

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY



УДК: 57.084.1

DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-4

И.И. Любимов,
В.О. Губарева

Сравнительная оценка эффективности производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина и субстанции С7070 при коррекции гипертензивной нейроретинопатии у крыс

Общество с ограниченной ответственностью «Гурус БиоФарм»,
Большой бульвар, д. 42, стр. 1, помещение 935, г. Москва, территория
Инновационного центра «Сколково», 143026, Российская Федерация
Автор для переписки: В.О. Губарева (VikaZ@rambler.ru)

Аннотация

Актуальность: Повышение эффективности лекарственной терапии гипертензивной нейроретинопатии является одной из важных задач современной фармакологии и офтальмологии. **Цель исследования:** Провести сравнительную оценку эффективности производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина и субстанции С7070 при коррекции гипертензивной нейроретинопатии у крыс. **Материалы и методы:** Оценку уровня ретинальной микроциркуляции проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 и датчика игольчатого типа TSD-144 (США), программы AcqKnowledge 4.2. Исследовалось производное диметиламиноэтанола DMAE 7-16 (АО "ВНЦ БАВ", Россия), вводимое в дозах 12,5 мг/кг/сут, 25 мг/кг/сут интрагастрально. Субстанцию С7070 (3-(1Н-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентан-карбоновую кислоту) (ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», Россия) вводили интрагастрально в дозе 50 мг/кг. Карбамилированный дарбэпоэтин вводили подкожно в дозе 300 мкг/кг. Пикамилон (Фармстандарт-УфаВИТА, Россия) выбрали как препарат сравнения, вводили с 22 по 28 сутки эксперимента включительно, ежедневно интрагастрально в дозе 30 мг/кг. Оценку клинического течения гипертензивной нейроретинопатии на фоне коррекции исследуемыми фармакологическими средствами проводили на 29 день эксперимента. **Результаты:** эффективная коррекция ретинальной микроциркуляции характерна для производного DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг и С7070 в дозе 50 мг/кг, что превышает среднее значение в группе с коррекцией пикамилоном и сопоставима со средним значением в контрольной группе. В группах с производным DMAE 7-16 в дозе 12,5 мг/кг и карбамилированным дарбэпоэтином в дозе 300 мкг/кг не достигаются целевые значения уровня микроциркуляции в сетчатке. По результатам оценки клинического течения гипертензивной нейроретинопатии в группах с введением субстанции С7070, карбамилированного дарбэпоэтина и пикамилона зафиксировано возвращение параметров глазного дна к норме. При введении производного DMAE 7-16 в дозе 12,5 мг/кг есть отек и частичная деколорация диска зрительного нерва (ДЗН); в дозе 25 мг/кг отека нет. **Заключение:** Наиболее эффективная коррекция гипертензивной нейроретинопатии на крысах Wistar выявлена у производного DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг и С7070 в дозе 50 мг/кг, превосходящая препарат сравнения пикамилон.

Ключевые слова: C7070; карбамилированный дарбэпоэтин; производное DMAE 7-16; гипертензивная нейроретинопатия.

Информация для цитирования: Любимов И.И., Губарева В.О. Сравнительная оценка эффективности производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина и субстанции C7070 при коррекции гипертензивной нейроретинопатии у крыс // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 1. С. 52-62 [Lyubimov II, Gubareva VO. Comparative evaluation of the effectiveness of DMAE derivative 7-16, carbamilated darbepoetin and substance C7070 in correction of hypertensive neuroretinopathy in rats. Research Results in Biomedicine. 2019;5(1):52-62 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-4

Igor I. Lyubimov,
Viktoriya O.
Gubareva

Comparative evaluation of the effectiveness of DMAE derivative 7-16, carbamilated darbepoetin and substance C7070 in correction of hypertensive neuroretinopathy in rats

Limited liability company «Gurus BioPharm»,
room 935, bld. 1, 42 Bolshoy Blvd., Skolkovo Innovation Center, Moscow, 143026, Russia
Corresponding author: Viktoria O. Gubareva (VikaZ@rambler.ru)

Abstract

Background: Increasing the effectiveness of drug therapy for hyperintensive neuroretinopathy is one of the important tasks of pharmacology and ophthalmology. **The aim of the study:** To assess the effectiveness of DMAE derivative 7-16, carbamylated darbepoetin and C7070 in comparative aspect in correction of hypertensive neuroretinopathy in rats. **Materials and methods:** The level of retinal microcirculation was assessed by laser Doppler flowmetry (LDF) using the Biopac-systems MP-150 software and hardware complex and the needle type sensor TSD-144 (USA), and the program AcqKnowledge 4.2. Dimethylaminoethanol derivative DMAE 7-16 (OJS company "All-Russian Scientific Center for safety of biologically active substances", Russia) was injected in doses of 12.5 mg/kg/day, 25 mg/kg/day intragastric. Substance C7070 (3-(1H-benzimidazole-2-yl)-1,2,2-trimethylcyclopentanone acid) (JSC "Experimental Plant "VLADMIVA", Russia) was injected intragastrically in a dose of 50 mg/kg. Carbamylated darbepoetin was injected subcutaneously in a dose of 300 mcg/kg. Picamilon (Pharmstandard-Ufavita, Russia) was chosen as a comparison drug injected from 22nd to 28th day of the experiment inclusively, intragastrically, in a dose of 30 mg/kg. The evaluation of the clinical course of hypertensive neuroretinopathy with the correction by investigated pharmacological agents was performed on day 29th of the experiment. **Results:** Effective retinal microcirculation correction was found in DMAE derivative 7-16 in a dose of 25 mg/kg and C7070 in a dose of 50 mg/kg, which exceeds the mean value in the group with picamilon correction and is comparable to the mean value in the control group. In groups with DMAE derivative 7-16 in a dose of 12.5 mg/kg and carbamylated darbepoetin in a dose of 300 µg/kg, the target values of the microcirculation level in retina were not achieved. According to the results of evaluation of the clinical course of hypertensive neuroretinopathy in the groups with the introduction of substance C7070, carbamylated darbepoetin and picamilon, the parameters of the eye fundus were returned to normal. With the introduction of DMAE derivative 7-16 in a dose of 12.5 mg/kg there was swelling and partial optic disc decoloration; in a dose of 25 mg/kg

there was no edema. **Conclusion:** The most effective correction of hypertensive neuroretinopathy in Wistar rats was detected in DMAE derivative 7-16 in a dose of 25 mg/kg and C7070 in a dose of 50 mg/kg, superior to the picamilon.

Key words: C7070; carbamylated darbepoetin; DMAE derivative 7-16; hypertensive neuroretinopathy

Введение. Артериальная гипертензия приводит к большой инвалидизации пациентов, так как основная масса людей не подозревает о повышении давления на ранних этапах ее развития. А при длительном, запущенном течении болезни происходит поражение органов-мишеней (сетчатка, почки, печень, головной мозг) [1, 2]. Изменения глазного яблока при повышенном артериальном давлении среди других проявлений этой болезни занимают особое положение. У 63 % пациентов с гипертонической болезнью имеются проявления гипертензивной ангиопатии [3, 4]. Раннее выявление патологических изменений, происходящих в области глазного дна, позволяет своевременно приступить к лечению [5].

Говоря о прогрессировании гипертензивной ретинопатии, следует отметить три главных фактора: сужение и повышение проницаемости сосудов, а также артериосклероз. Выраженное спазмирование артериол из-за сужения просвета их стенок происходит в ответ на повышение артериального давления [6]. Появляются кровоизлияния в толще сетчатки, обусловленные повреждением капилляров в слое нервных волокон в зоне заднего полюса глаза. Вышеперечисленные изменения в сетчатке, безусловно, приводят к нарушению кровоснабжения и развитию ишемических состояний, которые можно корректировать путем применения определенных фармакологических препаратов. С целью неспецифической коррекции ретинопатий в клинике применяются гипогликемические средства; ангиопротекторы; антиагреганты; средства, снижающие проницаемость капилляров и др. [7, 8].

Лечение вышеперечисленными препаратами не всегда дает нужный результат, что подтверждает актуальность поиска лекарственных средств для лечения ишемических состояний сетчатки [9].

Поэтому повышение эффективности лекарственной терапии гипертензивной нейроретинопатии является важной задачей современной фармакологии и офтальмологии. Изучение действия субстанции C7070, карбамилированного дарбэпоэтина (дарбэпоэтин является эффективным нейропротектором [10]), производного DMAE 7-16 в сравнительном аспекте при развитии гипертензивной нейроретинопатии у лабораторных крыс, с нашей точки зрения, наиболее перспективно и не изучено в достаточном объеме.

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина и субстанции C7070 при коррекции гипертензивной нейроретинопатии у крыс.

Материалы и методы. Производное DMAE 7-16 (АО "ВНЦ БАВ", Россия) вводили животным в виде водного раствора субстанции в дозах 12,5 мг/кг/сут и 25 мг/кг/сут интрагастрально (рекомендации АО "ВНЦ БАВ") за 60 мин до введения N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) каждый день в течение 28 дней при коррекции экспериментальной гипертензивной нейроретинопатии [11].

Субстанцию C7070 (3-(1H-бензимидазол-2-ил)-1,2,2-триметилциклопентанкарбоновую кислоту) (ЗАО «ОЭЗ «ВладМиВа», Россия) вводили интрагастрально в дозе 50 мг/кг один раз в виде крахмального раствора, на 26 день эксперимента, за 60 мин до введения L-NAME и повышения внутриглазного давления (ВГД) при коррекции экспериментальной гипертензивной нейроретинопатии.

Карбамилированный дарбэпоэтин инъецировали подкожно в зону холки в дозе 300 мкг/кг 1 раз в 3 дня, за 30 мин до введения L-NAME (рекомендации ООО «Фармапарк», Россия).

В качестве препарата сравнения при коррекции гипертензивной нейроретинопатии за 60 мин до введения L-NAME, с 22 по 28 день эксперимента включительно, каждый день животным вводили пикамилон, (Фармстандарт-УфаВИТА, Россия) интрагастралью в дозе 30 мг/кг. Данный препарат выбран как препарат сравнения, исходя из клинических рекомендаций по офтальмологии.

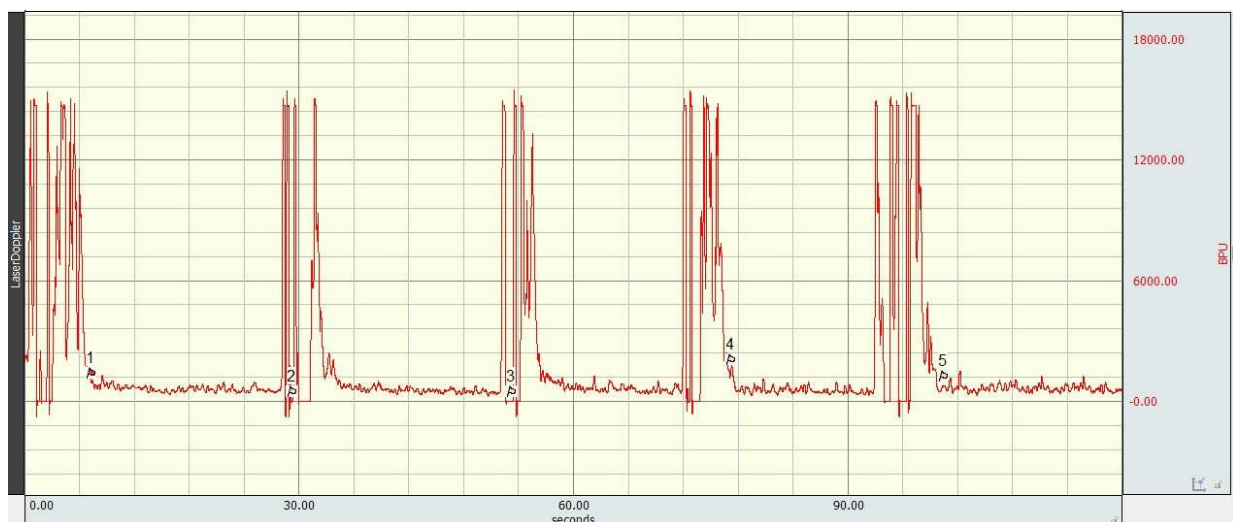
Моделирование гипертензивной нейроретинопатии проводили путем ежедневного внутрибрюшинного введения неселективного ингибитора NO-синтаз L-NAME в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 дней и повышения ВГД до 110 мм рт. ст. в течение 5 мин на 26 сутки эксперимента при оказании механического давления на переднюю камеру глаза.

В контрольной группе животным с внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор NaCl в эквивалентном объеме в течение 28 суток.

Измерение уровня ретинальной микроциркуляции у крыс проводили методом ЛДФ с помощью программно-аппаратного комплекса Biopac-systems MP-150 и датчика игольчатого типа TSD-144

(США), программы AcqKnowledge 4.2. После введения животного в наркоз (раствор хлоралгидрата, 300 мг/кг) оценку уровня микроциркуляции проводили в десяти точках по окружности глаза, продолжительность записи в каждой точке составляла 20 секунд. Из значений уровня микроциркуляции в каждой точке выводили среднее, которое принимали за значение уровня ретинальной микроциркуляции у данного экспериментального животного. Значение уровня микроциркуляции в группе крыс рассчитывали как среднее из значений, полученных у каждого животного в группе [12].

ЛДФ позволяет оценить перфузионные параметры микроциркуляции. Зондирующее лазерное излучение позволяет получить отраженный сигнал из слоя ткани толщиной до 1 мм, объем зондируемой ткани составляет 1 мм³ [13]. Общая толщина склеры, сосудистой оболочки глаза и сетчатки у крысы составляет менее 0,5 мм, использование контактной методики ЛДФ позволяет оценить уровень микроциркуляции по всей глубине зондируемой области [14, 15]. Общий вид регистрируемой кривой изображен на рисунке 1.



Примечание: «артефакты» между точками связаны со сканированием воздуха при переходе от одной точки к другой.

Note: "artifacts" between points are related to air scanning when moving from one point to another.

Рис. 1. Общий вид графика регистрации уровня ретинальной микроциркуляции у крысы Wistar
Fig. 1. General view of the chart of retinal microcirculation level registration in Wistar rat

Оценку клинического течения гипертензивной нейроретинопатии проводили на 29 день эксперимента методом семантического дифференциала. С целью выяснения значимости того или иного признака проводилось анкетирование экспертов. Анкеты обрабатывали с учетом коэффициента компетентности экспертов.

При этом учитывались стаж работы, квалификационная категория и ученая степень (табл. 1).

На основе результатов вычислений были выявлены коэффициенты значимости ряда особенностей, характерных для моделируемого заболевания (табл. 2).

Таблица 1

Оценка компетентности экспертов

Table 1

Assessment of experts' competence

Критерий	Показатель	Ответ
Стаж работы	1 – 3 года	1
	3 – 5 лет	2
	5 – 10 лет	3
	Более 10 лет	4
Квалификационная категория	III	0
	II	1
	I	2
	Высшая	3
Ученая степень	Кандидат медицинских наук	1
	Доктор медицинских наук	2

Таблица 2

Признаки, характеризующие выраженность гипертензивной нейроретинопатии, и их коэффициенты значимости

Table 2

Signs characterizing the severity of hypertensive neuroretinopathy and their significance coefficients

Показатели выраженности гипертензивной нейроретинопатии	Коэффициент значимости
«Ватные» экссудаты	0,092
Кровоизлияния	0,109
Твёрдые экссудаты	0,122
Цвет ДЗН	0,135
Отек ДЗН	0,135
Новообразованные сосуды сетчатки	0,122

Математико-статистическая обработка данных показала, что между мнениями экспертов существует согласованность (коэффициент конкордантности = 0,895).

Составлены шкалы со степенью выраженности гипертензивной нейроретинопатии для каждого параметра, по которым проводили балльную оценку выявленных проявлений (табл. 3).

Таблица 3

Балльная оценка степени выраженности гипертензивной нейроретинопатии

Table 3

Assessment of the severity of neuroretinopathy hypertensive point

Качественная характеристика	Баллы и их характеристика		
	1 – отсутствуют	2 – единичные	3 – множественные
«Ватные» экссудаты	1 – отсутствуют	2 – единичные	3 – множественные
Кровоизлияния	1 – отсутствуют	2 – точечные или штрихообразные	3 – округлые
Твёрдые экссудаты	1 – отсутствуют	2 – точечные депозиты	3 – массивные отложения
Цвет ДЗН	1 – розовый	2 – частичная деколорация	3 – тотальная деколорация
Отек ДЗН	1 – отсутствует	2 – незначительный	3 – ярко выраженный
Новообразованные сосуды сетчатки	1 – отсутствуют	2 – единичные	3 – множественные

Результаты и их обсуждение.

Результаты измерения уровня ретинальной

микроциркуляции в экспериментальных группах представлены в таблице 4.

Таблица 4

Влияние производного DMAE 7-16, карбамилированного дарбэпоэтина, C7070 и пикамилона на уровень ретинальной микроциркуляции при коррекции гипертензивной нейроретинопатии (M±m; n=10), п.е.

Table 4

Effect of DMAE derivative 7-16, carbamylated darbepoetin, C7070 and picamilon on the level of retinal microcirculation in correction of hypertensive neuroretinopathy (M±m; n=10), p.u.

№ п/п	Экспериментальные группы	Уровень микроциркуляции
1	Контроль	743,6 ± 20,9 ^y
2	Гипертензивная нейроретинопатия	417,2 ± 13,1 *
3	Коррекция производным DMAE 7-16, 12,5 мг/кг	600,4 ± 10,5 * ^y
4	Коррекция производным DMAE 7-16, 25 мг/кг	709,7 ± 14,1 ^y
5	Коррекция C7070, 50 мг/кг	715,4 ± 12,5 ^y
6	Коррекция карбамилированным дарбэпоэтином, 300 мкг/кг	592,4 ± 9,6 * ^y
7	Коррекция пикамилоном, 30 мг/кг	611,2 ± 11,3 * ^y

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с контрольной группой; ^y – p<0,05 в сравнении с группой с гипертензивной нейроретинопатией.

Note: * – p<0.05 compared to the control group; ^y-p<0.05 compared to the group with hypertensive neuroretinopathy.

В группе с моделью патологии уровень микроциркуляции меньше значения в группе контроля в среднем на 44% ($p < 0,05$). На фоне коррекции производным DMAE 7-16 в дозе 12,5 мг/кг данный показатель в сетчатке возрастает на 44% ($p < 0,05$ в сравнении с группой без коррекции) и достоверно отличается от значения в группе контроля. При коррекции производным DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг показатель возрастает на 70% по сравнению со значением в группе с патологией ($p < 0,05$) и достоверно не отличается от значения нормы. На фоне коррекции С7070 в дозе 50 мг/кг уровень микроциркуляции в сетчатке возрастает на 71% ($p < 0,05$ в сравнении с группой без коррекции) и достигает целевых значений. В группе с коррекцией карбамилированным дарбэпоэтином данный показатель достоверно возрастает на 41,9%, $p < 0,05$ в сравнении с группой без коррекции, но также отличается от значений нормы ($p < 0,05$). На фоне коррекции пикамилоном в дозе 30 мг/кг уровень микроциркуляции возрастает на 47% по сравнению со значением в группе без коррекции ($p < 0,05$), но также отличается от значения в контрольной группе ($p < 0,05$), что не позволяет говорить об эффективном восстановлении микроциркуляции в сетчатке.

Таким образом, наиболее эффективная коррекция микроциркуляции в сетчатке характерна для производного DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг и С7070 в дозе 50 мг/кг, что превосходит среднее значение уровня микроциркуляции в группе с коррекцией пикамилоном и сопоставима со средним значением в контрольной группе. В группах с коррекцией производным DMAE 7-16 в дозе 12,5 мг/кг и карбамилированным дарбэпоэтином в дозе 300 мкг/кг не

достигаются целевые значения уровня микроциркуляции в сетчатке.

На 29 день эксперимента в группе с моделью гипертензивной нейроретинопатии на глазном дне наблюдались множественные «ватные» экссудаты, точечные и штрихообразные кровоизлияния, точечные включения твердого экссудата, частичная деколорация ДЗН, ярко выраженный отек ДЗН, неоваскуляризация сосудов сетчатки.

На фоне коррекции производным DMAE 7-16 в дозе 12,5 мг/кг «ватные», твердые экссудаты и кровоизлияния отсутствовали, наблюдалась частичная деколорация ДЗН, его незначительный отек, новообразованные сосуды сетчатки не наблюдались.

На фоне введения производного DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг на глазном дне не фиксировались «ватные», твердые экссудаты и кровоизлияния, сохранялась частичная деколорация ДЗН; отек ДЗН и образование новых сосудов сетчатки не наблюдались.

В группах с коррекцией субстанцией С7070, карбамилированным дарбэпоэтином и пикамилоном наблюдалась картина глазного дна, в основном, не отличающаяся от нормы (табл. 5).

Таким образом, по результатам балльной оценки клинического течения гипертензивной нейроретинопатии на 29 день эксперимента в группах с введением субстанции С7070, карбамилированного дарбэпоэтина и пикамилона зафиксировано возвращение анализируемых параметров глазного дна к норме. При введении производного DMAE 7-16 в дозе 12,5 мг/кг сохраняются изменения ДЗН (отек и частичная деколорация); в дозе 25 мг/кг отек не наблюдается.

Таблица 5

Оценка выраженности гипертензивной нейроретинопатии методом семантического дифференциала на фоне коррекции производным DMAE 7-16, карбамилированным дарбэпоэтином, C7070 и пикамилоном (баллы)

Table 5

Assessment of the hypertensive neuroretinopathy severity by the semantic differential method in correction by DMAE derivative 7-16, carbamilated darbepoetin, C7070 and picamilon (points)

Параметр	«Ватные» экссудаты		Кровоизлияния		Твёрдые экссудаты		Цвет ДЗН		Отек ДЗН		Новообразованные сосуды		Итого
	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	
Коэффициент	0,092		0,109		0,122		0,135		0,135		0,122		
Экспериментальные группы	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	Б	С	
Контроль	1	0,092	1	0,109	1	0,122	1	0,135	1	0,135	1	0,122	0,715
Гипертензивная нейроретинопатия	3	0,276	2	0,218	2	0,244	2	0,270	3	0,405	2	0,244	1,657
Производное DMAE 7-16, 12.5 мг/кг	1	0,092	1	0,109	1	0,122	2	0,270	2	0,270	1	0,122	0,985
Производное DMAE 7-16, 25 мг/кг	1	0,092	1	0,109	1	0,122	2	0,270	1	0,135	1	0,122	0,850
C7070, 50 мг/кг	1	0,092	1	0,109	1	0,122	1	0,135	1	0,135	1	0,122	0,715
Карбамилированный дарбэпоэтин, 300 мкг/кг	1	0,092	1	0,109	1	0,122	1	0,135	1	0,135	1	0,122	0,715
Пикамилон, 30 мг/кг	1	0,092	1	0,109	1	0,122	1	0,135	1	0,135	1	0,122	0,715

Примечание: Б – баллы; С – сумма.

Note: B – points; C – amount.

В экспериментальном исследовании установлена ретинопротекторная активность производного DMAE 7-16, что может служить основанием для проведения пилотных клинических исследований у больных с гипертензивной нейроретинопатией. Сегмент глазных лекарственных средств для лечения болезней сосудистой оболочки глаза как

осложнений артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета целесообразно расширять вследствие роста заболеваемости данными системными патологиями и отсутствия средств для направленной коррекции ишемических повреждений сосудистой оболочки глаза [16]. В настоящее время за рубежом активно проводятся исследования гипертензивной

ретинопатии как детерминанты повреждения органов-мишеней при артериальной гипертензии [17, 18, 19]. Изменения органа зрения при повышенном артериальном давлении (АД) занимают особое место [20]. Очевидными становятся перспективы оптимизации фармакотерапии состояний, сопровождающихся повышением артериального давления и приводящих к развитию гипертензивной ретинопатии.

Заключение. Наиболее эффективная коррекция гипертензивной нейроретинопатии на крысах Wistar выявлена у производного DMAE 7-16 в дозе 25 мг/кг и С7070 в дозе 50 мг/кг, превосходящая препарат сравнения пикамилон, что подтверждается измерением уровня микроциркуляции в сетчатке и результатами оценки клинического течения гипертензивной нейроретинопатии на фоне коррекции исследуемыми фармакологическими средствами.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Das B. Is the sarcolemmal or mitochondrial K (ATP) channel activation important in the antiarrhythmic and cardioprotective effects during acute ischemia/reperfusion in the intact anesthetized rabbit model? // *Life Sci.* 2005 Jul 29. Vol. 77(11). P. 1226-1248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.12.042>
2. Pharmacological preconditioning by recombinant erythropoietin as the possibility of increasing the stability of tissue of the retina to reperfusion ischemia in experiment / A.S. Shabelnikova [et al.] // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2016. Vol. 2, N 1(2). P. 25-29. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29
3. Степушина О.А. Сочетанное использование калибromетрии сосудов сетчатки, адаптивной оптики и флюоресцентной ангиографии в ранней диагностике и мониторинге диабетической ангиоретинопатии и гипертонической ангиопатии // *Вестник офтальмологии.* 2011. N 2. С. 29.
4. Konstantinidis L. Hypertension and the eye // *Curr Opin Ophthalmol.* 2016. Vol. 27(6). P. 514-521. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000307
5. Швецова Н.Е. Изучение воздействия препарата Селекартен на сетчатку: экспериментальное исследование: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 157 с.
6. Hypertensive retinopathy an overview / Khurana A.R [et al.] // *Naryana J. Ophthalmol.* 2014. Vol. VII. P. 64-66.
7. Имшенецкая Т. Диабетическая ретинопатия [Электронный ресурс] // *Медицинский вестник.* 2009. URL: http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podход/view/diabeticheskaja-retinopatija-6710-2009/ (дата обращения: 16.09.2018).
8. Офтальмология: 2006: клинические рекомендации / Л. К. Мошетьева [и др.] // *Межрегион. ассоц. офтальмологов России.* Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 242.
9. Способ лечения и профилактики глазных болезней, связанных с ишемией тканей глаз / П. В. Макаров [и др.] // *Бюллетень.* N 3. 12 с.
10. Фармакология: химиотерапевтические лекарственные средства / Т.А. Бережнова [и др.] // *Рабочая тетрадь для самостоятельной работы студентов, обучающихся по специальности "Медико-профилактическое дело".* Воронеж, 2016.
11. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment / A.A. Peresyupkina [et al.] // *Research result: pharmacology and clinical pharmacology.* 2016. Vol. 2(4). P. 34-44. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44.
12. Электрофизиологические и гистоморфометрические изменения в сетчатке крыс при фармакологическом preconditionировании эритропоезином, никорандилом на модели ишемии-реперфузии глаза / А.А. Пересыпкина [и др.] // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация.* 2014. Вып. 26/1, N 11(182). С. 113-117.
13. Саркисов К.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах // *Методология флоуметрии: сб. ст. М., 1999.* С. 9-14.
14. Quantitative mapping of scleral fiber orientation in normal rat eyes / M.J. Girard [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. Vol. 52(13). P. 968-49693. DOI: 10.1167/iov.11-7894
15. Structural and functional MRI reveals multiple retinal layers / H. Cheng [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103(46). P. 17525-17530. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605790103>

16. Анализ российского оптового рынка глазных капель за 2006 – 1–3 кв. 2012 гг. / А.А. Арустамова [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. 2013. N 4. С. 71-76.

17. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? / C. Cuspidi [et al.] // Ital Heart J. 2001. Vol. 2(9). P. 702-706.

18. Prevalence and correlates of advanced retinopathy in a large selected hypertensive population. The Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension (ETODH) study / C. Cuspidi [et al.] // Blood Press. 2005; 14(1): 25-31. DOI: 10.1080/08037050510008805

19. Consideration of hypertensive retinopathy as an important end-organ damage in patients with hypertension / S.A. Kolman [et al.] // J Hum Hypertens. 2017. Vol. 31(2). P. 121-125. DOI: 10.1038/jhh.2016.49

20. Wong T.Y., Mitchell P. Hypertensive retinopathy. N Engl J Med. 2004. N 351. P. 2310-2317. DOI: 10.1056/NEJMra032865

References

1. Das B. Is the sarcolemmal or mitochondrial K (ATP) channel activation important in the antiarrhythmic and cardioprotective effects during acute ischemia/reperfusion in the intact anesthetized rabbit model? Life Sci. 2005;29;77(11):1226-1248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.12.042>

2. Shabelnikova AS, Peresykina AA, Gubareva VO, 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;2(1(2)):25-29. DOI: 10.18413/2313-8971-2016-2-1-25-29

3. Stepushina OA. [Combined use of retinal vessel calibrometry, adaptive optics and fluorescence angiography in early diagnostics and monitoring of diabetic angioretinopathy and hypertensive angiopathy]. Vestnik oftal'mologii. 2011;2:29. Russian.

4. Konstantinidis L. Hypertension and the eye. Curr Opin Ophthalmol. 2016;27(6):514-521. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000307

5. Shvetsova NE. [A study of the effects of the drug Selekarton on the retina: an experimental study] [dissertation]. Moscow; 2008. 157 p. Russian.

6. Khurana AR, Khurana B, Chauhan S, et al. Hypertensive retinopathy an overview. Haryana J. Ophthalmol. 2014;7:64-66..

7. Imshenetskaya T. [Diabetic retinopathy]. Medical Bulletin. [Internet]. 2009 May 7 [cited 2018 Sept 16]. Available from: http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podxod/view/diabeticheskaja-retinopatija-6710-2009/ Russian.

8. Moshetova LK, Nesterov AP, Yegorov E.A. Ophthalmology: 2006: guideline. Mezhtregion. Assoc. ophthalmologists of Russia. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 242 p. Russian.

9. Makarov PV. The method of treatment and prevention of eye diseases associated with eye tissue ischemia. Byulleten. 3:12. Russian.

10. Berezhnova TA, et al. [Pharmacology: chemotherapeutic drugs]. Working book for students of the specialty "Medical and preventive care". Voronezh; 2016. Russian.

11. Peresykina AA, Gubareva VO, Levkova EA, et al. Correction of retinal angiopathy of hypertensive type by minoxidil, sildenafil in experiment. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2016;2(4):34-44. DOI: 10.18413/2500-235X-2016-2-4-34-44.

12. Peresykina AA, Pokrovsky MV, Shabelnikova AS, et al. [Electrophysiological and histomorphometric changes in the retina of rats under pharmacological preconditioning erythropoietin, nicorandil on the model of ischemia-reperfusion eyes]. Scientific statement BSU. Ser. Medicine. Pharmacy. 2014;11(182):113-117. Russian.

13. Sarkisov KG. [Laser Doppler flowmetry as a method for assessing the state of blood flow in microvessels]. In: Methodology of flowmetry. Moscow; 1999:9-14. Russian.

14. Girard MJ, Dahlmann-Noor A, Rayapureddi S, et al. Quantitative mapping of scleral fiber orientation in normal rat eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011;52(13):968-49693. DOI: 10.1167 / iovs.11-7894

15. Cheng H, Nair G, Walker TA, et al. Structural and functional MRI reveals multiple retinal layers. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006;103(46):17525-17530. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605790103>

16. Arustamova AA, Pokrovsky MV, Shabelnikova AS, et al. Analysis of the Russian wholesale market of eye drops for the period of 2006-1-3 sq. 2012. Russian medical and biological Bulletin. Akad. I.P. Pavlov. 2013;4:71-76. Russian.

17. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, et al. Evaluation of target organ damage in arterial

hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J.* 2001;2(9):702-706.

18. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, et al. Prevalence and correlates of advanced retinopathy in a large selected hypertensive population. The Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension (ETODH) study. *Blood Press.* 2005;14(1):25-31. DOI: 10.1080/08037050510008805

19. Kolman SA, van Sijl AM, van der Sluijs FA, et al. Consideration of hypertensive retinopathy as an important end-organ damage in patients with hypertension. *J Hum Hypertens.* 2017;31(2):121-125. DOI: 10.1038/jhh.2016.49

20. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med.* 2004;351:2310-2317. DOI: 10.1056/NEJMra032865

Информация об авторах

Игорь Иванович Любимов, генеральный директор, ООО «Гурус БиоФарм», ORCID: 0000-0002-0057-8537.

Виктория Олеговна Губарева, научный сотрудник, ООО «Гурус БиоФарм», E-mail: VikaZ@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6380-4055.

Information about the authors

Igor I. Lyubimov, General Director, Gurus BioPharm Ltd., ORCID: 0000-0002-0057-8537.

Viktoriya O. Gubareva, Researcher, Gurus BioPharm Ltd., E-mail: VikaZ@rambler.ru, ORCID: 0000-0001-6380-4055.

Статья поступила в редакцию 27 сентября 2018 г.

Receipt date 2018 September 27.

Статья принята к публикации 19 декабря 2018 г.

Accepted for publication 2018 December 19.