



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 38/18 (2021.08); A61P 9/10 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021104083, 18.02.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.02.2021

Дата регистрации:
23.12.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.02.2021

(45) Опубликовано: 23.12.2021 Бюл. № 36

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Щуровская Кристина Владимировна (RU),
Победа Анна Сергеевна (RU),
Покровский Михаил Владимирович (RU),
Соловьев Николай Владимирович (RU),
Гуреев Владимир Владимирович (RU),
Юракова Алеся Викторовна (RU),
Черняева Софья Сергеевна (RU),
Пересыпкина Анна Александровна (RU),
Покровская Татьяна Григорьевна (RU),
Корокин Михаил Викторович (RU),
Гудырев Олег Сергеевич (RU),
Корокина Лилия Викторовна (RU),
Кочкарова Индира Султановна (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, 21.01.2015. WO
2004112693 A2, 29.12.2004. EP 3587443 A1,
01.01.2020. ЕЛАГИН В.В. и др. Подходы к
коррекции ишемических и реперфузионных
повреждений почек в эксперименте. Научные
результаты биомедицинских исследований,
2018, т.4, N 3, с. 63-69. SUAREZ-MENDEZ A et
al. Erythropoietin: A potential drug in the
management of diabetic (см. прод.)

(54) Способ коррекции микроциркуляторных нарушений сетчатки асиалированным эритропоэтином

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины,
а именно к экспериментальной фармакологии и
офтальмологии, и предназначено для коррекции
микроциркуляторных нарушений при
ишемических состояниях сетчатки. Способ
коррекции микроциркуляторных нарушений
сетчатки в эксперименте включает введение

лабораторному животному асиалированного
эритропоэтина в количестве 2,4 мкг/кг
однократно в 1-й день эксперимента
внутрибрюшинно за 30 мин до моделирования
патологии. Использование изобретения позволяет
повысить эффективность коррекции
микроциркуляторных нарушений при

моделировании ишемии сетчатки. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

neuropathy. *Biomedicine AND Pharmacotherapy*, 2018, vol.105, p.956-961. JINK AK et al. Erythropoietin administration protects retinal neurons from acute ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2002, 99(16), p.10659-10664.

R U 2 7 6 2 8 9 2 C 1

R U 2 7 6 2 8 9 2 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)**2 762 892** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 38/18 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 38/18 (2021.08); A61P 9/10 (2021.08)(21)(22) Application: **2021104083, 18.02.2021**(24) Effective date for property rights:
18.02.2021Registration date:
23.12.2021

Priority:

(22) Date of filing: **18.02.2021**(45) Date of publication: **23.12.2021 Bull. № 36**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Shchurovskaya Kristina Vladimirovna (RU),
Pobeda Anna Sergeevna (RU),
Pokrovskij Mikhail Vladimirovich (RU),
Solovev Nikolaj Vladimirovich (RU),
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Yurakova Alesya Viktorovna (RU),
Chernyaeva Sofya Sergeevna (RU),
Peresyapkina Anna Aleksandrovna (RU),
Pokrovskaya Tatyana Grigorevna (RU),
Korokin Mikhail Viktorovich (RU),
Gudyrev Oleg Sergeevich (RU),
Korokina Liliya Viktorovna (RU),
Kochkarova Indira Sultanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) METHOD FOR CORRECTING MICROCIRCULATORY DISORDERS OF THE RETINA WITH ASIALATED ERYTHROPOIETIN

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to experimental pharmacology and ophthalmology, and is intended for the correction of microcirculatory disorders in ischemic conditions of the retina. The method for correction of microcirculatory disorders of the retina in the experiment includes the introduction of asialated

erythropoietin to a laboratory animal in an amount of 2.4 mcg/kg once on the 1st day of the experiment intraperitoneally 30 minutes before modeling the pathology.

EFFECT: use of the invention improves the efficiency of correction of microcirculatory disorders in modeling retinal ischemia.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

RU 2 762 892 C1

RU 2 762 892 C1

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии.

Наиболее близким к заявленному решению является способ коррекции нарушения микроциркуляции сетчатки с помощью рекомбинантного эритропоэтина «Способ профилактики ишемии сетчатки эритропоэтином в эксперименте» (RU № 2539629, опубл. 21.01.2015), включающий моделирование патологии сетчатки и профилактика ее введением лабораторному животному рекомбинантного эритропоэтина, отличающийся тем, что рекомбинантный эритропоэтин вводят в качестве прекондиционирующего агента однократно в 1-й день эксперимента внутрибрюшинно в дозе 50 МЕ/кг, за 30 мин до моделирования патологии.

Недостатком данного способа является то, что во многих клинических ситуациях, требующих цитопротективных эффектов эритропоэтина, необходимо его многократное введение, что приводит к существенному увеличению гематокрита, активации тромбоцитов и тромбообразованию.

Соответственно, перспективным направлением является использование веществ, способных оказывать неэритропостимулирующие эффекты рекомбинантного эритропоэтина и прекондиционирующее действие на сетчатку [Mennini T, De Paolo M, Bigini P, et al. Nonhematopoietic erythropoietin derivatives prevent motoneuron degeneration in vitro and in vivo. Mol Med 2006; 12: 153; Wang X, Zhu C, Wang X, et al. The nonerythropoietic asialoerythropoietin protects against neonatal hypoxia-ischemia as potently as erythropoietin. J Neurochem 2004; 91: 900.].

Одним из таких веществ является асиалированный эритропоэтин - производное рекомбинантного эритропоэтина. За счет полного отсутствия сиаловых кислот в асиалированном эритропоэтине происходит кратковременное связывание этой молекулы с гетеродимерным рецептором эритропоэтина и реализация цитопротективных (неэритропостимулирующих) эффектов.

Задачей предлагаемого изобретения является способ эффективной коррекции ишемии сетчатки асиалированным эритропоэтином в эксперименте, включающий асиалированный эритропоэтин в качестве прекондиционирующего агента.

Задача достигается тем, что в способе, включающем моделирование патологии сетчатки путем оказания механического давления (110 мм рт.ст.) на переднюю камеру глаза в течение 30 минут и профилактику ее введением лабораторному животному асиалированного эритропоэтина, причем асиалированный эритропоэтин вводят в качестве прекондиционирующего агента однократно в 1-й день эксперимента внутрибрюшинно в дозировке 2,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии.

СПОСОБ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ СЛЕДУЮЩИМ ОБРАЗОМ

Опыты проведены на 40 белых крысах линии Wistar, половозрелых самцах, массой 210-250г. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы, каждая группа включала 10 крыс:

I группа - группа интактных животных;

II группа - с ишемией сетчатки (контроль);

III группа - с введением асиалированного эритропоэтина в дозировке 2,4 мкг/кг;

IV группа - с введением рекомбинантного эритропоэтина в дозировке 50 МЕ/кг (препарат сравнения).

Моделирование ишемии сетчатки проводили путем оказания механического давления (110 мм рт.ст.) на переднюю камеру глаза в течение 30 минут в 1-й день эксперимента.

Асиалированный эритропоэтин (ООО «Протеиновый Контур») вводили в дозировке 2,4 мкг/кг однократно внутрибрюшинно за 30 мин до моделирования ишемии сетчатки. Рекомбинантный эритропоэтин («Эпокрин» эпоэтин альфа; ФГУП «Государственный

научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» Федерального медико-биологического агентства г. Санкт-Петербург, Россия) вводили в дозе 50 МЕ/кг однократно внутрибрюшинно за 30 мин до моделирования ишемии сетчатки. За 15 мин до моделирования ишемии осуществляли наркотизацию внутрибрюшинным введением раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела животного.

О выраженности коррекции микроциркуляторных нарушений сетчатки судили по уровню микроциркуляции при помощи лазер-Доплер флоуметра Biopac-systems MP-150 и датчика игольчатого типа TSD-144 (США) на 72 час реперфузии после моделирования патологии. Регистрация результатов ЛДФ производилась программой Acqknowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд).

Для всех данных была применена описательная статистика. Данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались с помощью t-критерий Стьюдента. Различия считаются достоверными при $p < 0,05$. Расчеты выполнены с помощью статистических программ Microsoft Excel 7.0.

ПРИМЕР КОНКРЕТНОГО ВЫПОЛНЕНИЯ

Оценку микроциркуляции проводили при помощи лазер-Доплер флоуметра Biopac-systems MP-150 и датчика TSD-144 (США). Для этого под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг массы тела животного, внутрибрюшинно) животное фиксировали и производили регистрацию уровня микроциркуляции в сетчатке в десяти точках по окружности склеры с шагом 1 мм. Запись кривой уровня микроциркуляции проводили в течение 20 секунд 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.

Результаты оценки уровня микроциркуляции в сетчатке крыс на 72 час реперфузии после моделирования ишемии сетчатки и ее коррекции асиалированным эритропоэтином в дозе 2,4 мкг/кг и рекомбинантным эритропоэтином в дозе 50 МЕ/кг представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты оценки уровня микроциркуляции в сетчатке крыс на 72 час реперфузии (M±m), п.е. (перфузионные единицы)

№	Экспериментальная группа (n=10)	Уровень микроциркуляции
1	Интактные	761,3±9,6 ^у
2	Модель ишемии-реперфузии	344,6±10,2 ^х
3	Коррекция асиалированным эритропоэтином, 2,4 мкг/кг	746,8 ± 9,3 ^у
4	Коррекция рекомбинантным эритропоэтином, 50 МЕ/кг	710,7±8,6 ^{ху}

Примечание: х – $p < 0,05$ в сравнении с интактными; у – $p < 0,05$ в сравнении с моделью ишемии-реперфузии сетчатки

Уровень микроциркуляции в сетчатке интактных крыс составил 761,3±9,6 п.е. (перфузионных единиц). Уровень микроциркуляции после моделирования ишемии в группе контроля составил на 72 ч реперфузии 344,6±10,2 п.е., что достоверно ниже значения в группе интактных животных ($p < 0,001$).

На фоне коррекции патологии асиалированным эритропоэтином в дозе 2,4 мкг/кг уровень микроциркуляции в сетчатке на 72 ч реперфузии достоверно возрастает до

746,8±9,3 п.е. ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. При этом, достигаемые значения при коррекции патологии асиалированным эритропоэтином приближаются к значениям в группе интактных животных.

5 При коррекции патологии эритропоэтином в дозе 50 МЕ/кг уровень микроциркуляции в группе возрастает до 710,7±8,6 п.е. и достоверно отличается от значений в группе контроля ($p<0,001$).

10 Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженной коррекции микроциркуляторных нарушений глаза асиалированным эритропоэтином в дозировке 2,4 мкг/кг, в условиях модели ишемии сетчатки крыс, при однократном системном введении за 30 минут до моделирования патологии.

(57) Формула изобретения

15 Способ коррекции микроциркуляторных нарушений сетчатки асиалированным эритропоэтином в эксперименте, включающий моделирование патологии сетчатки и коррекцию микроциркуляторных нарушений сетчатки путем введения лабораторному животному эритропоэтина однократно в 1-й день эксперимента внутривенно за 30 мин до моделирования патологии, отличающийся тем, что в качестве эритропоэтина используют асиалированный эритропоэтин в количестве 2,4 мкг/кг.

20

25

30

35

40

45