



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61D 99/00 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020118117, 21.05.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.05.2020

Дата регистрации:
28.12.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.05.2020

(45) Опубликовано: 28.12.2020 Бюл. № 1

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90, УФИМСКИЙ
НИИ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Бикбов Мухаррам Мухтарамович (RU),
Бояринов Сергей Андреевич (RU),
Халимов Азат Рашидович (RU),
Усубов Эмин Логман-Оглы (RU),
Халимова Лилия Илюсовна (RU),
Рахимова Эллина Маратовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное учреждение
"Уфимский научно-исследовательский
институт глазных болезней Академии наук
Республики Башкортостан" (RU),
Общество с ограниченной ответственностью
"Инновационный ветеринарный центр
Академии имени К.И. Скрябина" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: БОЯРИНОВ С.А., Кросслиндинг
роговицы при септических расплавляющих
язвах роговицы у собак и кошек, Российский
ветеринарный журнал, N1, 2019, с. 11-17, DOI:
10.32416/article_5c8faff57eaa36.55083162.
ХАЛИМОВ А.Р., Молекулярные и клеточные
механизмы ультрафиолетового сшивания
роговицы, автореферат диссертации, Москва,
2018, весь документ. POT S., et (см. прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ СЕПТИЧЕСКИХ РАСПЛАВЛЯЮЩИХ ЯЗВ РОГОВИЦЫ У СОБАК И
КОШЕК МЕТОДОМ АКСЕЛЕРИРОВАННОГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО КРОССЛИНКИНГА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии. Проводят насыщение дезителлизированной стромы роговицы 0,1%-ным раствором рибофлавина с 20%-ным декстраном в течение 30 минут с периодичностью инсталляций 1 капля в 1 минуту. Затем проводят ультрафиолетовое облучение роговицы длиной волны 370 нм, мощностью 18 мВт/см² продолжительностью 5 мин, при этом во время

УФ облучения инсталляции рибофлавина отменяют. После облучения проводят частичную временную блефарорафию сроком на 14 дней. Использование изобретения улучшает функциональные результаты лечения за счет повышения антибактериального эффекта, достижения активной регенерации эпителия и эффекта уплотнения стромы, сохранения прозрачности роговицы, сокращает срок лечения. 1 пр.

(56) (продолжение):

al, Corneal collagen cross-linking as treatment for infectious and noninfectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial // Vet. Ophthalmol. 2014. - Vol. 17. - N 4. - P. 250-260.

R U 2 7 3 9 7 9 7 C 1

R U 2 7 3 9 7 9 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61D 99/00 (2020.08)

(21)(22) Application: **2020118117, 21.05.2020**

(24) Effective date for property rights:
21.05.2020

Registration date:
28.12.2020

Priority:

(22) Date of filing: **21.05.2020**

(45) Date of publication: **28.12.2020 Bull. № 1**

Mail address:

**450008, g. Ufa, ul. Pushkina, 90, UFIMSKIJ NII
GLAZNYKH BOLEZNEJ, Patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Bikbov Mukharram Mukhtaramovich (RU),
Boyarinov Sergej Andreevich (RU),
Khalimov Azat Rashidovich (RU),
Usubov Emin Logman-Ogly (RU),
Khalimova Liliya Ilyusovna (RU),
Rakhimova Ellina Maratovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe byudzhethnoe uchrezhdenie
"Ufimskij nauchno-issledovatel'skij institut
glaznykh boleznej Akademii nauk Respubliki
Bashkortostan" (RU),
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu
"Innovatsionnyj veterinarnyj tsentr Akademii
imeni K.I. Skryabina" (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING SEPTIC FUSION ULCERS OF CORNEA IN DOGS AND CATS BY ACCELERATED ULTRAVIOLET CROSS-LINKING**

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: method involves saturation of de-epithelised stroma of cornea with 0.1 % riboflavin solution with 20 % dextran for 30 minutes with installation frequency of 1 drop per 1 minute. Next, ultraviolet irradiation is performed corneal wavelength 370 nm, power 18 mW/cm² for 5 minutes duration, the UV irradiation during instillation riboflavin overturned.

After irradiation, partial temporary blepharorrhaphy is performed for 14 days.

EFFECT: use of the invention improves the functional results of the treatment by increasing the antibacterial effect, achieving active epithelial regeneration and the stromal thickening effect, preserving the corneal transparency, and reducing the length of treatment.

1 cl, 1 ex

RU 2 739 797 C1

RU 2 739 797 C1

Изобретение относится к области ветеринарии, в частности к ветеринарной офтальмологии, и может быть использовано для лечения септических расплавляющих язв роговицы у собак и кошек.

5 Повреждения роговицы глаза у собак и кошек являются одной из наиболее частых причин возникновения тяжелых глазных патологий у домашних животных. Как правило, дефект роговой оболочки затрагивает значительную часть стромы и, нередко, осложняется стремительным развитием бактериальных инфекций, приводящим к язвам, расплавлению роговицы, значительному снижению зрительных функций и даже потере
10 состояния органа зрения, требуют проведения своевременных и адекватных лечебных мероприятий.

Известен способ комбинированного воздействия ультрафиолетового (УФ) излучения длиной волны 370 нм и фотосенсибилизатора рибофлавина на роговицу глаза у людей - кросслинкинг (сшивание) роговичного коллагена, - который обеспечивает укрепление
15 оптической роговой оболочки глаза за счет фотополимеризации фибрилл стромы [Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus // Am. J. Ophthalmol. - 2003. - Vol. 135. - N 5. - P. 620-627]. При этом продолжительность и мощность УФ облучения роговицы составляют 30 минут и 3 мВт/см^2 , соответственно.

20 В настоящее время УФ кросслинкинг предложен не только для повышения биомеханических свойств роговицы у пациентов с кератоконусом, но и для лечения бактериальных кератитов. Так было показано, что УФ облучение в режиме 18 мВт/см^2 в течение 5 минут обладает бактерицидным действием и элиминирует золотистый стафилококк, синегнойную палочку, стрептококк, пневмококк и др. [Richoz O., Kling
25 S., Hoogewoud F., Hammer A., Tabibian D., Francois P., Schrenzel J., Hafezi F. Antibacterial efficacy of accelerated photoactivated chromophore for keratitis-corneal collagen cross-linking (PACK-CXL). // J Refract Surg. - 2014. - Vol. 30.- N 12. - P. 850-854].

Методика УФ кросслинкинга с рибофлавином показала меньшее число осложнений
30 при лечении больных инфекционными кератитами с расплавлением роговицы [Said D., Elalfy M., Gatziofufas Z., El-Zakzouk E., Hassan M., Saif M., Zaki A., Dua H., Hafezi F. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting // Ophthalmology. - 2014. - Vol. 121. - N 7. - P. 1377-1382].

УФ кросслинкинг был предложен в качестве эффективного способа лечения
35 экспериментальных проникающих и непроникающих ранений роговицы [Нероев В.В., Петухова А.Б., Гундорова Р.А., Оганесян О.Г. Влияние кросслинкинга на заживление экспериментальных хирургических ранений роговицы // Практическая медицина. - 2012. - №4(59). - С. 107-110].

Известен способ лечения гнойной язвы роговицы у человека методом стандартного
40 УФ кросслинкинга (370 нм, 30 мин) при котором чередуют инсталляции фотосенсибилизатора (рибофлавина с декстраном) и антибиотика широкого спектра действия или противогрибкового средства. При этом УФ воздействие оказывают непосредственно на зону гнойного инфильтрата [Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Собкова О.И., Янг Бяо, Оганесян А.С. Способ лечения гнойной язвы роговицы // Патент RU №2635454.- 13.11.2017].
45

Представленные выше способы терапии глазных заболеваний у людей не могут быть использованы в существующем виде для лечения септических расплавляющих язв роговицы у собак и кошек ввиду особенностей развития патологического процесса у человека, отличий в строении глаза, и роговицы в частности.

Известен способ лечения осложнений вирусных и бактериальных кератоконъюнктивитов у животных с помощью коллагенового кросслинкинга путем воздействия УФ излучения длиной волны 370 нм мощностью 3 мВт/см² 3-кратно с интервалом 7 дней, соответственно, при длительности экспозиции 5, 7 и 10 мин на фоне инсталляций антибактериальных капель и корнеопротектора «Баларпан» [Июдина Е.Н., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В., Чечнева А.В., Сапего Н.Ю., Яни Е.В. Способ лечения осложнений вирусных и бактериальных кератоконъюнктивитов у животных с помощью коллагенового кросслинкинга // Патент RU №2707792. - 29.11.2019].

Наиболее близким аналогом изобретения является способ лечения инфекционных и неинфекционных расплавлений роговицы у животных методом стандартного УФ кросслинкинга с инсталляциями 0,1%-ного рибофлавина и 20%-ного декстрана, облучением длиной волны 370 нм, мощностью 3 мВт/см в течение 30 мин. При этом в процессе УФ воздействия производятся местные инсталляции 0,1%-ного изоосмолярного рибофлавина [Pot S., Gallhofer N., Matheis F., Voelter-Ratson K., Hafezi F., Spiess B. Corneal collagen cross-linking as treatment for infectious and noninfectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial // Vet. Ophthalmol. 2014. - Vol. 17. - N 4. - P. 250-260; Spiess B., Pot S., Florin M., Hafezi F. Corneal collagen cross-linking (CXL) for the treatment of melting keratitis in cats and dogs: a pilot study // Vet Ophthalmol. - 2014. - Vol. 17. - N 1. - P. 1-11].

К недостаткам прототипа можно отнести излишнюю продолжительность процедуры УФ кросслинкинга роговицы - более 1 часа. При этом в процессе УФ облучения производятся дополнительные инсталляции 0,1%-ного рибофлавина, который на поверхности роговицы создает прекорнеальную пленку, способную поглощать до 30-50% энергии излучения [Халимов А.Р. Молекулярные и клеточные механизмы ультрафиолетового сшивания роговицы: Дис. ... докт. биол. наук. - М., 2018. 280 с.]. Данное обстоятельство приводит к снижению дозы УФ воздействия на роговицу и, соответственно, к существенному уменьшению эффективности процедуры. Это особенно важно, т.к. УФ кросслинкинг при инфекционных расплавлениях роговицы проводится также и с целью антибактериальной терапии.

Следует отметить, что УФ кросслинкинг роговицы с рибофлавином для терапевтических целей, в частности для лечения больных кератитами, именуется в настоящее время как метод фотоактивации хромофора для кератитов (Photo Activated Chromophore for Keratitis, PАСК-CXL). Фотоактивация хромофора (рибофлавин) может действовать как дезинфицирующее средство, существенно снижающее микробную нагрузку на ткань [Hafezi F., Randleman J. PАСК-CXL: defining CXL for infectious keratitis // J Refract Surg. 2014. - Vol. 30. - N 7. - P. 438-439]. Помимо воздействия УФ излучения непосредственно на ДНК клетки патогенной флоры, противомикробный эффект кросслинкинга связан с продукцией активных форм кислорода (АФК) в тканях роговицы, образуемых при комбинированном воздействии УФ излучения (370 нм) в присутствии фотосенсибилизатора (рибофлавин) [Hafezi F., Randleman J. PАСК-CXL: defining CXL for infectious keratitis // J Refract Surg. 2014. - Vol. 30. - N 7. - P. 438-439]. Ряд образующихся АФК взаимодействуют с органическими молекулами в т.ч. нуклеиновыми кислотами, клеточными мембранами, вызывая их окисление, что приводит к повреждению клеток, в частности патогенной микрофлоры [Щулькин А.В., Колесников А.В., Николаев М.Н., Баренина О.И. Роль свободных радикалов в регенерации эпителия роговицы // Фундаментальные исследования. - 2013. - №7. - С. 451-455]. Важным эффектом кросслинкинга является его угнетающее воздействие на процесс кератомалиции. В результате сочетанного воздействия на роговицу УФ облучения и рибофлавина

усиливается устойчивость корнеальной ткани к ферментам, ответственным за разрушение коллагена [Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion // Current. Eye Res. - 2004. - Vol. 29. - N 1. - P. 35-40].

Изменение третичной структуры коллагеновых фибрилл приводит к блоку специфических участков, взаимодействующих с протеолитическими ферментами слезы и воспалительных клеток, обеспечивая тем самым резистентность ткани к коллагеназной биодеградации [Schilde T., Kohlhaas M., Spoerl E., Pillunat L. Enzymatic evidence of the depth dependence of stiffening on riboflavin/UVA treated corneas // Ophthalmologie. - 2008. - Vol. 105. - N 2. - P. 165-169]. При этом побочным эффектом УФ облучения роговицы становится транзитное снижение плотности кератоцитов передних слоев стромы, вызванное индукцией их АФК-опосредованного апоптоза. В последующем репопуляция кератоцитов у животных происходит в течение 2-3 месяцев после УФ кросслинкинга [Халимов А.Р. Молекулярные и клеточные механизмы ультрафиолетового сшивания роговицы: Дис. ... докт. биол. наук. - М., 2018. 280 с.].

Задачей изобретения стала разработка способа лечения септических расплавляющих язв роговицы у собак и кошек на основе использования метода акселерированного (ускоренного) УФ кросслинкинга.

Техническим результатом изобретения является улучшение функциональных результатов лечения за счет повышения антибактериального эффекта, достижения активной регенерации эпителия и эффекта уплотнения стромы, сохранения прозрачности роговицы, сокращение срока лечения.

Предлагаемый способ лечения септических расплавляющих язв роговицы у собак и кошек осуществляется следующим образом.

Акселерированный УФ кросслиндинг роговицы проводят в условиях операционной для животных. Предварительно глазную поверхность обрабатывают 0,5%-ным раствором повидон-йода с последующей инсталляцией местного анестетика (0,5%-ный проксиметакаин). После местной инсталляционной анестезии и общей седации животного, устанавливают векорасширитель, под операционным микроскопом проводят механическую деэпителизацию роговицы алмазным буром «Algerbrash II» с насадкой 3,5 мм. Затем выполняют насыщение стромы раствором 0,1%-ного рибофлавина с 20%-ным декстраном («Декстралинк», Россия) в течение 30 минут с периодичностью инсталляций 1 капля в 1 минуту. По завершении насыщения проводят УФ облучение роговой оболочки глаза длиной волны 370 нм, мощностью 18 мВт/см², продолжительностью 5 минут. В процессе облучения инсталляции раствора «Декстралинк» не проводят. После операции проводят частичную временную блефарорафию сроком на 14 дней до полного восстановления целостности эпителия. После процедуры кросслинкинга проводят инсталляции антибактериальных и противовоспалительных глазных капель.

В экспериментальные исследования включены 8 собак и 8 кошек с септической расплавляющей язвой роговицы в возрасте от 2 до 12 лет. У всех животных был проведен акселерированный УФ кросслиндинг роговицы с рибофлавином по предлагаемому способу. У всех животных отмечали положительную динамику ослабления патологических проявлений. Так, снижение гнойно-воспалительного процесса определяли уже через 3-5 дней после УФ кросслинкинга. Полная компенсация признаков кератомалиции происходила в среднем на 2-3 день после процедуры. К 7-му дню у 13 животных наблюдали стабилизацию раневого процесса и эпителизацию дефекта, которые в целом завершились через 8-10 суток. На 14 день после процедуры у 15 животных отмечали активную васкуляризацию роговой оболочки, а на 30 день - полное заживление

зоны дефекта роговицы с формированием фиброза и незначительной васкуляризацией. При этом 4 собаки имели частичное отложение пигмента в зоне дефекта.

Предлагаемый способ лечения иллюстрируется следующим клиническим примером.

Самец собаки породы пекинес, 6 лет. За 14 дней до операции собака получала терапевтическое лечение язвы роговицы: был использован «Тобрекс», «Индоколлир» и «Корнерегель» - 4 раза в сутки. Положительной динамики и улучшений клинических признаков заболевания в течение периода наблюдения не отмечали.

Данные обследования. ОД: зрительные функции сохранены, реакция на угрожающий жест, ослепляющий свет, зрачковый рефлекс присутствовали. Офтальмологическое обследование с использованием щелевой лампы (Shin Nippon XL-1, Япония) позволило выявить выраженный отек роговицы, гиперемию конъюнктивы, значительный глубокий дефект роговицы в центральной и околоцентральной части с явлениями кератомалиции и незначительной васкуляризацией в зоне лимба.

Акселерированный УФ кросслинкинг роговицы правого глаза проведен в стерильных условиях операционной для животных. Операция проводилась под общей ингаляционной анестезией с использованием изофлюрана с предварительной индукцией пропофолом и интубацией. После инсталляции глазных капель 0,5%-ного проксиметакаина («Алкаин», Alcon-Couvreur N.V. S.A., Бельгия) производили аккуратную механическую деэпителизацию роговицы с одномоментной поверхностной хирургической обработкой от патологических тканей алмазным буром «Algerbrush II» с насадкой 3,5 мм. Затем в течение 30 минут выполняли инсталляции раствора 0,1%-ного рибофлавина с 20%-ным декстраном («Декстралинк», Россия) из расчета 1 капля в минуту. Для УФ облучения роговицы глаза использовали устройство офтальмологическое для УФО роговицы «УФалинк Квант» (Россия, регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8172 от 06.03.2019 г.). Мощность УФ облучения составила 18 мВт/см^2 , длина волны 370 нм, продолжительность - 5 минут. В процессе УФ облучения инсталляции раствора «Декстралинк» не проводили. По завершении облучения проводили временную частичную блефарорафию сроком на 14 дней.

В послеоперационном периоде в течение 14 дней проводили инсталляции глазных капель: 0,3%-ный раствор тобрамицина («Тобрекс», Alcon-Couvreur N.V. S.A., Бельгия) в качестве антимикробного препарата широкого спектра действия, и изотонический 0,2%-ный водный раствор натрия гиалуроната без консервантов («ХИЛОМАКС-КОМОД®», Ursapharm Arzneimittel GmbH, Германия) в качестве лубриканта и кератопротектора. Кратность инсталляций составляла 4 раза в день. На 14-й день после процедуры УФ кросслинкинга для уменьшения васкуляризации и фиброза роговицы назначена местная стероидная терапия - глазные капли, содержащие 0,1%-ный раствор дексаметазона и 0,3%-ный раствор тобрамицина («Тобрадекс», Алкон Фармацевтика) в сочетании с увлажнением роговицы (раствор натрия гиалуроната). Кратность инсталляций составляла 2-3 раза в день, длительность применения - 14 дней. Полная эпителизация роговицы завершилась на 10-й день после УФ кросслинкинга. Отмечали умеренный фиброз роговицы спустя 28 дней после УФ кросслинкинга.

Результаты контрольных осмотров: через 14 дней - выраженный фиброз и васкуляризация роговицы в зоне дефекта; через 28 дней - незначительный фиброз и остаточная васкуляризация роговицы в зоне дефекта, зрительные функции по данным электроретинографии в норме; через 6 месяцев - глаз спокоен, роговица прозрачная, зрительные функции в норме.

Таким образом, предлагаемый способ акселерированного ультрафиолетового кросслинкинга роговицы, применяемый в лечении септических расплавляющих язв

роговицы у собак и кошек, обеспечивает эффективное и безопасное излечение за счет
выраженного антибактериального эффекта, активной регенерации эпителия, уплотнения
стромы, позволяет сохранить прозрачность роговой оболочки, сокращает
5 продолжительность процедуры, длительность общей анестезии и наркоза, сроки лечения
и реабилитации.

(57) Формула изобретения

Способ лечения септических расплавляющих язв роговицы у собак и кошек,
включающий насыщение стромы деэпителизированной роговицы 0,1%-ным раствором
10 рибофлавина с 20%-ным декстраном в течение 30 минут с периодичностью инстилляций
1 капля в 1 минуту, последующее ультрафиолетовое облучение роговицы длиной волны
370 нм, отличающийся тем, что проводят облучение мощностью 18 мВт/см^2
продолжительностью 5 минут, при этом во время УФ облучения инсталляции
рибофлавина отменяют, а после облучения проводят частичную временную
15 блефарорафию сроком на 14 дней.

20

25

30

35

40

45