



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109789** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61F 9/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 01524	(72) Винахідник(и): Черешнюк Ігор Леонідович (UA), Комнацька Катерина Миколаївна (UA), Повх Вячеслав Леонідович (UA), Ходаківський Олексій Анатолійович (UA)
(22) Дата подання заявки: 19.02.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.09.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.09.2016, Бюл.№ 17	(73) Власник(и): Черешнюк Ігор Леонідович, вул. Стахурського, 72, кв. 28, м. Вінниця, 21030 (UA), Комнацька Катерина Миколаївна, вул. Ленських подій, 34, кв. 9, м. Вінниця, 21037 (UA), Повх Вячеслав Леонідович, вул. Келецька, 130-а, кв. 47, м. Вінниця, 21029 (UA), Ходаківський Олексій Анатолійович, вул. Ціолковського, 40, м. Вінниця, 21010 (UA)
	(74) Представник: Пікалова Алла Олегівна, реєстр. №91

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ КОНТУЗІЇ ОКА ДЛЯ СКРИНІНГОВОЇ ОЦІНКИ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

(57) Реферат:

Спосіб моделювання контузії ока для скринінгової оцінки нейроретинотекторної активності лікарських засобів та біологічно активних сполук, який включає моделювання контузії ока у наркотизованих пропофолом кролів. При моделюванні на сітківку ока діють потоком вуглекислого газу під постійним тиском 7,4-7,5 Дж на фіксованій відстані до центру рогівки ока кролів, визначають зміни маркерів деструкції шарів сітківки, проводять скринінгову оцінку нейроретинотекторної активності лікарських засобів та біологічно активних сполук.

UA 109789 U

Корисна модель належить до способів моделювання контузії ока легкого, середнього, важкого ступеня важкості, який можна використовувати для визначення скринінгової оцінки нейроретинопротекторної активності лікарських засобів та біологічних сполук та для можливості проведення комплексної терапії хворих із контузією очного яблука, яка б включала поряд із хірургічною тактикою фармакологічну корекцію та сприяла покращенню результатів терапії контузієвих уражень сітківки, в т.ч. повітряної контузії.

Відомо, що травми ока залишаються однією з основних медико-соціальних проблем більшості країн світу, і наша держава у цьому аспекті не є винятком. Так в Україні, в мирний час, їх частка складала близько 30 % всіх випадків первинної інвалідизації за втратою зору. При цьому у нозологічній структурі первинної інвалідності серед осіб працездатного віку, на травматичне ураження ока припадає 29 %, що виводить дану категорію на перше місце з поміж інших очних хвороб [Рыков С. А. и др., 2012]. У рейтингу специфікації очного травматизму, за важкістю, тупі травми займають друге місце після проникаючих поранень ока [Jovanovic M, Stefanovic I., 2010]. Аналогічну екстраполяцію статистичних даних можна провести для дитячого травматизму [Lee R., Fredrick D., 2015; Quezada-Del Cid N. C. et al., 2015]. На одному шаблі у рейтингу тупих травм ока побутового і кримінального характеру (близько 60 %) стоять ураження зорового аналізатора на виробництві, особливо у гірновидобувничій та будівельній сфері. Слід підкреслити, що в теперішній час серед населення, що не перебуває в зоні активних воєнних подій, частота пошкоджень очного яблука, в тому числі й контузієвого характеру, не має тенденції до скорочення, а серед побутових і кримінальних травм - продовжує лідирувати [Рыков С. О. та ін., 2010].

Особливої значимості очний травматизм набуває під час проведення бойових дій, що, на превеликий жаль, ще більше підвищує актуальність цієї проблеми в сучасній Україні. Досвід Другої світової війни показав, що на контузію очного яблука за даними різних авторів припадало 7,0-22,9 % від усіх пошкоджень органу зору. Не зважаючи на той факт, що останніми десятиліттями відбулась суттєва модернізація летальної зброї та мілітаристського устаткування, відсоток контузієвих травм при воєнних конфліктах залишився незмінним. Причиною цього експерти вбачають у покращенні індивідуальних засобів захисту. Однак, попри це, кількість осіб із пораненням очного яблука є значною. Так за даними МОЗ України та військового відомства держави, у структурі бойової хірургічної травми під час подій на Майдані та проведення Антитерористичної операції на Донбасі частка поранень ока була майже однаковою і становила відповідно 5,9 та 5,4 % при загальній кількості госпіталізованих на момент оприлюднення даних (червень 2015 року) 693 та 4628 осіб.

На думку науковців, офтальмохірургів, експертів та військових лікарів, повітряна контузія внаслідок вибухової хвилі має відмінності з побутовою травмою у механізмі розвитку. Вона відрізняється значною важкістю, так як в результаті вибуху утворюються дві хвилі - згущення і розрідження атмосфери, які і чинять травмуючий вплив на тканини ока [Choi J.H. et al., 2015].

Не зважаючи на численні експериментальні і клінічні дослідження, розробка нових стратегій у комплексній терапії хворих із контузією очного яблука, яка б включала поряд із хірургічною тактикою фармакологічну корекцію залишається актуальною проблемою [Зеленцов С. Н., 2014]. Нагальність подібного впровадження та оптимізація допомоги пораненим офтальмологічного профілю не залишає сумніву, особливо зважаючи на триваючі бойові дії на сході країни.

Останніми роками, поява на вітчизняному фармацевтичному ринку великої кількості нових метаболітотропних лікарських засобів із цитопротекторною активністю (цитиколін, кортексин, корвітин, тіотриазолін, мексидол та ін. похідні янтарної кислоти), могла б сприяти покращенню результатів терапії контузієвих уражень сітківки. Однак в інструкціях до цих лікарських засобів не вказана можливість їх застосування як нейроретинопротекторів при травмах ока. Однією із причин цього є відсутність та недосконалість експериментальних моделей контузії ока, що унеможлиблює уніфікований підхід для доклінічного скринінгу нейроретинопротекторної активності серед препаратів цього спектра фармакологічної дії. Аналогічним чином складається ситуація при спробі верифікації захисного впливу на зоровий аналізатор у нових біологічно активних речовин, які можуть у майбутньому стати основою для створення нового лікарського засобу подібної спрямованості.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є створення стандартизованої моделі контузієвого ураження очного яблука, викликаного потоком вуглекислого газу під тиском та розробка критеріїв оцінки величини і ступеня контузії в залежності від відстані дії потоку газу на око та змінами активності і рівня маркерів деструкції гангліонарних шарів сітківки та нейронів зорового нерва.

Поставлена задача вирішується тим, що згідно зі способом, моделювання контузії ока для скринінгової оцінки, який включає моделювання контузії ока, відповідно до корисної моделі, при

модулюванні на сітківку ока діють потоком вуглекислого газу під постійним тиском 7,4-7,5 Дж. на фіксованій відстані до центру рогівки ока кролів, визначають зміни маркерів деструкції шарів сітківки, проводять скринінгову оцінку нейроретинопротекторної активності лікарських засобів та біологічно активних сполук, а саме фіксована відстань (відповідно до ступенів важкості) від 1,0 до 0 (впритул) см до центру рогівки ока кролів, а постійний тиск 7,4-7,5 Дж змодельований пострілами за допомогою газобалонного пневматичного пістолета, вибраного із, наприклад, марки "Байкал МР-654К" (РФ, Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518), при цьому визначають конвертацію показників активності та рівня нейромаркерів (нейрон-специфічна енолаза та білок S 100) в сироватці крові у ступені тяжкості контузії ока, відповідно: легкий - $6,503 \pm 0,187$ нг/мл (NSE) та $8,913 \pm 0,35$ нг/мл (білок S 100), середній $9,198 \pm 0,167$ нг/мл (NSE) та $10,835 \pm 0,4$ нг/мл (білок S 100), важкий $15,158 \pm 0,263$ нг/мл (NSE) та $22,53 \pm 0,773$ нг/мл (білок S 100).

Запропонована стандартизована модель контузії ока із використанням специфічних чутливих маркерів, які віддзеркалюють морфологічну цілісність клітин сітківки та нейронів зорового нерва, дозволить проводити цілеспрямований скринінг нейроретинопротекторної активності, як серед вже відомих лікарських засобів, так і серед нових біологічно активних сполук. Це, у свою чергу, буде сприяти запровадженню в практичну офтальмологічну практику препаратів із нейроцитопротективною активністю для лікування травматичних уражень зорового аналізатора різного ґенезу.

Приклад № 1. Модельну контузію ока у кролів, викликану дією потоку вуглекислого газу під тиском створювали за допомогою газобалонного пневматичного пістолета марки "Байкал МР-654К" (РФ, Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518) з використанням балонів вуглекислого газу (маса зрідженого CO_2 -12 г) під тиском (Crosman, США, № серії 456739). Постійність тиску CO_2 на рівні дульного зрізу контролювали шляхом попередньої реєстрації швидкості польоту сферичної сталевий кульки (Кросман, США, № серії 03675482), калібром 4,5 мм і масою 0,3 г на відстані 1 см від внутрішнього дульного отвору через індукційний наддульний хронометр X 741 (Україна). При цьому було встановлено, що при використанні балонів вуглекислого газу (t повітря = 19°C , $P_{\text{атм}} = 720-755$ мм рт.ст.) однакової серії № 03675482, при здійсненні наступних 10 пострілів з інтервалом 5 хв. після перших 5 пробних, швидкість польоту кульки була сталою, без достовірних коливань і складала 110-105 м/с. При таких швидкісних характеристиках, на рівні дульного зрізу тиск вуглекислого газу був однаково незмінним і дорівнював 7,4-7,5 Дж, що дозволяє моделювати контузію ока в однакових умовах у всіх серіях при використанні балона вуглекислого газу, не більш ніж як у 10 експериментальних пострілах. При моделюванні контузії ока у кролів, отвір затворної рами пневматичного пістолета був притулений до центру рогівки ока тварини, попередньо наркотизованої пропофолом дозою 40 мг/кг в/в (Fresenius Kabi, Австрія). Для оцінки величини та ступеня деструкції нейрональних шарів сітківки та клітин зорового нерва в умовах даної патології були використані зміни активності та рівнів нейромаркерів (нейрон-специфічна енолаза (NSE) та білок S 100) в сироватці крові, яку забирали з крайової вени вуха кроля. Вивільнення ферменту NSE з нейрональних шарів сітківки у кров (підвищення її активності в сироватці), є маркером пошкодження їх мембранної цілісності, а зростання рівня білка S 100 - вказує на активацію нейроглії, що є закономірною відповіддю нервової тканини на деструкцію мембран клітин та запальну реакцію. Вірогідна деескалація активності NSE та рівня білка S 100, є свідченням нейроцитопротекторного ефекту [Ходаківський О. А., 2014]. Оцінку процесів нейроретинодеструкції проводили наприкінці першої та сьомої доби після моделювання контузії, визначаючи у перший строк активність NSE, а у другий - рівня білка S 100. Нейромаркери верифікували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів NSE ELISA KIT (DAI, США) та S 100 ELISA KIT (Fujirebio Diagnostics Inc., Швеція) на приладі фірми "Hipson" (Чехія) [Ходаківський О. А., 2014]. Результати, що характеризують зміни активності і рівнів нейромаркерів при пострілі впритул до центру рогівки ока кролів наведено в табл. 1. Як видно із даних, представлених у табл. 1, при холостому (лише вуглекислий газ під тиском) пострілі із пневматичного пістолета впритул до центру рогівки ока кролів, через 24 год. після моделювання патології, активність маркера мембранної цілісності нейронів вірогідно ($p < 0,05$) підвищилась відносно початкових значень в середньому у 43,3 разу. Подібне зростання активності NSE вказує на розвиток суттєвої деструкції нейрональних шарів сітківки та нейронів зорового нерва.

Таблиця 1

Зміни активності та рівня нейромаркерів в сироватці крові при пострілі впритул до центру рогівки ока кролів ($M \pm m$, $n=8$)

Дослідні групи	Рівень активності NSE (нг/мл) через 24 год.	Рівень білка S 100 (нг/мл) через 7 діб
Інтактні кролі (початкові значення)	0,35±0,02	0,568±0,025
Контузія (контрольна патологія № 1)	15,158±0,263*	22,53±0,773*

Примітки: NSE - нейрон-специфічна енолаза;

* - $p < 0,05$ відносно інтактних тварин.

5 На сьому добу експерименту, рівень маркера (білок S 100), який віддзеркалює активність нейроглії, а значить і ступінь та кількість зруйнованих мембран клітин зорового нерва та гліальних шарів сітківки, зріс відносно початкових значень в середньому у 39,7 разу ($p < 0,05$). Отримані дані засвідчують значне первинне ураження масиву нейронів сітківки та зорового нерва і розвиток проліферативних процесів на 7 добу після травми.

10 Проведене дослідження показало, що при холостому (лише вуглекислий газ під тиском) пострілі із пневматичного пістолета впритул до центру рогівки ока кролів вже через 24 год. після моделювання патології відзначається формування суттєвих нейродеструктивних змін в нейрональних шарах сітківки та клітинах зорового нерва, які зберігаються, щонайменше упродовж перших 7 діб. Отримані дані вказують про адекватність даної моделі для формування контузії ока, яка супроводжується деструктивними змінами в нейрональних шарах сітківки та клітинах зорового нерва.

15 Приклад № 2. Модельну контузію ока у кролів, викликану дією потоку вуглекислого газу під тиском, створювали при холостому (лише вуглекислий газ) пострілі із пневматичного пістолета на фіксованій відстані 0,5 см до центру рогівки ока кролів. Решта умов досліді аналогічні тим, які описані у прикладі № 1. Отримані результати активності нейромаркерів при збільшенні відстані пострілу від 0 см до 0,5 см, наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Зміни активності та рівня нейромаркерів в сироватці крові при пострілі на фіксованій відстані 0,5 см до центру рогівки ока кролів ($M \pm m$, $n=8$)

Дослідні групи	Рівень активності NSE (нг/мл) через 24 год.	Рівень білка S 100 (нг/мл) через 7 діб
Інтактні кролі (початкові значення)	0,35±0,02	0,568±0,025
Контузія (контрольна патологія № 2)	9,198±0,167* ^{#1}	10,835±0,4* ^{#1}

Примітки: NSE - нейрон-специфічна енолаза;

- $p < 0,05$ відносно інтактних тварин;

^{#1} - $p < 0,05$ відносно контрольної патології № 1

25 Як видно із даних, представлених у табл. 2, при холостому (лише вуглекислий газ під тиском) пострілі на фіксованій відстані 0,5 см до центру рогівки ока кролів, через 24 год. після моделювання патології, активність маркера мембранної цілісності нейронів вірогідно ($p < 0,05$) підвищилась відносно початкових значень в середньому у 26,3 разу, що в середньому у 1,6 разу ($p < 0,05$) менше, ніж при пострілі впритул (приклад № 1). Подібне зростання активності NSE, як і у попередньому досліді (приклад № 1), також вказує на розвиток деструкції нейрональних шарів сітківки та клітин зорового нерва, хоча ці зміни є вірогідно ($p < 0,05$) менш виразними, ніж у першому випадку.

35 На сьому добу експерименту, рівень маркера (білок S 100), який віддзеркалює активність нейроглії, а значить і ступінь та кількість зруйнованих мембран клітин зорового нерва та нейрональних шарів сітківки зріс відносно початкових значень в середньому у 19,1 разу ($p < 0,05$), що в середньому удвічі ($p < 0,05$) менше, ніж при пострілі впритул (приклад № 1).

40 Подібне зростання рівня білка S 100, як і у попередньому досліді (приклад № 1), також вказує на активацію нейроглії в сітківці та нейронах зорового нерва, хоча ці зміни є вірогідно ($p < 0,05$) менш виразними, ніж першому випадку.

Проведене дослідження показало, що при холостому (лише вуглекислий газ під тиском) пострілі із пневматичного пістолета на фіксованій відстані 0,5 см до центру рогівки ока кролів вже через 24 год. після моделювання патології відзначається розвиток нейродеструктивних змін в нейрональних шарах сітківки та клітинах зорового нерва, які зберігаються, щонайменше

упродовж перших 7 діб. Подовження відстані пострілу з 0 см до 0,5 см, знайшло своє закономірне віддзеркалення у послабленні нейродеструктивних змін у зоровому аналізаторі. Отримані дані вказують про адекватність даної моделі для формування контузії ока, яка супроводжується деструктивними змінами в нейрональних шарах сітківки та клітинах зорового нерва.

Якщо взяти за основу класифікації інтенсивності нейродеструктивних змін при контузії ока рівень та активність нейромаркерів в залежності від відстані пострілу (відстані дії вуглекислого газу під тиском), то варіант моделювання контузії, описаний у прикладі № 1 можна віднести до важкого ступеня тяжкості, а модель, що наведена у другому прикладі, відповідає середньому ступеню. Відповідно до цього, дані наведені в табл. 1 та 2, є діагностичними критеріями важкості запропонованої моделі контузії ока, а саме активність NSE та рівень білка S 100 в межах $15,158 \pm 0,26$ та $22,53 \pm 0,773$ і $9,198 \pm 0,167$ та $10,835 \pm 0,4$ нг/мл окреслює контузію ока важкого та середнього ступеня важкості.

Приклад № 3. Модельну контузію ока у кролів, викликану дією потоку вуглекислого газу під тиском, створювали при холостому (лише вуглекислий газ) пострілі із пневматичного пістолета на фіксованій відстані 1,0 см до центру рогівки ока кролів. Решта умов дослідів аналогічні тим, які описані у

прикладі № 1. Отримані результати активності нейромаркерів при збільшенні відстані пострілу від 0 см до 1,0 см, наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Зміни активності та рівня нейромаркерів в сироватці крові при пострілі на фіксованій відстані 1,0 см до центру рогівки ока кролів ($M \pm m$, $n=8$)

Дослідні групи	Рівень активності NSE (нг/мл) через 24 год.	Рівень білка S 100 (нг/мл) через 7 діб
Інтактні кролі (початкові значення)	$0,35 \pm 0,02$	$0,568 \pm 0,025$
Контузія (контрольна патологія № 2)	$6,503 \pm 0,187^{*1\#2}$	$8,913 \pm 0,35^{*1\#2}$

Примітки: NSE - нейрон-специфічна енолаза;

* - $p < 0,05$ відносно інтактних тварин;

^{#1} - $p < 0,05$ відносно контрольної патології № 1;

^{#2} - $p < 0,05$ відносно контрольної патології № 2.

Як видно із даних, представлених у табл. 3, при холостому (лише вуглекислий газ під тиском) пострілі на фіксованій відстані 1,0 см до центру рогівки ока кролів, через 24 год. після моделювання патології, активність маркера мембранної цілісності нейронів вірогідно ($p < 0,05$) підвищилась відносно початкових значень в середньому у 18,6 рази, що в середньому на 29,3 % ($p < 0,05$) менше, ніж при пострілі на відстані 0,5 см (приклад № 2). Подібне зростання активності NSE, як і у попередніх дослідів (прикладі № 1 та № 2), також вказує на розвиток деструкції нейрональних шарів сітківки та клітин зорового нерва, хоча ці зміни є вірогідно ($p < 0,05$) менш виразними, ніж у перших двох випадках.

На сьому добу експерименту, рівень маркера (білок S 100), який віддзеркалює активність нейроглії, а значить і ступінь та кількість зруйнованих мембран клітин зорового нерва та гліальних шарів сітківки зріс відносно початкових значень в середньому у 15,7 рази ($p < 0,05$), що в середньому на 17,7 % ($p < 0,05$) менше, ніж при пострілі на відстані 0,5 см (приклад № 2). Подібне зростання рівня білку S 100, як і у попередніх двох дослідів, також вказує на активацію нейроглії в сітківці та нейронах зорового нерва, хоча ці зміни є вірогідно ($p < 0,05$) менш виразними, ніж у прикладах № 1 та № 2.

Проведене дослідження показало, що при холостому (лише вуглекислий газ під тиском) пострілі із пневматичного пістолета на фіксованій відстані 1,0 см до центру рогівки ока кролів вже через 24 год. після моделювання патології відзначається розвиток нейродеструктивних змін в нейрональних шарах сітківки та клітинах зорового нерва, які зберігаються, щонайменше упродовж перших 7 діб. Подовження відстані пострілу з 0 см до 1,0 см, знайшло своє закономірне віддзеркалення у послабленні нейродеструктивних змін у зоровому аналізаторі. Отримані дані вказують про адекватність даної моделі для формування контузії ока, яка

супроводжується деструктивними змінами в нейрональних шарах сітківки та клітинах зорового нерва.

Якщо взяти за основу класифікації інтенсивності нейродеструктивних змін при контузії ока рівень та активність нейромаркерів в залежності від відстані пострілу (відстані дії вуглекислого газу під тиском), то варіант моделювання контузії, описаний у прикладі № 3 порівняно із прикладами № 1 та № 2 можна віднести до легкого ступеня тяжкості, а модель, що наведена у третьому прикладі, відповідає легкій контузії ока. Відповідно до цього, дані наведені в табл. 3, є діагностичними критеріями важкості запропонованої моделі контузії ока легкого ступеня, якій відповідає підвищення активності NSE в межах $6,503 \pm 0,187$ нг/мл, при зростанні рівня білка S 100 до $8,913 \pm 0,35$ нг/мл.

Таким чином, результати проведених досліджень, які наведено у прикладах № 1-№ 3 дозволяють зробити висновок, що запропонована корисна модель, що заявляється, задовольняє меті та критеріям створення стандартизованої методики контузійного ураження очного яблука, викликаного потоком вуглекислого газу під тиском і ґрунтується на розробці критеріїв оцінки величини і ступеня контузії в залежності від відстані дії потоку газу на око та змін маркерів деструкції шарів сітківки (табл. 4).

Таблиця 4

Залежність змін активності та рівня нейромаркерів в сироватці крові від відстані пострілу до центру рогівки ока кролів - конвертація у ступені тяжкості контузії ока ($M \pm m$, $n=8$)

Ступені тяжкості	Відстань пострілу, CM	Рівень активності NSE (нг/мл) через 24 год.	Рівень білка S 100 (нг/мл) через 7 діб
Легкий	1,0	$6,503 \pm 0,187$	$8,913 \pm 0,35$
Середній	0,5	$9,198 \pm 0,167$	$10,835 \pm 0,4$
Важкий	0	$15,158 \pm 0,263$	$22,53 \pm 0,773$

Примітка: NSE - нейрон-специфічна енолаза.

Запропонована стандартизована модель контузії ока із використанням специфічних чутливих маркерів, які віддзеркалюють морфологічну цілісність клітин сітківки та зорового нерва, дозволяє проводити цілеспрямований скринінг нейроретинопротекторної активності, як серед вже відомих лікарських засобів, так і серед нових біологічно активних сполук. Це, у свою чергу, сприяє запровадженню в практичну офтальмологічну практику препаратів із нейроцитопротективною активністю для лікування травматичних уражень зорового аналізатора різного ґенезу.

Джерела інформації::

1. Зеленцов С. Н. Нейропротекторная терапия при контузии глаза / С. Н. Зеленцов // Восток-Запад. Точка зрения. Научно-практический журнал. -2014.-№1._ с. 253-254.

2. Риков СО. та ін. Офтальмологічна допомога в Україні за 2008-2009 роки (аналітично-статистичний довідник) - К., 2010. - 153 с.

3. Рыков С. А. Анализ тяжелых травм глаза у детей / С. А. Рыков, О. В. Туманова, Д. В. Гончарук // Укр. мед. Часопис. - 2012. - Т. 90, № 4. - С. 136-139.

4. Ходаківський О. А. Патогенетичне обґрунтування доцільності використання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда (експериментальне дослідження): автореф. дис. д. мед. н.: спец. 14.03.05 - фармакологія / О. А. Ходаківський. -Одеса., 2014.-24 с.

5. Jovanovic M. Mechanical injuries of the eye: incidence, structure and possibilities for prevention // M. Jovanovic, I. Stefanovic. // Vojnosanit. Pregl. -2010. - Vol. 67, № 12. - P. 983-990.

6. Lee R. Pediatric eye injuries due to nonpowder guns in the United States, 2002-2012 / R. Lee, D. Fredrick // J. AAPOS. - 2015. - Vol. 19, № 2. - P. 163-168.

7. Pathophysiology of blast-induced ocular trauma in rats after repeated exposure to low-level blast overpressure / J. H. Choi [et al.] // Clin. Experiment. Ophthalmol. - 2015. - Vol. 43, № 3. - P. 239-246.

8. Quezada-Del Cid N.C. Clinical and epidemiological characteristics of ocular trauma in children under 14 years of age / N. C. Quezada-Del Cid, M. A. Zimmermann-Paiz, A. M. Ordonez-Rivas // Arch. Argent. Pediatr. - 2015. - Vol. 113, №5.-P. 260-263.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб моделювання контузії ока для скринінгової оцінки нейроретинопротекторної активності лікарських засобів та біологічно активних сполук, який включає моделювання контузії ока у наркотизованих пропофолом кролів, який **відрізняється** тим, що при модулюванні на сітківку ока діють потоком вуглекислого газу під постійним тиском 7,4-7,5 Дж на фіксованій відстані до центру рогівки ока кролів, визначають зміни маркерів деструкції шарів сітківки, проводять скринінгову оцінку нейроретинопротекторної активності лікарських засобів та біологічно активних сполук.
2. Спосіб моделювання контузії ока для скринінгової оцінки за п. 1, який **відрізняється** тим, що фіксована відстань (відповідно до ступенів важкості) від 1,0 до 0 (впритул) см до центру рогівки ока кролів, а постійний тиск 7,4-7,5 Дж змодельований пострілами за допомогою газобалонного пневматичного пістолета, вибраного із, наприклад, марки "Байкал МР-654К" (РФ, Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518).
3. Спосіб моделювання контузії ока для скринінгової оцінки за будь-яким з пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що визначають конвертацію показників активності та рівня нейромаркерів (нейрон-специфічна енолаза та білок S 100) в сироватці крові у ступені тяжкості контузії ока, відповідно: легкий $-6,503 \pm 0,187$ нг/мл (NSE) та $8,913 \pm 0,35$ нг/мл (білок S 100), середній - $9,198 \pm 0,167$ нг/мл (NSE) та $10,835 \pm 0,4$ нг/мл (білок S 100), важкий $15,158 \pm 0,263$ нг/мл (NSE) та $22,53 \pm 0,773$ нг/мл (білок S 100).

20

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601