



(51) МПК
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G09B 23/28 (2021.02); A61K 38/18 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2021104222, 19.02.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 19.02.2021

Дата регистрации:
 07.07.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.02.2021

(45) Опубликовано: 07.07.2021 Бюл. № 19

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 Вадимович (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, 20.01.2015. RU
 2696864 C1, 07.08.2019. КОТЛЯР К.Е. и др.
 Оценка состояния микроциркуляторного
 русла кожи и сетчатки глаза с помощью
 оптических методов диагностики у больных
 сахарным диабетом / Альманах клинической
 медицины, 2016; 44 (2), стр. 186-192. ZHANG J.
 et al. Intravitreal Injection of Erythropoietin
 Protects both Retinal (см. прод.)

(54) Способ коррекции микроциркуляторных нарушений сетчатки низкоосиалированным эритропоетином

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к экспериментальной фармакологии и офтальмологии, и может быть использовано для коррекции микроциркуляторных нарушений сетчатки. Способ коррекции микроциркуляторных нарушений сетчатки низкоосиалированным эритропоетином в

эксперименте включает моделирование патологии сетчатки и коррекцию микроциркуляторных нарушений сетчатки введением лабораторному животному низкоосиалированного эритропоетина. При этом низкоосиалированный эритропоетин вводят однократно в 1-й день эксперимента внутривенно в дозе 2,4 мкг/кг за 30 минут

до моделирования патологии. Изобретение микроциркуляторных нарушений сетчатки. 1
обеспечивает выраженную коррекцию табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

Vascular and Neuronal Cells in Early Diabetes / Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2008, vol. 49, N
2, pages 732-742.

R U 2 7 5 0 9 6 6 C 1

R U 2 7 5 0 9 6 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G09B 23/28 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G09B 23/28 (2021.02); A61K 38/18 (2021.02)

(21)(22) Application: **2021104222, 19.02.2021**

(24) Effective date for property rights:
19.02.2021

Registration date:
07.07.2021

Priority:

(22) Date of filing: **19.02.2021**

(45) Date of publication: **07.07.2021** Bull. № 19

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 Vadimovich (RU),
Gureev Vladimir Vladimirovich (RU),
Yurakova Alesya Viktorovna (RU),
Chernyaeva Sofya Sergeevna (RU),
PeresyPKina 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 vysshogo
obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
"BelGU") (RU)**

(54) **METHOD FOR CORRECTION OF MICROCIRCULATORY DISORDERS OF THE RETINA WITH LOW-SIALATED ERYTHROPOIETIN**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, ophthalmology.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, in particular to experimental pharmacology and ophthalmology, and can be used to correct microcirculatory disorders of the retina. The method for correction of microcirculatory disorders of the retina with low-sialylated erythropoietin in the experiment includes modeling of retinal pathology and correction of microcirculatory disorders of the retina by

administration of low-sialylated erythropoietin to a laboratory animal. In this case, low-sialylated erythropoietin is administered once on the 1st day of the experiment intraperitoneally at a dose of 2.4 mcg/kg 30 minutes before the pathology simulation.

EFFECT: invention provides a pronounced correction of microcirculatory disorders of the retina.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

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 прекодиционирующего агента однократно в 1-й день эксперимента внутривнутрибрюшинно в дозе 50 МЕ/кг, за 30 мин до моделирования патологии.

Недостатком указанного способа является то, что связываясь с гомодимерным рецептором эритропоэтин может активировать эритропоэз, что приводит к нарушению реологических свойств крови и является нежелательным явлением при ишемии [Enhancement of ventricular-subventricular zone-derived neurogenesis and oligodendrogenesis by erythropoietin and its derivatives / N. Kaneko, E. Kako, K. Sawamoto // Front Cell Neurosci. – 2013.; Erythropoietin: recent developments in the treatment of spinal cord injury / S. Carelli, G. Marfia, A. Maria Di Giulio].

Данный факт обуславливает невозможность повышения дозы эритропоэтина при его низкой эффективности. Поэтому результаты коррекции микроциркуляции при моделировании ишемии сетчатки с использованием рекомбинантного эритропоэтина неудовлетворительны.

Одним из направлений устранения этого недостатка, является создание производных эритропоэтина с коротким периодом жизни. Для активации цитопротекторных эффектов эритропоэтину достаточно связаться с гетеродимерным рецептором на короткое время (5 минут). Для активации эритропоэза необходимо длительное постоянное нахождение эритропоэтина на гомодимерном рецепторе [Enhancement of ventricular-subventricular zone-derived neurogenesis and oligodendrogenesis by erythropoietin and its derivatives [Text] / N. Kaneko, E. Kako, K. Sawamoto // Front Cell Neurosci. – 2013; Erythropoietin: recent developments in the treatment of spinal cord injury [Text] / S. Carelli, G. Marfia, A. Maria Di Giulio [et al.] // Neurol Res Int. - 2011; The use of erythropoietin and its derivatives to treat spinal cord injury [Text] / A. Mofidi, A. Bader, S. Pavlica [et al.] // Mini Rev Med Chem. – 2011].

Одним из таких веществ является низкосиалированный эритропоэтин – производное рекомбинантного эритропоэтина. За счет низкого содержания сиаловых кислот происходит кратковременное связывание этой молекулы с гетеродимерным рецептором эритропоэтина и реализация цитопротективных (неэритропостимулирующих) эффектов.

Задачей предлагаемого изобретения является эффективный способ коррекции ишемии сетчатки низкосиалированным эритропоэтином в эксперименте, включающий низкосиалированный эритропоэтин в качестве прекодиционирующего 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 низкосиалированного эритропоэтина, причем низкосиалированный эритропоэтин вводят в качестве прекодиционирующего агента однократно в 1-й день эксперимента внутривнутрибрюшинно в дозе 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 низкосиалированного эритропоэтина в дозе 2,4 мкг/кг;

IV группа - с введением рекомбинантного эритропоэтина в дозе 50 МЕ/кг (препарат
5 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.

Низкосиалированный эритропоэтин (ООО «Протеиновый Контур») вводили в дозе 2,4 мкг/кг однократно внутривенно за 30 мин до моделирования ишемии сетчатки.

10 Рекомбинантный эритропоэтин («Эпокрин» эпозитин альфа; ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» Федерального медико-биологического агентства г. Санкт-Петербург, Россия) вводили в дозе 50 МЕ/кг однократно внутривенно за 30 мин до моделирования ишемии сетчатки. За 15 мин до моделирования ишемии осуществляли наркотизацию внутривенным введением
15 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
20 версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (п.е.).

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
25 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
30 мг/кг массы тела животного, внутривенно) 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.
35 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 низкосиалированным эритропоэтином в дозе 2,4 мкг/кг и рекомбинантным эритропоэтином в дозе 50 МЕ/кг
40 представлены в таблице.

Таблица

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

№	Экспериментальная группа (n=10)	Уровень микроциркуляции
1	Интактные	761,3±9,6 ^y
2	Модель ишемии-реперфузии	344,6±10,2 ^x
3	Коррекция низкосиалированным эритропоетином, 2,4 мкг/кг	739,4 ± 7,7 ^y
4	Коррекция рекомбинантным эритропоетином, 50 МЕ/кг	710,7±8,6 ^{xy}

Примечание: x – $p < 0,05$ в сравнении с интактными; y – $p < 0,05$ в сравнении с

моделью ишемии-реперфузии сетчатки

Уровень микроциркуляции в сетчатке интактных крыс составил 761,3±9,6 п.е. 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 низкосиалированным эритропоетином в дозе 2,4 мкг/кг уровень микроциркуляции в сетчатке на 72 ч реперфузии достоверно возрастает до 739,4±7,7 п.е. ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. При этом, достигаемые значения при коррекции патологии низкосиалированным эритропоетином приближаются к значениям в группе интактных животных.

При коррекции патологии эритропоетином 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 ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженной коррекции микроциркуляторных нарушений глаза низкосиалированным эритропоетином 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

Способ коррекции микроциркуляторных нарушений сетчатки низкосиалированным эритропоетином в эксперименте, включающий моделирование патологии сетчатки и коррекцию микроциркуляторных нарушений сетчатки введением лабораторному животному низкосиалированного эритропоетина, отличающийся тем, что низкосиалированный эритропоетин вводят однократно в 1-й день эксперимента внутрибрюшинно в дозе 2,4 мкг/кг за 30 минут до моделирования патологии.