



(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/28 (2006.01); *A61F 9/00* (2006.01); *A61K 38/16* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017110481, 29.03.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.03.2017

Дата регистрации:
 02.02.2018

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 29.03.2017

(45) Опубликовано: 02.02.2018 Бюл. № 4

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

(72) Автор(ы):

Пересыпкина Анна Александровна (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Левкова Елена Александровна (RU),
 Губарева Виктория Олеговна (RU),
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
 Шабельникова Анна Сергеевна (RU),
 Никитина Владислава Александровна (RU),
 Кочкарова Индира Султановна (RU),
 Шарапов Михаил Валерьевич (RU),
 Пажинский Антон Леонидович (RU),
 Колесниченко Павел Дмитриевич (RU),
 Автина Татьяна Валерьевна (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 2539629 C1, 20.01.2015. RU
 2575773 C2, 20.02.2016. KG 1260 C1, 30.06.2010.
 ЕА 22418 В1, 30.12.2015. САМСОНОВА К.И.
 и др. Эффективность карбамилированного
 дарбэпоэтина (СdЕРО) при
 экспериментальной ишемии головного
 мозга. Современное решение актуальных
 научных проблем медицины, Материалы
 конференции, 15-16 марта 2017 г., Н.
 Новгород, с. 197. (см. прод.)

(54) Способ профилактики ишемической нейропатии зрительного нерва карбамилированным дарбэпоэтином в эксперименте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и офтальмологии, и может быть использовано для профилактики ишемической нейропатии зрительного нерва. Способ включает моделирование ишемической нейропатии

зрительного нерва путём ежедневного внутрибрюшинного введения лабораторным крысам-самцам линии Wistar N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 12,5 мг/кг массы крысы в течение 28 сут и однократного повышения внутриглазного давления до 110 мм

рт.ст. в течение 5 мин. Фармакологическую коррекцию патологии проводят путем введения карбамилированного дарбэпоэтина подкожно в область холки в дозе 300 мкг/кг массы крысы 1 раз в 3 дня. Введение осуществляют в 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 сут эксперимента. Причем L-NAME вводят через 30 мин после введения карбамилированного дарбэпоэтина. Профилактику ишемической нейропатии

подтверждают результатами офтальмоскопии, лазер-Доплер флоуметрии и электроретинографии на 29 сут эксперимента. Предлагаемый способ позволяет эффективно проводить профилактику ишемической нейропатии зрительного нерва, что подтверждается высокими значениями уровня ретинальной микроциркуляции и восстановлением электрофизиологической активности сетчатки. 1 пр., 1 табл.

(56) (продолжение):

KERTMEN H et al. The comparative effects of recombinant human erythropoietin and darbepoetin-alpha on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit. Acta Neurochir (Wien), 2014 May;156(5):951-62. RAMIREZ R et al. Carbamylated darbepoetin derivative prevents endothelial progenitor cell damage with no effect on angiogenesis. J Mol Cell Cardiol. 2009 Dec; 47(6): 781-8.

R U
2 6 4 3 5 7 9
C 1

R U
2 6 4 3 5 7 9
C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

G09B 23/28 (2006.01); *A61F 9/00* (2006.01); *A61K 38/16* (2006.01)(21)(22) Application: **2017110481, 29.03.2017**(24) Effective date for property rights:
29.03.2017Registration date:
02.02.2018

Priority:

(22) Date of filing: **29.03.2017**(45) Date of publication: **02.02.2018** Bull. № 4

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Peresypkina Anna Alekandrovna (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Levkova Elena Aleksandrovna (RU),
Gubareva Viktoriya Olegovna (RU),
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),
Shabelnikova Anna Sergeevna (RU),
Nikitina Vladislava Aleksandrovna (RU),
Kochkarova Indira Sultanovna (RU),
Sharapov Mikhail Valerevich (RU),
Pazhinskij Anton Leonidovich (RU),
Kolesnichenko Pavel Dmitrievich (RU),
Avtina Tatyana Valerevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) METHOD FOR PREVENTING ISCHEMIC NEUROPATHY OF THE OPTIC NERVE BY CARBAMYLATED DARBEPOETIN IN EXPERIMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to experimental pharmacology and ophthalmology, and can be used to prevent ischemic neuropathy of optic nerve. Method involves modeling the ischemic neuropathy of the optic nerve by daily intraperitoneal administration of N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) in Wistar line lab rats at a dose of 12.5 mg/kg for 28 days and a single intraocular pressure rise up to 110 mm Hg within 5 minutes. Pharmacological correction of the pathology is carried out by injecting carbamylated darbepoetin subcutaneously into the withers area at a dose of 300 mcg/kg of rat weight once (1 time) per 3 days. Injection

is carried out in 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 day of the experiment. Wherein L-NAME is administered 30 min after the administration of carbamylated darbepoetin. Prophylaxis of ischemic neuropathy is confirmed by the results of ophthalmoscopy, laser-Doppler flowmetry and electroretinography for 29th day of the experiment.

EFFECT: proposed method allows to effectively prevent ischemic neuropathy of the optic nerve, which is confirmed by high values of retinal microcirculation level and restoration of electrophysiological activity of the retina.

1 cl, 1 ex, 1 tbl

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

По известным литературным источникам – артериальная гипертензия, существуя длительно, приводит к возникновению серьезных осложнений со стороны органа зрения [Савина Ю.Н., Долгих В.В., Погодина А.В. и др. Ранние проявления гипертонической ангиохориоретинопатии у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // Офтальмохирургия.– 2014.– №3.– С.48-52]. Следует отметить три главных фактора в патогенезе гипертензивной нейроретинопатии: сужение и повышение проницаемости сосудов, а также атеросклероз. Выраженное сужение артериол сетчатки из-за спазма их стенок происходит в ответ на повышение уровня артериального давления [Khurana A.R., Khurana B., Chauhan S. et al. Hypertensive retinopathy an overview // Haryana J. Ophthalmol.– 2014.– Vol. VII.– P. 64-66].

Дарбэпоэтин является столь же эффективным нейропротектором, как и эритропоэтин [The comparative effects of recombinant human erythropoietin and darbepoetin-alpha on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit / Kertmen H, Güner B, Yilmaz ER et al. // Acta Neurochir (Wien). – 2014 May; 156(5): 951-62. doi: 10.1007/s00701-014-2008-x], поэтому возможно предположить, что карбамилированный дарбэпоэтин будет проявлять протективное действие на модели ишемической нейропатии зрительного нерва на фоне артериальной гипертензии.

В связи с вышесказанным следует отметить актуальность изучения протективных эффектов карбамилированного дарбэпоэтина (препарата Карбамилированный дарбэпоэтин, раствор для инъекций, ООО «Фармапарк», Россия) на модели ишемической нейропатии зрительного нерва в эксперименте.

Известен способ лечения нейропатии зрительного нерва или врожденной атрофии зрительного нерва с помощью офтальмологического нейропротектора (заявка на изобретение № 2014152906, публ. 20.08.2016), включающий введение лицу, нуждающемуся в таком лечении, офтальмологической композиции, содержащей по меньшей мере один ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и фармацевтически приемлемый носитель, отличающийся тем, что указанный по меньшей мере один ингибитор АПФ представляет собой фозиноприл, рамиприл, каптоприл, трандолаприл и др. Указанная нейропатия зрительного нерва или атрофия зрительного нерва выбрана из группы, включающей: врожденную атрофию зрительного нерва, ишемическую нейропатию зрительного нерва, воспалительную нейропатию зрительного нерва и др. Указанная офтальмологическая композиция имеет форму твердого вещества или раствора, может быть введена перорально, парентерально, внутривенно, внутримышечно, местно или путем внутриглазного введения. Местное введение осуществляется с помощью глазных капель.

Основным недостатком способа является то, что в формуле изобретения не приведены дозы и режимы дозирования при разных путях введения офтальмологической композиции для лечения нейропатии зрительного нерва или врожденной атрофии зрительного нерва. Кроме того, нет данных, подтверждающих фармакологическую эффективность данной офтальмологической композиции, а именно результатов доклинических и клинических исследований.

Наиболее близким к заявленному решению является способ профилактики ишемии сетчатки эритропоэтином в эксперименте (патент на изобретение RU 2539629, опубл. 20.01.2015), включающий воспроизведение модели патологии и введение лабораторному животному рекомбинантного эритропоэтина в дозе 50 МЕ/кг, отличающийся тем, что рекомбинантный эритропоэтин вводят однократно в 1-й день эксперимента

внутрибрюшинно в качестве прекодиционирующего агента, а через 30 мин проводят моделирование ишемии сетчатки путем оказания механического давления (110 мм рт.ст.) на переднюю камеру глаза в течение 30 мин в 1-й день эксперимента.

Основным недостатком способа является то, что профилактика ишемии сетчатки рекомбинантным эритропоэтином в эксперименте подтверждается только результатами оценки уровня микроциркуляции в сетчатке методом лазер-Доплер флоуметрии (ЛДФ) без проведения других информативных методов анализа, а именно офтальмоскопии, электрофизиологических исследований, что не позволяет полностью говорить об эффективной профилактике ишемии сетчатки в эксперименте.

Задачей предлагаемого изобретения является создание эффективного способа профилактики ишемической нейропатии зрительного нерва с использованием карбамилированного дарбэпоэтина в эксперименте, подтверждаемого результатами ЛДФ, офтальмоскопии и электрофизиологических исследований.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ профилактики ишемической нейропатии зрительного нерва карбамилированным дарбэпоэтином в эксперименте, включающий моделирование патологии путем ежедневного внутрибрюшинного (в/б) введения лабораторным крысам-самцам линии Wistar N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 12,5 мг/кг массы крысы в течение 28 сут и однократного повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт.ст. в течение 5 мин на 26 сут эксперимента, а также фармакологическую коррекцию патологии карбамилированным дарбэпоэтином путем его введения подкожно в область холки в дозе 300 мкг/кг массы крысы 1 раз в 3 дня (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 сут эксперимента), причем L-NAME вводят через 30 мин после введения карбамилированного дарбэпоэтина, подтверждаемый результатами офтальмоскопии, лазер-Доплер флоуметрии и электроретинографии (ЭРГ) на 29 сут эксперимента.

Основным преимуществом предлагаемого способа является то, что введение карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг массы крысы приводит к выраженной коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва в эксперименте, так как карбамилированный дарбэпоэтин обладает цитопротективным эффектом [Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic / Leist M, Ghezzi P, Grasso G et al. // Science. – 2004 Jul 9;305(5681):239-42], что подтверждается офтальмоскопической картиной, улучшением уровня ретинальной микроциркуляции, восстановлением электрофизиологической активности сетчатки при коррекции патологии карбамилированным дарбэпоэтином.

Офтальмоскопию, регистрацию уровня микроциркуляции в сетчатке и ЭРГ проводили на 29 сутки эксперимента.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Эксперименты проведены на 40 крысах-самцах линии Wistar массой 225-275 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 эндотелиопротективных свойств у эстрогенов, что может повлиять на чистоту эксперимента с использованием L-NAME (неселективного блокатора NO-синтазы).

Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – группа интактных животных, вторая группа – с ишемической нейропатией зрительного нерва (контроль), третья группа – с коррекцией патологии карбамилированным дарбэпоэтином (Карбамилированный дарбэпоэтин, раствор для инъекций, ООО «Фармапарк», Россия);

четвертая группа - с коррекцией патологии рекомбинантным эритропоэтином («Эпокрин» эпоэтин альфа, ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» Федерального медико-биологического агентства г. Санкт-Петербург, Россия) (препарат сравнения).

5 Моделирование ишемической нейропатии зрительного нерва производили путем ежедневного в/б введения лабораторным крысам-самцам линии Wistar L-NAME в дозе 12,5 мг/кг массы крысы в течение 28 сут и однократного повышения ВГД до 110 мм рт.ст. в течение 5 мин на 26 сут эксперимента. Подтверждением формирования патологии на 29 сут эксперимента служило побеление глаза лабораторных животных вследствие
10 развития ишемии.

Для измерения кровяного давления у крыс (на хвосте) применена система неинвазивного измерения кровяного давления у небольших животных NIBP200 в составе комплекса Viорас-systems MP-150. На фоне ежедневного в/б введения L-NAME в течение 28 сут у крыс сформировалась артериальная гипертензия (на 29 сут эксперимента: САД
15 204,8 мм рт.ст., ДАД 164,2 мм рт.ст. в группе с патологией; САД 139,2 мм рт.ст., ДАД 104,2 мм рт.ст. в группе интактных, $p < 0,05$).

В третьей группе животных за 30 мин до введения L-NAME вводили карбамилированный дарбэпоэтин подкожно в область холки в дозе 300 мкг/кг массы тела крысы 1 раз в 3 дня (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 сут эксперимента). Режим
20 дозирования связан с длительным периодом полувыведения препарата (около 69 часов).

В четвертой группе животных за 30 мин до введения L-NAME вводили рекомбинантный эритропоэтин подкожно в область холки в дозе 50 МЕ/кг массы тела крысы 1 раз в 3 дня (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 сут эксперимента). Терапевтические дозы препаратов получены в результате переноса доз с человека на крысу с
25 использованием формулы межвидового переноса и коэффициента пересчета доз для разных видов животных в зависимости от массы тела по Улановой И.П.

О выраженности протективного эффекта судили по офтальмоскопической картине, электрофизиологическим изменениям и уровню микроциркуляции в сетчатке крыс на 29 сут эксперимента. Для этого под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг массы тела
30 крысы, в/б) животное фиксировали.

Для исследования глазного дна у экспериментальных животных применена прямая офтальмоскопия на 29 сутки эксперимента (офтальмоскоп Vx a Neitz, Япония). Для расширения зрачка использовали глазные капли Ирифрин 2,5%. Офтальмоскоп приближали к глазу крысы и направляли в него пучок света с расстояния 0,5-2 см для
35 получения чёткого изображения картины глазного дна. При неясном изображении глазного дна поворотом диска офтальмоскопа подбирали линзу, дающую чёткие изображения деталей глазного дна. Для увеличения применяли линзу Osher MaxField 78D модель OI-78M.

Функциональное состояние сетчатки оценивали по амплитуде а- и в-волн
40 электроретинограммы. Угнетение волны в является наиболее чувствительным показателем ишемического повреждения ткани и отражает функциональное состояние сетчатки даже при отсутствии заметных структурных повреждений (Константинова Т.С. Протекторная и нейротоксическая роль оксида азота в моделях зрительных патологий [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.02 / Т. С. Константинова. –
45 Москва, 2009. – 26 с.). Вызванные биопотенциалы пропускались на частоте 1-1000 Гц, усиливались, усреднялись и представлялись графически на экране при помощи Viорас-systems MP-150 с компьютерной программой AcqKnowledge 4.2 (США).

Оценку микроциркуляции проводили при помощи лазер-Доплер флоуметра Viорас-

systems MP-150 и датчика TSD-144 (США). Для этого производили регистрацию уровня микроциркуляции в сетчатке в десяти точках по окружности склеры с шагом 1 мм. Запись кривой уровня микроциркуляции проводили в течение 20 с в каждой точке. Из полученных десяти значений выводили среднее, которое вносили в протокол и принимали за уровень микроциркуляции в сетчатке у данного животного. Из 10 полученных значений выводили среднее, которое принимали за уровень микроциркуляции в сетчатке в данной группе животных.

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 2003.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Офтальмоскопическая картина у интактной крысы Wistar на 29 сут эксперимента: диск зрительного нерва (ДЗН) круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно-розовым цветом. Границы ДЗН четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Из середины ДЗН выходят центральные сосуды сетчатой оболочки. Анастомозов сосудов сетчатой оболочки не имеют. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

Офтальмоскопическая картина у крыс Wistar с моделированием патологии на 29 сут эксперимента: ДЗН отечный, увеличен в размерах, отек распространяется на сетчатку. Незначительная тушеванность границ ДЗН. Наблюдаются очаги «ватного» экссудата, свидетельствующие о нарастании ишемии. Вены полнокровны, извиты на периферии. Артерии сужены. Сосуды неравномерного калибра. Сетчатка бледновата (ишемизирована). Симптом Салюса-Гунна I. В единичных случаях наблюдались очаги твердого экссудата.

Офтальмоскопическая картина у крыс Wistar с коррекцией патологии карбамилированным дарбэпоэтином на 29 сут эксперимента: ДЗН круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно-розовым цветом. Границы ДЗН четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Анастомозов сосудов сетчатой оболочки не имеют. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

Офтальмоскопическая картина у крыс Wistar с коррекцией патологии рекомбинантным эритропоэтином на 29 сут эксперимента: ДЗН отечный, немного увеличен в размерах. Границы ДЗН четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

Для проведения ЭРГ животных выдерживают в темноте 30 мин (Effects of the duration of dark adaptation on the retinal function of normal SD rats [Text] / L. Zahng, Y.-h. Gu, J. An [et al.] // Chinese journal of optometry ophthalmology and visual science. – 2013. – Vol.15, №6. – P.323-326), далее наркотизируют и фиксируют на столике, изолированном от электромагнитного излучения. Роговичный серебряный электрод помещают на роговицу, предварительно смоченную физраствором для более полного контакта, референтный игольчатый электрод помещают подкожно в области черепа, заземляющий игольчатый электрод помещают подкожно в области основания хвоста. Стробоскоп со вспышкой белого света, подключенный к стимулятору, размещают за спиной животного, регистрацию ЭРГ проводят в ответ на одиночную стимуляцию. Вызванные биопотенциалы пропускают на частоте 1-1000 Гц, усиливают, усредняют и представляют графически. Запись ЭРГ проводят в течение 0,5 с у каждой крысы. Для оценки степени

развития ишемии сетчатки используют соотношение амплитуд b- и a-волн ЭРГ – коэффициент b/a (Константинова Т.С. Протекторная и нейротоксическая роль оксида азота в моделях зрительных патологий [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.02 / Т.С. Константинова. – Москва, 2009. – 26 с.; Нероев В.В. Ишемия сетчатки и оксид азота [Текст]/ В.В. Нероев М.М. Архипова // Вестник РАМН. – 2003. – № 5. – С.37-40).

Результаты оценки электрофизиологической активности сетчатки крыс на 29 сут эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты оценки электрофизиологической активности сетчатки крыс на 29 сут эксперимента ($M \pm m$), усл.ед.

№ п/п	Экспериментальные группы	Коэффициент b/a
1	Интактные (n=10)	2,6±0,07 ^y
2	Контроль (n=10)	1,9±0,08*
3	Коррекция карбамилированным дарбэпоэтином, 300 мкг/кг (n=10)	2,5±0,10 ^y
4	Коррекция рекомбинантным эритропоэтином, 50 МЕ/кг (n=10)	2,3±0,06* ^y

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ^y - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

В нашем исследовании при моделировании ишемической нейропатии зрительного нерва на 29 сут эксперимента коэффициент b/a снижался до 1,9±0,08 при его нормальных значениях у крыс линии Wistar 2,6±0,07 ($p < 0,05$). На фоне коррекции патологии карбамилированным дарбэпоэтином коэффициент b/a достоверно возрастал до 2,5±0,10 ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля и не отличался достоверно от значений группы интактных крыс (табл. 1). При коррекции рекомбинантным эритропоэтином b/a составил 2,3±0,06, что достоверно отличается как от значений в группе контроля ($p < 0,05$), так и от значений в группе интактных крыс ($p < 0,05$).

Уровень микроциркуляции в сетчатке интактных крыс составил 743,6±20,9 п.е. Уровень микроциркуляции после моделирования патологии в группе контроля составил на 29 сут эксперимента 417,2±13,1 п.е. ($p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных), что меньше значения в группе интактных животных на 44%, и подтверждают формирование ишемии сетчатки. На фоне коррекции карбамилированным дарбэпоэтином уровень микроциркуляции в сетчатке достоверно увеличивается до 734,7±15,3 п.е. ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. При коррекции патологии рекомбинантным эритропоэтином уровень микроциркуляции в группе возрастает до 704,8±15,9 п.е. и достоверно отличается как от значений в группе контроля ($p < 0,05$), так и от значений в группе интактных крыс ($p < 0,05$).

Результаты исследований глазного дна при проведении офтальмоскопии обнаружили наиболее выраженные протективные эффекты у карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс Wistar. Коррекция ишемической нейропатии зрительного нерва карбамилированным дарбэпоэтином в дозе 300 мкг/кг массы тела крысы приводит к достижению более высоких значений уровня микроциркуляции в сетчатке лабораторных крыс и коэффициента b/a электроретинограммы на 29 сутки эксперимента по сравнению с группой с коррекцией рекомбинантным эритропоэтином в дозе 50 МЕ/кг массы тела крысы и достоверно данные показатели не отличаются от соответствующих значений в группе интактных крыс.

Таким образом, в предлагаемом способе введение карбамилированного дарбэпоэтина подкожно в область холки в дозе 300 мкг/кг массы тела крысы 1 раз в 3 дня (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 сут эксперимента) приводит к более выраженной коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва, чем введение рекомбинантного эритропоэтина в дозе 50 МЕ/кг массы тела крысы по той же схеме, что подтверждается результатами офтальмоскопии, достижением более высоких значений уровня ретинальной микроциркуляции и восстановлением электрофизиологической активности сетчатки на 29 сут эксперимента.

(57) Формула изобретения

Способ профилактики ишемической нейропатии зрительного нерва карбамилированным дарбэпоэтином в эксперименте, включающий моделирование патологии путем ежедневного внутрибрюшинного введения лабораторным крысам-самцам линии Wistar L-NAME в дозе 12,5 мг/кг массы крысы в течение 28 сут и однократного повышения внутриглазного давления до 110 мм рт.ст. в течение 5 мин на 26 сут эксперимента, а также фармакологическую коррекцию патологии карбамилированным дарбэпоэтином путем его введения подкожно в область холки в дозе 300 мкг/кг массы крысы 1 раз в 3 дня в 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 сут эксперимента, причем L-NAME вводят через 30 мин после введения карбамилированного дарбэпоэтина, подтверждаемый результатами офтальмоскопии, лазер-Доплер флоуметрии и электроретинографии на 29 сут эксперимента.