыми структурами, без явлений гнойного воспаления рубцовой тканью.

Прослежено действие на течение острой фазы экспериментального инфаркта миокарда тамерита в 50 случаях.

Результаты экспериментов.

Сравнение эффективности влияния иммунокорректора тамерита на биохимические показатели крови ($M \pm m$) в динамике развития экспериментального инфаркта миокарда				
Показатели	Интактные крысы	Животные с экспериментальным инфарктом миокарда		
		1-е сутки ИМ	5-е сутки ИМ	7-е сутки ИМ
	(n=5)	тамерит (n=5)	тамерит (n=5)	тамерит (n=5)
КФК (мкмоль/л-мин)	146,92±22,6	323±43,79*	405±27,84*	291,35±18,90*
АСТ (мкмоль/л-сут)	0,193±0,014	0,254±0,034	0,204±0,029	0,177±0,024 ^x
ЛДГ ₁₋₂ (мкмоль/л-сут)	165,15±34,6	248,84±41,10*	187,94±34,37	

Примечание. Достоверность различий биохимических показателей у экспериментальных и интактных животных: * - $p < 0,05$, у животных, получавших препарат тамерит ^x - $p < 0,05$

Сравнение гистоморфологических данных в различные сроки экспериментального инфаркта миокарда при лечении иммунокорректором тамеритом		
Сроки исследования	ИМ у интактных животных	ИМ у животных, получавших тамерит
1-е сутки	1. Зона повреждения носит трансмуральный характер, представлена кардиомиоцитами с явлениями кариолизиса, плазмозиса и плазморексиса. 2. Инфильтрация зоны повреждения сегментоядерными лейкоцитами диффузная.	1. Зона повреждения носит субэпикардальный характер, представлена кардиомиоцитами с явлениями кариолизиса, плазмозиса и плазморексиса. 2. Миграции полиморфно-ядерных лейкоцитов не обнаружено. Демаркационный вал не формируется.
5-е сутки	1. Зона инфаркта представлена некротизированными кардиомиоцитами, окружена демаркационным валом. 2. Обнаруживаются признаки формирования грануляционной ткани. 3. В прилежащих структурах отмечается нейтрофильная инфильтрация эндомизия.	1. Зона инфаркта представлена некротически измененными кардиомиоцитами с явлениями плазмозиса, плазморексиса и кариолизиса. 2. По периферии перифокальной области обнаруживаются скопления лимфоцитов и макрофагов, отмечается пролиферация фибробластов, т.е. элементов грануляционной ткани.
7-е сутки	1. Сохраняется дезинтеграция мышечных клеток. 2. По краям зоны некроза формируется грануляционная ткань с большим количеством фибробластов, синусоидальных гемокапилляров. 3. Сохраняется инфильтрация лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами.	1. Зона инфаркта представлена грануляционной тканью из пролиферирующих фибробластов и макрофагов. 2. В зоне рубца определяется умеренная лимфоцитарная инфильтрация, макрофаги и пролиферирующие фибробласты.

Принципиальное отличие гистоморфологической картины у животных с экспериментальным инфарктом миокарда, получавших различные по химическому строению иммунокорректоры и не получавших лечения, выявилось в наличии у не получавших лечения животных выраженного лейкоцитарного воспаления в зоне инфаркта, приводившего к увеличению распространения воспаления на первоначально интактный миокард и значительно более позднему рубцеванию миокарда. У животных с экспериментальным инфарктом миокарда, получавших иммунокорректоры, например тамерит, лекарственный препарат вызывал преобладание лимфоцитарно-макрофагальной воспалительной реакции, ускорявшей регенераторные процессы как в зоне некроза, так и в околоинфарктных участках. При этом практически одинаковая эффективность лечения и, самое главное, одинаковая гистоморфологическая картина в зоне воспаления позволяют сделать вывод о том,

что различные по химическому строению иммунокорректоры имеют одинаковый механизм действия и оказывают одинаково эффективное лечебное воздействие при инфаркте миокарда.

5

Формула изобретения

Способ лечения иммунокорректорами инфаркта миокарда у крыс после его моделирования, основанный на медикаментозном вмешательстве, при этом после создания модели инфаркта миокарда выполняется внутривенное введение
10 иммунокорректора тамерит в дозировке 3 мг/кг каждые сутки в течение семи дней с проведением гистологического исследования ткани миокарда после первых, третьих и седьмых суток, а по результатам этих исследований судят о достаточности и эффективности проведенного лечения.

15

20

25

30

35

40

45

50