

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-8-13

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРБАМИЛИРОВАННОГО ДАРБЭПОЭТИНА НА МОДЕЛИ ИШЕМИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У КРЫС

А. А. Пересыпкина, М. В. Покровский,
В. О. Губарева, А. А. Должиков¹

Исследовано протективное действие карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс линии Wistar. Выявлено, что карбамилированный дарбэпоэтин предотвращает развитие повреждений диска зрительного нерва и сосудов сетчатки, вызванных внутрижелудочным введением неселективного ингибитора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 сут и однократным повышением внутриглазного давления до 110 мм рт. ст. Обнаруженный протективный эффект подтвержден результатами офтальмоскопии, электроретинографии и иммуногистохимии на 29 сут эксперимента. У крыс в группе с коррекцией карбамилированным дарбэпоэтином коэффициент b/a (степень развития функциональных повреждений сетчатки) достоверно возрастает на 31,6 % ($p < 0,05$). Карбамилированный дарбэпоэтин ингибирует экспрессию белка p53 в нейронах сетчатки и индуцирует экспрессию эндотелиальной NO-синтазы в сосудах сетчатки, вследствие чего наблюдается протективный эффект.

Ключевые слова: ишемическая нейропатия зрительного нерва; карбамилированный дарбэпоэтин; крысы Вистар.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая нейропатия зрительного нерва у пациентов до 50 лет встречается в 20,5 % случаев ишемической оптической нейропатии. В 54 % случаев ишемическая оптическая нейропатия у лиц молодого и среднего возраста происходит на фоне мультигенной формы тромбофилии [5]. Данная патология характеризуется внезапно возникающим снижением остроты зрения, выпадением или сужением его полей, монокулярной слепотой [2].

При злокачественной гипертонии склеротические процессы развиваются крайне быстро. Образование в слоях сетчатки трансудатов белого цвета овальной формы вызвано отложением макромолекул по ходу артериол. Кроме того, отмечается наличие образований в виде “комочков ваты”, а также микроаневризм в зоне облитерации капилляров. Нейропатия зрительного нерва характеризуется отеком диска зрительного нерва (ДЗН), кровоизлияниями на его поверхности и в перипапиллярной зоне сетчатки из-за сужения просвета перипапиллярных сосудов сосудистой оболочки, снабжающих ДЗН [9].

Перечень лекарственных препаратов для лечения ишемической нейропатии зрительного нерва как осложнения артериальной гипертензии целесообразно расширять из-за роста заболеваемости и отсутствия

средств для направленной коррекции ишемических повреждений сетчатки и ДЗН.

Предприняты попытки создания модифицированного эритропоэтина, у которого отсутствовал эритропоэтический эффект, но при этом сохранялись нейропротективные свойства. Один из таких вариантов — создание карбамилированного эритропоэтина, который проявляет нейропротекторные свойства, но не имеет эритропоэтического действия.

Было показано, что дарбэпоэтин является столь же эффективным нейропротектором, как и эритропоэтин [8]. При этом на экспериментальных моделях его эффективность при инсультах была одинакова при ежедневном применении, в сравнении с ежедневным применением эритропоэтина. Таким образом, его эффективная доза меньше и частота применения реже, чем для эритропоэтина.

Возможно, карбамилированный дарбэпоэтин будет проявлять протективное действие на модели ишемической нейропатии зрительного нерва. Преимуществом карбамилированного дарбэпоэтина перед дарбэпоэтином является отсутствие влияния на эритропоэз. Рекомбинантный эритропоэтин, выбранный в качестве препарата сравнения, в дозе 50 МЕ/кг также не обладает эритропротективным действием, но обладает ретинопротективным эффектом, исходя из литературных данных [12, 13].

Актуальным является изучение механизма действия карбамилированного дарбэпоэтина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс.

¹ ФГАОУ ВО “Белгородский государственный национальный исследовательский университет”, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.

Цель исследования — изучение протективных эффектов карбамилированного дарбэпоэтина на модели ишемической нейропатии зрительного нерва в эксперименте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 40 крысах-самцах линии Вистар массой 225 – 275 г (питомник лабораторных животных “Столбовая”, Московская обл.). Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим. Все манипуляции на крысах проводили после внутрибрюшинного введения водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг.

Каждая группа включала 10 крыс. Первая группа — интактные животные, вторая — животные с моделированием ишемической нейропатии зрительного нерва (контроль), третья — животные с коррекцией нейропатии карбамилированным дарбэпоэтином (препарат “Карбамилированный дарбэпоэтин”, раствор для инъекций, ООО “Фармапарк”, Россия); четвертая — крысы с коррекцией нейропатии рекомбинантным эритропоэтином (препарат “Эпокрин” эпоэтин альфа, ФГУП “Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов”, Россия) (препарат сравнения).

Моделирование ишемической нейропатии зрительного нерва проводили ежедневным внутрибрюшинным введением крысам L-NAME (Sigma, Германия) в дозе 12,5 мг/кг в виде водного раствора в объеме 1 мл в течение 28 сут и однократного повышения внутриглазного давления (ВГД) до 110 мм рт. ст., вызванного механическим давлением на переднюю камеру глаза [12] в течение 5 мин на 26 сут эксперимента.

Карбамилированный дарбэпоэтин вводили подкожно в область холки животных в дозе 300 мкг/кг 1 раз в

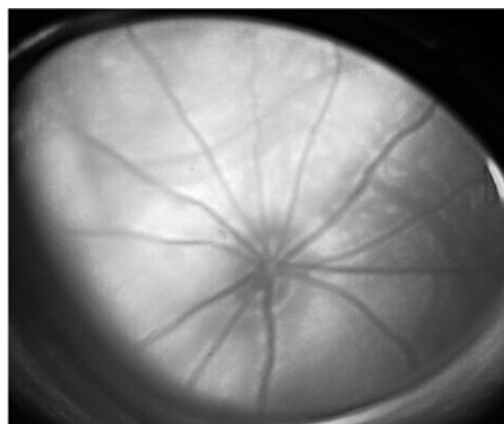


Рис. 1. Пример офтальмоскопии у интактной крысы Вистар. Диск зрительного нерва круглой или овальной формы и выделяется на фоне глазного дна бледно-розовым цветом. Границы диска четкие. Он лежит в плоскости сетчатой оболочки. Из середины диска выходят центральные сосуды сетчатой оболочки. Анастомозов сосудов сетчатой оболочки не имеют. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Общий фон розовый.

3 дня (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 сут эксперимента) за 30 мин до введения L-NAME.

В четвертой группе животных за 30 мин до применения L-NAME вводили рекомбинантный эритропоэтин подкожно в область холки в дозе 50 МЕ/кг 1 раз в 3 дня [13].

Для измерения артериального давления (АД) у крыс (на хвосте) на 29 сут эксперимента применена система неинвазивного измерения АД у небольших животных NIBP200 в составе комплекса Viopac-systems MP-150 (США).

Для исследования глазного дна у экспериментальных животных применена прямая офтальмоскопия на 29 сут эксперимента (офтальмоскоп Vx a Neitz, Япония). Для расширения зрачка использовали глазные капли ирифрин (2,5 % раствор). Офтальмоскоп при-

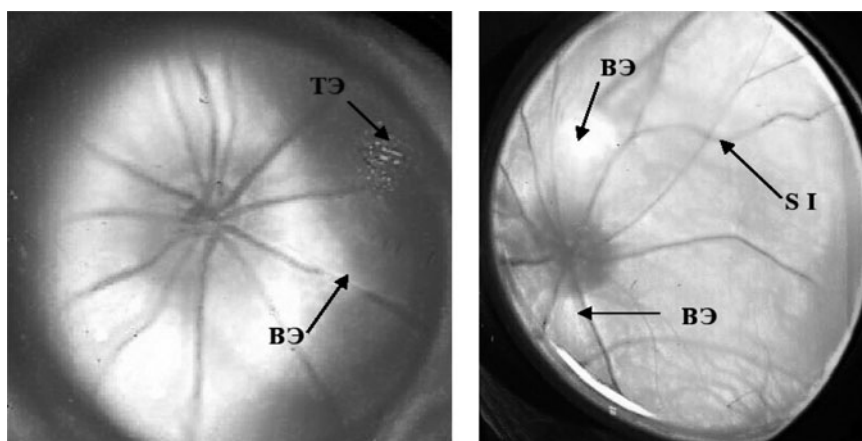


Рис. 2. Примеры офтальмоскопии у крыс Вистар с моделированием ишемической нейропатии зрительного нерва. Диск зрительного нерва отечный, увеличен в размерах, отек распространяется на сетчатку. Незначительная ступенчатость границ диска. Наблюдаются очаги “ватного” экссудата (показаны стрелкой + ВЭ), свидетельствующие о нарастании ишемии. Вены полнокровны, извиты на периферии. Артерии сужены. Сосуды неравномерного калибра. Сетчатка бледновата (ишемизирована). Симптом Салюса — Гунна I (показан стрелкой + S I). В единичных случаях наблюдались очаги твердого экссудата (показан стрелкой + ТЭ).

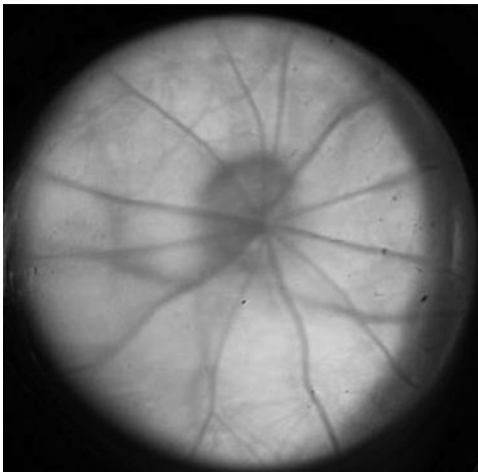


Рис. 3. Пример офтальмоскопии у крыс Вистар с коррекцией ишемической нейропатии зрительного нерва карбамилированным дарбэпозтином. Диск зрительного нерва круглой формы, розовый, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Сосуды сетчатки не имеют анастомозов. Общий фон розовый.

ближались к глазу крысы и направляли в него пучок света с расстояния 0,5 – 2 см для получения чёткого изображения картины глазного дна. Для увеличения применяли линзу Osher MaxField 78D модель OI-78M [11].

Функциональное состояние сетчатки оценивали по амплитуде а- и в-волн электроретинограммы (ЭРГ) на 29 сут эксперимента. Для этого животных выдерживали в темноте 30 мин [14], далее наркотизировали (хлоралгидрат, 300 мг/кг, внутривенно) и фиксировали на столике. Роговичный серебряный электрод помещали на роговицу, предварительно смоченную физиологическим раствором, референтный игольчатый электрод EL452 фиксировали подкожно в области черепа, заземляющий игольчатый электрод EL450 помещали подкожно в области основания хвоста. Стробо-

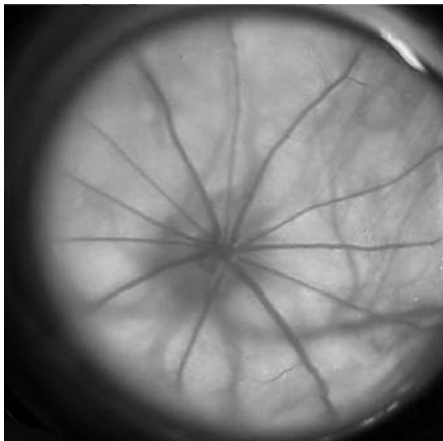


Рис. 4. Пример офтальмоскопии у крыс Вистар с коррекцией ишемической нейропатии зрительного нерва рекомбинантным эритропозтином. Диск зрительного нерва отечный, немного увеличен в размерах, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны, извитости нет. Вены немного расширены, напряжены. Сосуды сетчатки не имеют анастомозов. Общий фон розовый.

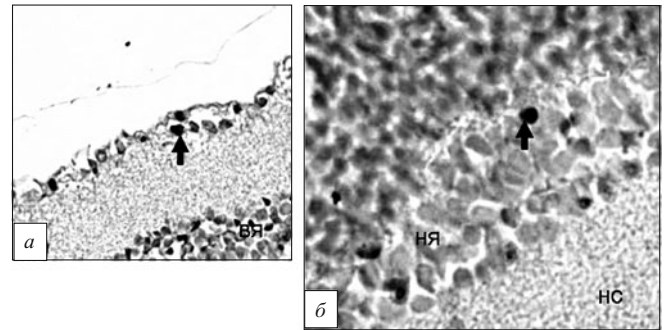


Рис. 5. Экспрессия белка p53 в нейронах ганглионарного (а) и наружного ядерного (б) слоев сетчатки при моделировании ишемической нейропатии зрительного нерва на крысах Вистар. ВЯ — внутренний ядерный слой, НЯ — наружный ядерный слой, НС — наружный сетчатый слой. Иммуногистохимическая реакция. Микротофо. $\times 100$.

скоп со вспышкой белого света, подключенный к стимулятору STM200 фирмы Biopac System, Inc. (США), размещали за спиной животного, регистрацию ЭРГ проводили в ответ на одиночную стимуляцию. Вызванные биопотенциалы пропускали на частоте 1 – 1000 Гц, усиливали, усредняли и представляли графически на экране при помощи Biopac-systems MP-150 с компьютерной программой AcqKnowledge 4.2 (США). Запись ЭРГ проводили в течение 0,5 с у каждой крысы. Для оценки степени развития функциональных повреждений сетчатки оценивали соотношение амплитуд в- и а-волн ЭРГ — коэффициент b/a [3]. Из полученных 10 значений в каждой группе выводили среднее, которое вносили в протокол (в усл. ед.).

На 29 сут эксперимента животных выводили из эксперимента декапитацией, затем проводили энуклеацию глаз для иммуногистохимических исследований. Иммуногистохимическое исследование выполнено по стандартным протоколам с учетом рекомендаций производителей антител. После стандартной депарафинизации срезов, смонтированных на адгезивные стекла, производили высокотемпературную демаскировку антигенов в цитратном буфере с $pH = 7,0$. Для выявления реакции применены полимерные системы детекции Ultra Vision (ThermoScientific, Великобритания) и Histofine (Nichirei Biosciences, Япония) с хромогеном — диаминобензидином.

Для всех данных была применена описательная статистика, данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определяли критерием Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случаях распределения, отличного от нормального, рассчитаны медиана (Me) и квартильный размах (QR). Межгрупповые различия анализировали параметрическими (t -критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна — Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Различия определены при 0,05 уровне значи-

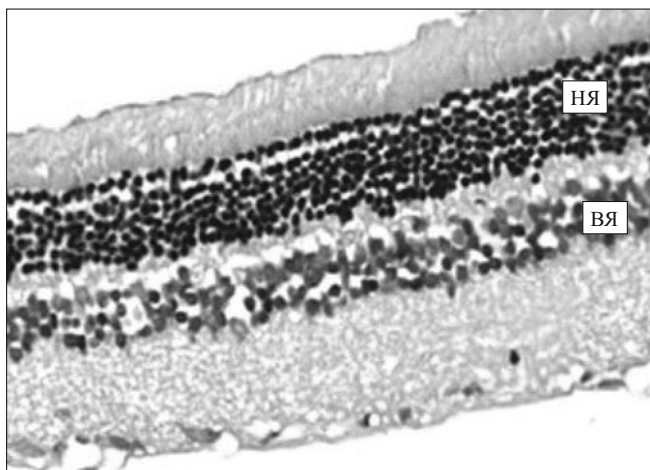


Рис. 6. Уменьшение экспрессии белка p53 в нейронах слоев сетчатки при введении карбамелированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг. ВЯ — внутренний ядерный слой, НЯ — наружный ядерный слой. Иммуногистохимическая реакция. Микрофото. $\times 100$.

мости. Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами предложена модификация модели ишемической нейропатии зрительного нерва на крысах-самцах линии Wistar, в которой повышение ВГД осуществляется за счет механического давления (110 мм рт. ст.) на переднюю камеру глаза металлическим стержнем с атравматической поверхностью, помещенным в цилиндр с поршневой системой, имеющий калибровочную шкалу, на 26 сут эксперимента на фоне ежедневного введения L-NAME в дозе 12,5 мг/кг в течение 28 сут. После повышения ВГД через 72 ч реперфузии [12] на 29 сут эксперимента проводили офтальмоскопию, определяли функциональное состояние сетчатки методом ЭРГ и проводили энуклеацию глаз для иммуногистохимических исследований.

В основе патогенеза ишемической нейропатии зрительного нерва лежит развитие артериальной гипертензии у крыс к 29 сут эксперимента (САД 204,8 мм рт. ст., ДАД 164,2 мм рт. ст. в группе с нейропатией; САД 139,2 мм рт. ст., ДАД 104,2 мм рт. ст. в группе интактных животных, $p < 0,05$).

Подтверждением формирования ишемической нейропатии зрительного нерва на 29 сут эксперимента служили результаты офтальмоскопии, ЭРГ.

Пример офтальмоскопии у интактного животного представлен на рис. 1.

Примеры офтальмоскопии у крыс Вистар с моделированием ишемической нейропатии зрительного нерва представлены на рис. 2.

В группе с моделированием нейропатии наблюдали следующую картину глазного дна: ДЗН отечный, увеличен в размерах, отек распространяется на сетчатку. Присутствует незначительная ступеньчатость границ

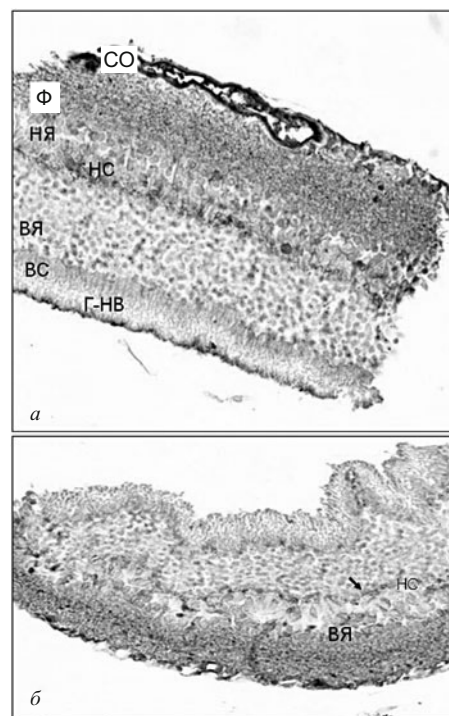


Рис. 7. *а* — коррекция карбамелированным дарбэпоэтином в дозе 300 мкг/кг; *б* — снижение экспрессии eNOs в слоях внутренней половины сетчатки при моделировании ишемической нейропатии зрительного нерва на крысах Вистар. На стрелке фрагменты стенок капилляров наружного сетчатого (НС) слоя, во внутреннем сетчатом (ВС) слое eNOs-позитивные структуры не определяются. Экспрессия выражена в эндотелии сосудов сосудистой оболочки (СО), отсутствует в не содержащих сосудов фоторецепторном слое (верхняя часть препарата) (*б*) и слое нервных волокон (Г-НВ). Иммуногистохимическая реакция. Микрофото. $\times 100$.

диска. Наблюдаются очаги “ватного” экссудата, свидетельствующие о нарастании ишемии. Вены полнокровны, извиты на периферии. Артерии сужены. Сосуды неравномерного калибра. Сетчатка бледновата (ишемизирована). Симптом Салюса — Гунна I. В единичных случаях наблюдались очаги твердого экссудата.

Влияние карбамелированного дарбэпоэтина и рекомбинантного эритропоэтина на результаты электроретинографии у крыс с экспериментальной ишемической нейропатией зрительного нерва на 29 сут эксперимента ($M \pm m$)

№ п/п	Экспериментальная группа	b/a, усл. ед.
1	Интактные животные ($n = 10$)	$2,6 \pm 0,07^{\#}$
2	Контроль ($n = 10$)	$1,9 \pm 0,08^*$
3	Коррекция карбамелированным дарбэпоэтином, 300 мкг/кг ($n = 10$)	$2,5 \pm 0,10^{\#}$
4	Коррекция рекомбинантным эритропоэтином, 50 МЕ/кг ($n = 10$)	$2,3 \pm 0,06^{*\#}$

Примечание: b/a — соотношение амплитуд b- и a-волн на электроретинограмме.

* $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных;

$\# p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Пример офтальмоскопии у крыс Вистар с коррекцией ишемической нейропатии зрительного нерва карбамилированным дарбэпоэтином представлен на рис. 3.

В группе с коррекцией карбамилированным дарбэпоэтином наблюдали следующую картину: ДЗН круглой формы, розовый, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны, калибр равномерный, извитости нет. Сосуды сетчатки не имеют анастомозов. Общий фон розовый. Наблюдаемая картина близка к норме.

Пример офтальмоскопии у крыс Вистар с коррекцией ишемической нейропатии зрительного нерва рекомбинантным эритропоэтином представлен на рис. 4.

В группе с коррекцией рекомбинантным эритропоэтином при офтальмоскопии обнаружено: ДЗН отечный, немного увеличен в размерах, границы четкие. Вены и артерии прямолинейны, извитости нет. Вены немного расширены, напряжены. Сосуды сетчатки не имеют анастомозов. Общий фон розовый.

Результаты оценки электрофизиологической активности сетчатки крыс на 29 сут эксперимента представлены в таблице.

По результатам оценки коэффициента b/a у крыс в группе с коррекцией карбамилированным дарбэпоэтином коэффициент b/a достоверно возрастает на 31,6 % ($p < 0,05$), в сравнении с группой животных с ишемической нейропатией зрительного нерва (контроль), и не отличается достоверно от значения в группе интактных животных. В группе с коррекцией рекомбинантным эритропоэтином коэффициент b/a достоверно возрастает на 21,1 % ($p < 0,05$), но также достоверно отличается от значения в группе интактных животных. Достоверных отличий по результатам оценки коэффициента b/a в экспериментальных группах с коррекцией исследуемыми препаратами не выявлено.

При моделировании ишемической нейропатии зрительного нерва происходит активация механизмов апоптоза, ведущая к нейрональным потерям в сетчатке, что подтверждается увеличением экспрессии белка p53 (рис. 5).

Введение карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг уменьшает активацию механизмов апоптоза нейронов сетчатки при моделировании ишемической нейропатии зрительного нерва, что подтверждается снижением экспрессии белка p53 (рис. 6).

Выявлено снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (e-NOs) в сосудах сетчатки при моделировании ишемической нейропатии зрительного нерва. При этом она сохранялась на высоком уровне в сосудах сосудистой оболочки (рис. 7, б). При введении карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг наблюдалось восстановление экспрессии eNOs в сосудах сетчатки, что указывает на экспрессию eNOs (рис. 7, а).

Наиболее тяжелыми формами течения обладают передние ишемические оптические нейропатии на фоне резко выраженной некомпенсированной гипертензии, глаукомы [4].

Исходя из того, что данные электрофизиологических исследований часто имеют определяющее значение в ранней и дифференциальной диагностике нарушений сетчатки [15], для коррекции функциональных изменений в сетчатке необходимо проведение комплексного анализа, включающего офтальмоскопические, электроретинографические, микроциркуляторные исследования.

Эритропоэтин и его рецептор EPO-R экспрессируется в тканях головного мозга, где паракринная EPO/EPO-R-система существует независимо от эндокринной системы эритропоэза; нейроны экспрессируют EPO-R, а астроциты продуцируют эритропоэтин. Было продемонстрировано *in vitro* и *in vivo*, что эритропоэтин является активным ингибитором нейронного апоптоза, индуцируемого ишемией и гипоксией [6, 10]. Кроме того, добавление эритропоэтина к нейронным культурам защищает их от гипоксии и токсичности глутаминовой кислоты [7].

Эритропоэтин, сорбированный на поли(бутил)цианоакрилатных наночастицах, уменьшает неврологический дефицит и количество погибших крыс с интрацеребральной посттравматической гематомой — модели геморрагического инсульта [1].

В данной работе выявлено, что карбамилированный дарбэпоэтин в дозе 300 мкг/кг оказывает выраженное протективное действие на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс Wistar, подтверждаемое результатами офтальмоскопии, ЭРГ и иммуногистохимических исследований.

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследований глазного дна у экспериментальных животных при проведении офтальмоскопии выявили выраженное протективное действие карбамилированного дарбэпоэтина в дозе 300 мкг/кг при подкожном введении 1 раз в 3 дня (1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28 сут эксперимента) на модели ишемической нейропатии зрительного нерва у крыс Вистар, заключающееся в уменьшении отечности ДЗН, симптома Салюса — Гунна I, очагов “ватного” и твердого экссудата, свидетельствующих о нарастании ишемии; выравнивании калибра сосудов сетчатки, уменьшении их извитости.

2. У крыс в группе с коррекцией карбамилированным дарбэпоэтином коэффициент b/a достоверно возрастает на 31,6 % ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля. В группе с коррекцией рекомбинантным эритропоэтином коэффициент b/a достоверно возрастает на 21,1 % ($p < 0,05$). Достоверных отличий по результатам оценки коэффициента b/a в экспериментальных группах с коррекцией исследуемыми препаратами не выявлено, 7,7 % ($p = 0,09$).

3. Механизм действия карбамилированного дарбэпоэтина связан как с ингибированием экспрессии белка p53 в нейронах ганглионарного и наружного ядер-

ного слоев сетчатки, так и с индукцией экспрессии e-NOs в сосудах сетчатки.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Ю. Балабаньян, И. Н. Солев, О. С. Елизарова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(10), 17 – 22 (2011).
2. А. В. Густов, *Практическая нейроофтальмология*, т. 1, Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, Н. Новгород (2003).
3. Г. Р. Каламкар, И. В. Цапенко, М. В. Зуева и др., *Докл. Академии наук*, **417**(2), 1 – 3 (2007).
4. М. С. Касьмова, *РМЖ “Клиническая Офтальмология”*, № 2, 53 (2009).
5. Н. Л. Шеремет, И. А. Ронзина, Т. В. Смирнова и др., *Вестн. офтальмол.*, № 3, 6 – 10 (2012).
6. M. Bernaudin, H. N. Marti, S. Roussei, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **19**(6), 643 – 651 (1999).
7. F. A. Henn, D. F. Braus, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **249**, Suppl. 4, 48 – 56 (1999).
8. H. Kertmen, B. Güre, E. R. Yilmaz, et al., *Acta Neurochir.*, **156**(5), 951 – 962 (2014).
9. A. R. Khurana, B. Khurana, S. Chauhan, et al., *Haryana J. Ophthalmol.*, № 7, 64 – 66 (2014).
10. E. Morishita, S. Masuda, M. Nagao, et al., *Neuroscience*, **76**(1), 105 – 116 (1997).
11. A. A. Peresyapkina, V. O. Gubareva, E. A. Levkova, et al., *Res. Result: Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, **2**(4), 34 – 44 (2016).
12. A. S. Shabelnikova, *Res. Result: Pharmacol. Clinical Pharmacol.*, **2**(2), 67 – 90 (2016).
13. A. S. Shabelnikova, A. A. Peresyapkina, V. O. Gubareva, et al., *Res. Result: Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, **2**(1), 25 – 29 (2016).
14. L. Zahng, Y.-h. Gu, J. An, et al., *Chinese J. Optometry Ophthalmol. Visual Sci.*, **15**(6), 323 – 326 (2013).
15. C. Zhiqing, K. Yao, W. Xu, et al., *Molec. Biol.*, **42**(2), 258 – 264 (2008).

Поступила 22.01.18

PROTECTIVE EFFECT OF CARBAMYLATED DARBEPOETIN ON THE MODEL OF ISCHEMIC NEUROPATHY OF THE OPTIC NERVE IN RATS

A. A. Peresyapkina, M. V. Pokrovskii, V. O. Gubareva, and A. A. Dolzhikov

Belgorod State National Research University, ul. Pobedy, 85, Belgorod, 308015, Russia

The protective effect of carbamylated darbepoetin in a dose 300 mg/kg was studied on a model of ischemic neuropathy of the optic nerve in Wistar rats. It was found that carbamylated darbepoetin prevents the development of lesions of the optic nerve disk and retinal vessels caused by intragastric administration of a non-selective inhibitor of NO-synthases N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) in a dose 12.5 mg/kg within 28 days and a single increase in intraocular pressure (IOP) to 110 Torr. The observed protective effect was confirmed by the results of ophthalmoscopy, electroretinography and immunohistochemistry on 29th day of the experiment. In rats in the group with carbamylated darbepoetin correction, the *b/a* ratio (the degree of development of functional retinal lesions) significantly increases (by 31.6%, $p < 0.05$) in comparison to animals without treatment. Carbamylated darbepoetin inhibits the expression of the p53 protein in the retinal neurons and induces the expression of endothelial NO-synthase (e-NOS) in retinal vessels, as a result of which the protective effect is observed.

Keywords: ischemic neuropathy of the optic nerve; carbamylated darbepoetin; Wistar rats.