



(51) МПК
A61K 31/197 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/197 (2022.08); A61P 27/02 (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022104307, 18.02.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 18.02.2022

Дата регистрации:
 28.10.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.02.2022

(45) Опубликовано: 28.10.2022 Бюл. № 31

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Победа Анна Сергеевна (RU),
 Соловьев Николай Вадимович (RU),
 Скачилова София Яковлевна (RU),
 Покровский Михаил Владимирович (RU),
 Пересыпкина Анна Александровна (RU),
 Жунусов Никита Сергеевич (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 2663643 C1, 07.08.2018, RU
 2675021 C1, 14.12.2018. ПЕРЕСЫПКИНА А.А.
 и др. КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ
 НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ
 ПРОИЗВОДНЫМ
 ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА 7-16 В
 ЭКСПЕРИМЕНТЕ / Кубанский научный
 медицинский вестник, 2018; 25 (1), стр. 103-107.
 KUEHN S. et al. Concentration-Dependent Inner
 Retina Layer Damage and Optic Nerve
 Degeneration in a NMDA (см. прод.)

(54) Способ коррекции нейрональных повреждений сетчатки производным диметиламиноэтанола в эксперименте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и может быть использовано для коррекции нейрональных повреждений сетчатки. Способ включает моделирование ишемии сетчатки, которое осуществляют под наркозом хлоралгидратом 300 мг/кг, оказывая механическое давление 110 мм рт.ст. на переднюю камеру глаза в течение 30 минут. Коррекция

включает внутрижелудочное введение 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиоовата в дозе 25 мг/кг белым крысам-самцам линии Wistar через 1 час после моделирования ишемического повреждения сетчатки, и далее ежедневно один раз в день на протяжении трёх дней. Изобретение обеспечивает эффективную коррекцию нейрональных повреждений сетчатки. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

Model / J Mol Neurosci., 2017, 63, pages 283-299. SHABELNIKOVA A.S. et al. PHARMACOLOGICAL PRECONDITIONING BY RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN AS THE POSSIBILITY OF INCREASING THE STABILITY OF TISSUE OF THE RETINA TO REPERFUSION ISCHEMIA IN EXPERIMENT / Research result: pharmacology and clinical pharmacology, 2016, vol. 2, N 1 (2), pages 25-29.

R U
2 7 8 2 4 9 7
C 1

R U
2 7 8 2 4 9 7
C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/197 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
G09B 23/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 31/197 (2022.08); A61P 27/02 (2022.08)

(21)(22) Application: **2022104307, 18.02.2022**

(24) Effective date for property rights:
18.02.2022

Registration date:
28.10.2022

Priority:

(22) Date of filing: **18.02.2022**

(45) Date of publication: **28.10.2022 Bull. № 31**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Pobeda Anna Sergeevna (RU),
Solovev Nikolaj Vadimovich (RU),
Skachilova Sofiya Yakovlevna (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Peresypkina Anna Aleksandrovna (RU),
Zhunusov Nikita Sergeevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) **METHOD FOR CORRECTING NEURONAL DAMAGE TO THE RETINA WITH DIMETHYLAMINOETHANOL DERIVATIVES IN THE EXPERIMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to experimental pharmacology and can be used to correct neuronal damage to the retina. The method includes simulation of retinal ischemia, which is carried out under anesthesia with chloral hydrate 300 mg/kg, exerting a mechanical pressure of 110 mm Hg. on the anterior chamber of the eye for 30 minutes.

Correction includes intragastric administration of 2-dimethylaminoethanol L-2-aminopentanedioate at a dose of 25 mg/kg to white male Wistar rats 1 hour after modeling ischemic retinal damage, and then daily once a day for three days.

EFFECT: invention provides effective correction of neuronal retinal damage.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии.

Ретинальная ишемия приводит к необратимым нарушениям зрения и слепоте. Около 100 миллионов человек в мире имеют ишемические изменения в сетчатке. Рост заболеваемости гипертонической болезнью, атеросклерозом неуклонно растёт, что провоцирует увеличение случаев ишемических повреждений сетчатки. У пациентов с атеросклеротическими изменениями ССС ишемия сетчатки развивается в 35% случаев, у пациентов с гипертонической болезнью в 25%.

Известен способ профилактики ишемии сетчатки в эксперименте (RU №2539630, опубл. 20.01.2015), включающий фармакологическое прекондиционирование никорандилом в дозе 0,86 мг/кг, который вводят лабораторному животному однократно за 30 минут до моделирования ишемии сетчатки. Моделирование патологии осуществляют путем оказания механического давления 110 мм рт.ст. на переднюю камеру глаза в течение 30 минут.

Основным недостатком способа является то, что фармакологический агент используется только как профилактическое средство, как средство коррекции его активность не определена.

Наиболее близким к заявленному решению является способ фармакологической коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва производным диметиламиноэтанола - 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата в эксперименте (RU 2663643, опубл. 07.08.2018), который заключается в том, что моделирование патологии осуществляют путем ежедневного внутрибрюшинного введения лабораторным крысам-самцам линии Wistar неселективного ингибитора NO-синтаз N-нитро-L-аргинин-метилового эфира в дозе 12,5 мг/кг массы крысы в течение 28 суток. На 26 сутки эксперимента дополнительно проводят однократное повышение внутриглазного давления до 110 мм рт.ст. в течение 5 мин путем применения механического давления на переднюю камеру глаза. Коррекцию индуцированной таким образом патологии зрительного нерва проводят раствором 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата с 29 дня эксперимента в течение 28 дней путем его ежедневного внутривенного введения в дозе 25 мг/кг/сутки. Способ обеспечивает выраженную коррекцию ишемической нейропатии зрительного нерва, в том числе за счет улучшения ретинальной микроциркуляции и восстановления электрофизиологической активности сетчатки.

Основным недостатком способа является то, что данный способ фармакологической коррекции ишемии имеет свои ограничения, так как предложен только для коррекции нейропатии зрительного нерва. Отсутствие морфологической оценки не позволяет судить о состоянии структурных компонентов сетчатки, что также следует отнести к недостаткам.

Задачей предлагаемого изобретения является создание эффективного способа коррекции нейрональных повреждений сетчатки с использованием производного диметиламиноэтанола – 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата в эксперименте, подтверждаемого результатами гистологического исследования.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции нейрональных повреждений сетчатки с использованием производного диметиламиноэтанола – 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата в эксперименте, способствующий сохранности клеток, что сопровождалось увеличением количества ядер во внутреннем ядерном слое подтвержденный результатами гистологического исследования.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ коррекции

нейрональных повреждений сетчатки производным диметиламиноэтанола в эксперименте, включающий моделирование патологии путём однократного оказания механического давления 110 мм рт.ст. на переднюю камеру глаза в течение 30 минут, а 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата вводят внутривенно в дозе 25 мг/кг через 1 час после модели патологии и далее ежедневно однократно в течение 3 дней, подтверждаемый результатами морфологического исследования.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Эксперименты проведены на самцах крыс линии Wistar массой 200-250 г. Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим. Моделирование патологии осуществляли под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) оказывая механического давления (110 мм рт.ст.) на переднюю камеру глаза в течение 30 мин (Шабельникова А.С. Коррекция ишемических повреждений сетчатки с использованием дистантного и фармакологического прекондиционирования рекомбинантным эритропоэтином [Текст]: дис. ... канд. биол. наук: 14.03.06 / А.С. Шабельникова. – Белгород, 2016. – 141 с.). Через 60 минут после моделирования патологии внутривенно вводили 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата в дозе 25 мг/кг, и далее проводят ежедневное введение на протяжении трёх дней один раз в день.

Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – группа интактных животных, вторая группа – с моделью ишемического повреждения сетчатки (контроль), третья группа – с коррекцией патологии производным 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата; четвертая группа – с коррекцией патологии диметиламиноэтанолом «DMAE», Maxler, США, (<https://maxler.ru/catalog/essentials/dmae-250/>) препарат сравнения).

Оценку эффективности коррекции осуществляли, по морфологической оценке, внутреннего ядерного слоя сетчатки, используя для этого подсчет количества ядер.

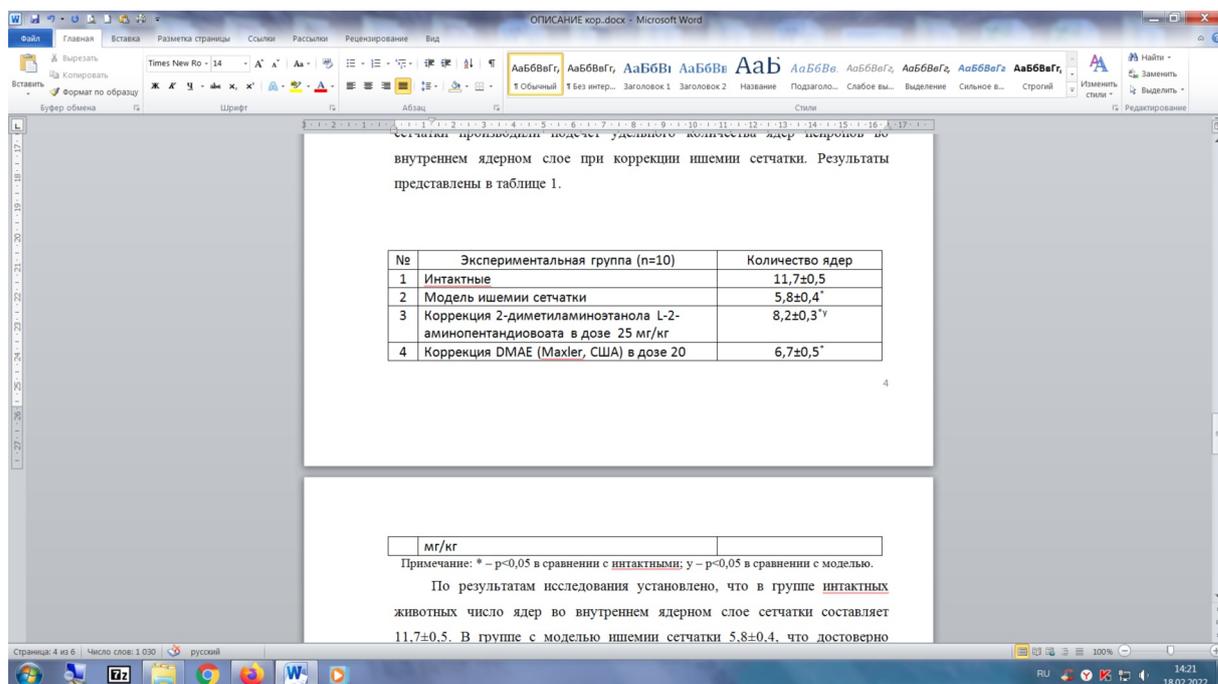
ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Через 3 дня после моделирования патологии животных выводили из эксперимента, путем эвтаназии в CO₂-камере. После чего проводили забор глазных яблок с прилегающими тканями с последующей фиксацией в 10% растворе формалина. После фиксации глаза разрезали на две части в меридианном направлении, после чего образцы заливали в парафин по стандартной методике. Срезы изготавливали толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Этапы гистологической обработки выполнены с использованием оборудования фирмы «Leica» (Германия). Для микроскопического исследования, морфометрии и архивирования готовые микропрепараты сканировали с помощью компьютерной системы архивирования и анализа изображений «Mirax Desk». Анализ изображений и морфометрия выполнены с помощью программы «Pannoramic Viewer» 1.15.4. Количественные данные регистрировали в электронных таблицах MS Excel.

С целью объективизации оценки выявляемых качественных изменений сетчатки производили подсчет удельного количества ядер нейронов во внутреннем ядерном слое при коррекции ишемии сетчатки. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

45



Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с интактными; у – $p < 0,05$ в сравнении с моделью.

По результатам исследования установлено, что в группе интактных животных число ядер во внутреннем ядерном слое сетчатки составляет $11,7 \pm 0,5$. В группе с моделью ишемии сетчатки $5,8 \pm 0,4$, что достоверно отличается от группы интактных животных ($p < 0,05$). В группе с коррекцией 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата в дозе 25 мг/кг, количество ядер составило $8,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$ в сравнении с интактными и с моделью патологии). В группе препарата сравнения $6,7 \pm 0,5$ ($p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных).

Таким образом, эффективность способа подтверждается увеличением числа ядер внутреннего ядерного слоя сетчатки в сравнении с группой с моделью патологии. Применение 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата в дозе 25 мг/кг через 1 час после введения модели ишемии сетчатки и далее ежедневно один раз в день на протяжении трёх дней, способствует сохранности клеток, что сопровождалось увеличением количества ядер во внутреннем ядерном слое. Эффективность способа подтверждается предотвращением гибели клеток в сравнении с группой с моделью патологии.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции нейрональных повреждений сетчатки в эксперименте, включающий моделирование ишемии сетчатки и ее коррекцию внутрижелудочным введением производного диметиламиноэтанола в дозе 25 мг/кг белым крысам-самцам линии Wistar, отличающийся тем, что моделирование ишемии сетчатки осуществляют под наркозом хлоралгидратом 300 мг/кг, оказывая механическое давление 110 мм рт.ст. на переднюю камеру глаза в течение 30 минут, а коррекцию проводят раствором 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата через 1 час после моделирования ишемии сетчатки и далее ежедневно однократно в течение 3 дней.