



(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/28 (2006.01); A61K 31/045 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2017133744, 28.09.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 28.09.2017

Дата регистрации:
 07.08.2018

Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 28.09.2017

(45) Опубликовано: 07.08.2018 Бюл. № 22

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),
 Пажинский Антон Леонидович (RU),
 Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
 Победа Анна Сергеевна (RU),
 Бесхмельницына Евгения Александровна
 (RU),
 Кочкарова Индира Султановна (RU),
 Костина Дарья Александровна (RU),
 Скачилова София Яковлевна (RU),
 Пасенов Константин Николаевич (RU),
 Анциферов Олег Владимирович (RU),
 Ермакова Галина Александровна (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 2491066 C2, 27.08.2013. RU
 2331414 C1, 20.08.2008. RU 2444378 C1,
 10.03.2012. US 7547434 B2, 16.06.2009.
 МАРЧУК Г. С. и др. Экспериментальная
 туннельная компрессионно-ишемическая
 нейропатия и разработка метода ее лечения.
 Вертеброневрология, 1992, N 2, с. 73. BLIN
 O et al. Effects of dimethylaminoethanol
 pyroglutamate (DMAE p-Glu) against (см.
 прод.)

(54) Способ коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва производным диметиламиноэтанола 7-16 в эксперименте

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и офтальмологии, и может быть использовано для лечения ишемической нейропатии зрительного нерва. Для этого проводят моделирование

патологии путем ежедневного внутрибрюшинного введения лабораторным крысам-самцам линии Wistar неселективного ингибитора NO-синтазы 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 внутрижелудочного введения в дозе 25 мг/кг/сутки. Способ обеспечивает выраженную коррекцию ишемической нейропатии зрительного нерва, в т.ч. за счет улучшения ретинальной микроциркуляции и восстановления электрофизиологической активности сетчатки. 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

memory deficits induced by scopolamine: evidence from preclinical and clinical studies.
Psychopharmacology (Berl). 2009 Dec;207(2):201-12. MALANGA G et al. New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. **Drug Metab Lett.** 2012 Mar;6(1):54-9.

R U
2 6 6 3 6 4 3
C 1

R U
2 6 6 3 6 4 3
C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
G09B 23/28 (2006.01); *A61K 31/045* (2006.01)

(21)(22) Application: **2017133744, 28.09.2017**

(24) Effective date for property rights:
28.09.2017

Registration date:
07.08.2018

Priority:

(22) Date of filing: **28.09.2017**

(45) Date of publication: **07.08.2018** Bull. № 22

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Peresypkina Anna Aleksandrovna (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Pazhinskij Anton Leonidovich (RU),
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),
Pobeda Anna Sergeevna (RU),
Beskhmel'nitsyna Evgeniya Aleksandrovna (RU),
Kochkarova Indira Sultanovna (RU),
Kostina Darya Aleksandrovna (RU),
Skachilova Sofiya Yakovlevna (RU),
Pasenov Konstantin Nikolaevich (RU),
Antsiferov Oleg Vladimirovich (RU),
Ermakova Galina Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) METHOD FOR CORRECTING ISCHEMIC NEUROPATHY OF THE OPTIC NERVE WITH A DIMETHYLAMINOETHANOL DERIVATIVE 7-16 IN AN EXPERIMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to experimental pharmacology and ophthalmology, and can be used to treat ischemic neuropathy of the optic nerve. To do this, the pathology is modeled by daily intraperitoneal injection of non-selective NO-synthase inhibitor N-nitro-L-arginine-methyl ether at a dose of 12.5 mg/kg of rat weight for 28 days to laboratory male rats of the Wistar line. On the 26th day of the experiment, a single increase in the intraocular pressure to 110 mm Hg is additionally carried out for 5 minutes by applying mechanical

pressure to the anterior chamber of the eye. Correction of the optic nerve pathology thus induced is carried out with a solution of 2-dimethylaminoethanol L-2-aminopentanedioate from the 29th day of the experiment for 28 days by daily intragastric administration at a dose of 25 mg/kg/day.

EFFECT: method provides expressed correction of ischemic neuropathy of the optic nerve, including by improving the retinal microcirculation and restoring the electrophysiological activity of the retina.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

RU 2 663 643 C1

RU 2 663 643 C1

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]. Ишемическая нейропатия зрительного нерва развивается у больных с гипертензией и характеризуется внезапно возникающим снижением остроты зрения, выпадением или сужением его полей, монокулярной слепотой [А. В. Густов. Практическая нейроофтальмология: в 2 т. Т.1. 2-е издание. – Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. - с. 88-98].

Производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина) относят к ноотропным средствам. Современные литературные данные свидетельствуют о применении ноотропов в офтальмологической практике [Kamilov KhM, Kasimova MS, Makhkamova DK. Analysis of choline alfoscerate effectiveness in chronic ocular ischemic syndrome. Vestn Oftalmol. 2016;132(2):73-6; Roberti G, Tanga L, Michelessi M, et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline) in Glaucoma: Rationale of Its Use, Current Evidence and Future Perspectives. Int J Mol Sci. 2015;16(12):28401-17; Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L, et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015;253(8):1327-40].

Сегмент лекарственных препаратов для лечения ишемической нейропатии зрительного нерва как осложнения артериальной гипертензии целесообразно расширять вследствие роста заболеваемости и отсутствия средств для направленной коррекции ишемических повреждений сетчатки и зрительного нерва.

Известен способ лечения нейропатии зрительного нерва или врожденной атрофии зрительного нерва с помощью офтальмологического нейропротектора (RU № 2014152906, опубл. 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 или лечения глазного заболевания, сопровождающегося нарушением деятельности

зрительного нерва, включающий введение пациенту фармакологически эффективного количества 2-фенил-1,2-бензисселеназол-3(2H)-она или его соли, где глазное заболевание представляет собой глаукому, глаукоматозную нейропатию зрительного нерва (RU 2491066, опублик. 27.08.2013).

5 Основным недостатком способа является то, что препарат эбселен ингибирует индуцибельную синтазу оксида азота (NO), что приводит к снижению синтеза NO, неспецифической резистентности организма, антиоксидантной защиты и т.д. (Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // Биохимия. 2000. Т. 65. Вып. 4. С. 485-503).

10 Следует отметить, что крысиная модель повреждения сетчатки, индуцированного ишемией/реперфузией, представляет собой животную модель, в которой ишемия сетчатки индуцируется применением механического давления на переднюю камеру глаза с последующей реперфузией кровотока в сетчатке, и широко используется в качестве 15 одной из животных моделей нарушения деятельности зрительного нерва, в том числе, ишемической нейропатии зрительного нерва, главным образом вызываемого временным повышением внутриглазного давления (ВГД).

Задачей предлагаемого изобретения является создание эффективного способа коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва с использованием нового 20 производного ДМАЭ 7-16, 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата, в эксперименте, подтверждаемого результатами ЛДФ, офтальмоскопии и электрофизиологических исследований.

Техническим результатом предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва с использованием нового 25 производного ДМАЭ 7-16, 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата, в эксперименте, подтверждаемый результатами ЛДФ, офтальмоскопии и электрофизиологических исследований.

Поставленная задача достигается тем, что предложен способ коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва производным диметиламиноэтанола 7-16 в эксперименте, 30 включающий моделирование патологии путем ежедневного внутрибрюшинного (в/б) введения лабораторным крысам-самцам линии Wistar неселективного ингибитора NO-синтаз N-нитро-L-аргинин-метилового эфира, L-NAME, в дозе 12,5 мг/кг массы крысы в течение 28 суток и однократного повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт.ст. в течение 5 мин путем применения механического давления на переднюю 35 камеру глаза на 26 сутки эксперимента, причем коррекцию патологии производным ДМАЭ 7-16 проводят с 29 дня эксперимента в течение 28 дней путем его ежедневного введения крысам в виде раствора в дозе 25 мг/кг/сут внутривенно, через зонд, подтверждаемый результатами офтальмоскопии, лазер-Доплер флоуметрии и электроретинографии (ЭРГ).

40 Основным преимуществом предлагаемого способа является то, что введение нового производного ДМАЭ 7-16 в дозе 25 мг/кг/сут приводит к выраженной коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва в эксперименте, что подтверждается офтальмоскопической картиной, улучшением уровня ретинальной микроциркуляции, восстановлением электрофизиологической активности сетчатки, так как ДМАЭ 45 улучшает нейрометаболические процессы в сетчатке, впоследствии из ДМАЭ образуется нейромедиатор ацетилхолин [New insights on dimethylaminoethanol (DMAE) features as a free radical scavenger. Malanga G, Aguiar MB, Martinez HD, Puntarulo S. Drug Metab Lett. 2012 Mar;6(1):54-9], применяемый как сосудорасширяющее средство при спазмах артерий

сетчатки в экспериментах. Помимо этого, ДМАЭ обладает антиоксидантной активностью, т.к. является ингибитором свободных радикалов [https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_597.htm]. Кроме этого, новое производное ДМАЭ 7-16, 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоат, обладает меньшей молекулярной массой, чем ближайшее по структуре вещество деанола ацеглумат (нооклерин), применяемое в качестве ноотропного средства, с чем связано лучшее прохождение через гемато-ретикулярный барьер производного ДМАЭ 7-16.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ДМАЭ 7-16

Пример 1

К 1,78г (0,02м) 2-диметиламиноэтанола в 10 мл воды прибавляют при тщательном перемешивании 2,95г (0,02м) L-2-аминопентандиовой кислоты, полученный раствор фильтруют, отгоняют воду в вакууме, получают 4,23г 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата, гигроскопичное вещество, расплывается на воздухе. $C_9H_{20}N_2O_5$

Найдено, %: C 45,69; H 8,53; N 11,86.
Вычислено, %: C 45,76; H 8,46; N 11,90.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3480, 3360, 3240, 1560, 1510, 1420.

ТСХ: sorbfile, система вода:уксусная кислота:этанол – 5:1:2, R_f – 0,43.

pH 6,5–7,0 (1% раствор).

Пример 2

К 2,67г (0,03м) 2-диметиламиноэтанола в 20 мл абсолютного этанола прибавляют при тщательном перемешивании 4,42г (0,03м) L-2-аминопентандиовой кислоты, полученный раствор фильтруют, отгоняют этанол в вакууме, получают 6,82г 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата. При сушке в вакууме над P_2O_5 $T_{пл}$ ~ 36 - 38 °С, гигроскопичное вещество, расплывается на воздухе. $C_9H_{20}N_2O_5$

Найдено, %: C 45,72; H 8,49; N 11,87.
Вычислено, %: C 45,76; H 8,46; N 11,90.

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3480, 3360, 3240, 1560, 1510, 1420.

ТСХ: силикагель MERK, система этанол:вода:муравьиная кислота - 5:1:3, R_f – 0,37.

pH 6,5–7,0 (1% раствор).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗАЯВЛЕННОГО СОЕДИНЕНИЯ

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.

Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа – группа интактных животных, вторая группа – с ишемической нейропатией зрительного нерва (контроль), третья группа – с коррекцией патологии производным ДМАЭ 7-16; четвертая группа – с коррекцией патологии диметиламиноэтанолом («DMAE», Maxler, США) (препарат сравнения).

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 суток и однократного повышения ВГД до 110 мм рт. ст. в течение 5 мин на 26 сутки эксперимента.

Для измерения кровяного давления у крыс (на хвосте) применена система неинвазивного измерения кровяного давления у небольших животных NIBP200 в составе комплекса Biopac-systems MP-150. На фоне ежедневного в/б введения L-NAME в течение 28 суток у крыс сформировалась артериальная гипертензия (на 29 сутки эксперимента: САД 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, $p < 0,05$) [The development of hypertensive neuroretinopathy model on wistar rats / A.A. Peresyphkina, A.A. Dolzhikov, V.O. Gubareva, et al. // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, №1 – P. 18-31].

В третьей группе животных после моделирования патологии, начиная с 29 дня эксперимента в течение 28 дней, вводили производное ДМАЭ 7-16 внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут ежедневно. В четвертой группе животных после моделирования патологии, начиная с 29 дня эксперимента в течение 28 дней, вводили диметиламиноэтанол внутривенно в дозе 20 мг/кг/сут ежедневно. Терапевтические дозы препаратов получены в результате переноса доз с человека на крысу с 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 57-е сутки эксперимента. Для этого под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг массы тела крысы, в/б) животное фиксировали.

Для исследования глазного дна у экспериментальных животных применена прямая офтальмоскопия (офтальмоскоп Вх а 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 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 [A. A. Peresyphkina, V. O. Gubareva, E. A. Levkova, et al. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 2, №4. – P. 34-44. doi: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44].

Функциональное состояние сетчатки оценивали по амплитуде а- и b- волн электроретинограммы. Угнетение волны b 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: автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.02 / Т. С. Константинова. – Москва, 2009. – 26 с.]. Вызванные биопотенциалы пропускались на частоте 1-1000 Гц, усиливались, усреднялись и представлялись графически на экране при помощи Biopac-systems MP-150 с компьютерной программой AcqKnowledge 4.2 (США).

Оценку микроциркуляции проводили при помощи лазер-Доплер флоуметра Biopac-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 [Shabelnikova A.S., Lutsenko V.D., Pokrovskii M.V., et al. Protective effects of recombinant erythropoietin in ischemia of the

retina: the role of mechanisms of preconditioning // Research Journal of Medical Sciences. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 200-203].

5 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

10 Офтальмоскопическая картина у интактной крысы Wistar: 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.

15 Офтальмоскопическая картина у крыс Wistar с моделированием патологии на 29 и 57 сутки эксперимента была одинакова: 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 20 калибра. Сетчатка бледновата (ишемизирована). Симптом Салюса-Гунна I. В единичных случаях наблюдались очаги твердого экссудата.

25 Офтальмоскопическая картина у крыс Wistar с коррекцией патологии производным ДМАЭ 7-16 на 57-е сутки эксперимента близка к норме: ДЗН круглой формы, бледно – розовый, лежит в плоскости сетчатой оболочки, границы четкие. Вены и артерии 25 прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

Офтальмоскопическая картина у крыс Wistar с коррекцией патологии диметиламиноэтанолом на 57-е сутки эксперимента: ДЗН отечный, немного увеличен в размерах. Границы ДЗН четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

30 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, 35 предварительно смоченную физ. раствором 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 40 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 57-е сутки

эксперимента ($M \pm m$), усл.ед. представлены в таблице 1.

Таблица 1

№ п/п	Экспериментальные группы	Коэффициент b/a
1	Интактные (n=10)	2,6±0,07y
2	Контроль (n=10)	1,9±0,08*
3	Коррекция производным ДМАЭ 7-16, 25 мг/кг/сут (n=10)	2,5±0,07 y
4	Коррекция диметиламиноэтанолом, 20 мг/кг/сут (n=10)	2,3±0,09*y

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

При моделировании ишемической нейропатии зрительного нерва на 57 сутки эксперимента коэффициент b/a снижался до 1,9±0,08 при его нормальных значениях у крыс линии Wistar 2,6±0,07 ($p < 0,05$). При коррекции патологии производным ДМАЭ 7-16 коэффициент b/a достоверно возрастал до 2,5±0,07 ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля и не отличался достоверно от значений группы интактных крыс (табл. 1).

При коррекции диметиламиноэтанолом b/a составил 2,3±0,09, 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 57 сутки эксперимента 420,1±10,2 п.е. ($p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных), что подтверждают формирование ишемии. При коррекции производным ДМАЭ 7-16 уровень микроциркуляции в сетчатке на 57 сутки эксперимента достоверно увеличивается до 721,9±13,1 п.е. ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. При коррекции патологии диметиламиноэтанолом уровень микроциркуляции в группе возрастает до 685,9±14,5 п.е. ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Таким образом, в предлагаемом способе ежедневное внутрижелудочное введение нового производного ДМАЭ 7-16 в дозе 25 мг/кг/сут в течение 28 дней приводит к более выраженной коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва, чем введение диметиламиноэтанола в дозе 20 мг/кг/сут, что подтверждается результатами офтальмоскопии, достижением более высоких значений уровня ретинальной микроциркуляции и восстановлением электрофизиологической активности сетчатки на 57 сутки эксперимента.

(57) Формула изобретения

Способ коррекции ишемической нейропатии зрительного нерва в эксперименте, отличающийся тем, что проводят моделирование патологии 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 и однократного повышения внутриглазного давления до 110 мм рт.ст. в течение 5 мин путем применения механического давления на переднюю камеру глаза на 26 сутки эксперимента, при этом коррекцию проводят раствором 2-диметиламиноэтанола L-2-аминопентандиовоата с 29 дня эксперимента в течение 28 дней путем его ежедневного внутрижелудочного введения крысам в дозе 25 мг/кг/сутки.