

© Повх В.Л., Черешнюк І.Л., Ходаківський О.А., Ходаківський М.А.

УДК: 615.27:612.842:617.7-001.31:617.72-008.331.1

Повх В.Л.¹, Черешнюк І.Л.^{1,2,3}, Ходаківський О.А.¹, Ходаківський М.А.⁴

¹Навчально-науково-дослідна лабораторія з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно активних сполук "Фармадар", Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул.Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); ²кафедра очних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул.Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); ³науково-дослідний центр Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул.Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); ⁴Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону Військово-повітряних сил України (вул.Князів Коріатовичів, 185, м. Вінниця, 21014, Україна)

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ДЕЯКИХ МОДУЛЯТОРІВ АКТИВНОСТІ NMDA-РЕЦЕПТОРІВ: МЕМАНТИНУ, АМАНТАДИНУ АБО МАГНІЮ СУЛЬФАТУ ТА АДЕМОЛУ НА КОЛИВАННЯ ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ В НОРМІ, ЗА УМОВ ГОСТРОЇ МОДЕЛЬНОЇ ОФТАЛЬМОГІПЕРТЕНЗІЇ ТА КОНЗУЗІЙНОЇ ТРАВМИ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА

Резюме. У дослідях на кролях породи Шиншила в умовах гострої тимчасової офтальмогіпертензії, яку моделювали введенням через орогастральний зонд дистильованої води та контузії ока, викликані дією потоку вуглекислого газу під тиском, встановлено дозозалежний вплив мемантину, амантадину або магнію сульфату, а також адемолу на коливання внутрішньоочного тиску (ВОТ). Це було доведено при їх системному застосуванні у тварин без офтальмопатології та при станах, які асоційовані із синдромом підвищеного або зниженого ВОТ (відповідно: гостра офтальмогіпертензія та контузія ока). Отримані дані створюють підґрунтя для проведення диференційованої нейроретинопротективної терапії, і, в залежності від патології, дають змогу обирати той чи інший препарат певною умовно-ефективною дозою.

Ключові слова: внутрішньоочний тиск, мемантин, амантадину сульфат, магнію сульфат, адемола.

Вступ

Відомо, що офтальмогіпертензивні стани з високим внутрішньоочним тиском (ВОТ), супроводжуються ішемічним ураженням сітківки, яке має місце після нормалізації тиску за рахунок перехідної ішемії-реперфузії в її судинах. Глутаматна ексайтотоксичність, як і офтальмогіпертензія, являє собою потенційну мішень щодо можливих розробок патогенетичної терапії ішемічних уражень зорового аналізатора, зокрема і тих, що асоційовані із високими цифрами ВОТ. Бажаним фармакологічним ефектом для потенційного препарату нейроретинопротективної дії, є не тільки його можливість модулювати надмірну активність рецепторно-іонофорного комплексу NMDA-рецепторів, а й здатність безпосередньо знижувати підвищений ВОТ. Слід відмітити, що при контузійному ураженні ока середнього та важкого ступеня, також спостерігається транзиторне підвищення ВОТ, яке згодом переходить у гіпотонію, що, очевидно, призводить до ішемії-реперфузії сітківки та зорового нерва [7].

Результати, отримані нами при проведенні попередніх скринінгових досліджень наявності та величини захисної дії на ішемізовану сітківку серед деяких модуляторів активності NMDA-рецепторів (мемантин, розчини амантадину та магнію сульфату, адемола), взятих у різному діапазоні доз, дозволили виявити їх умовно-ефективні нейроретинопротективні дози: відповідно 20 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш), 5; 250 та 2 мг/кг внутрішньоочеревинно або внутрішньовенно (в/в) [1, 2, 4, 5]. Також встановлено, що адемола дозою 2 мг/кг доведено, притаманна спроможність знижувати як нормальний, так і підвищений ВОТ. Ймовірно, що офтальмогіпотензивні ефекти адемоли, пов'язані із його впливом

на конкретні рецепторні мішені зорового аналізатора, а саме блокувальною дією на активність NMDA-рецепторів сітківки та α -адренорецепторів циліарного тіла. Вплив адемоли на ВОТ при контузії зорового аналізатора раніше не вивчався. Аналогічним чином, достеменно не встановлено наявності дозозалежного впливу окреслених модуляторів активності NMDA-рецепторів на ВОТ при хворобах ока, пов'язаних із ураженням сітківки, які можуть супроводжуватись як підвищеним, так і зниженим тиском. Це має велике значення для проведення диференційованої нейроретинопротективної терапії, в залежності від цифр ВОТ.

Мета - дослідити наявності дозозалежного впливу мемантину, амантадину або магнію сульфату, а також адемоли на динаміку ВОТ при системному застосуванні у тварин без офтальмопатології та при станах, які асоційовані із синдромом підвищеного або зниженого ВОТ (відповідно гостра тимчасова офтальмогіпертензія та контузія ока) для можливості проведення диференційованої нейроретинопротективної терапії.

Матеріали та методи

Роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) імені М.І. Пирогова України у рамках теми "Доклінічна оцінка перспективних органопротекторів" (номер держреєстрації 00115U007126). Експерименти, що були присвячені впливу модуляторів активності NMDA-рецепторів: мемантину, амантадину або магнію сульфату та адемоли на динаміку ВОТ у кролів з нормальним офтальмотонусом, при гострій тимчасовій офтальмогіпертензії та за контузійної травми зорово-

го аналізатора проведено на кролях-самцях породи Шиншила віком 10 місяців і масою 3,0-3,3 кг. Усі тварини знаходились у віварії ВНМУ імені М.І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні при природному освітленні та вільному доступі до води та корму. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України і вимог біоетики згідно до Національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (2001), що відповідають положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей".

Гостру тимчасову офтальмогіпертензію моделювали введенням через орогастральний зонд дистильованої води (100 мл/кг). Обрана модель, є загальновизнаною для скринінгу офтальмогіпотензивної дії фармакологічних засобів [6].

Контузію ока у кролів, викликану дією потоку вуглекислого газу під тиском створювали за власне розробленою моделлю [3], використовуючи газобалонний пневматичний пістолет марки "Байкал МР-654К" (РФ, Іжевськ, № сертифікату РОСС RU МЖ03.В02518) та балони вуглекислого газу (маса зрідженого CO₂ - 12 г) під тиском (Crosman, США, № серії 456739) Постійність тиску CO₂ на рівні дульного зрізу контролювали, шляхом попередньої реєстрації швидкості польоту сферичної сталеної кульки (Кросман, США, № серії 03675482), калібром 4,5 мм масою 0,3 г на відстані 1 см від внутрішнього дульного отвору через індукційний наддульний хронометр Х 741 (Україна). При цьому було встановлено, що при використанні балонів вуглекислого газу (t повітря = 19 CO, $P_{атм}$ = 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 балону вуглекислого газу, не більш ніж як у 10 експериментальних пострілах. При моделюванні контузії ока у кролів, отвір затворної рами пневматичного пістолету був притулений до центру рогівки ока тварини, попередньо наркотизованої пропופолом дозою 40 мг/кг в/в (Fresenius Kabi, Австрія).

Досліджували промисловий зразок ампульного розчину 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду ("Адемом", Дарниця, Україна) для внутрішньовенних ін'єкцій (1,0%), розчини магнію та амантадину сульфату (відповідно "Магнія-сульфат Дарниця" Дарниця, Україна та розчин для внутрішньовенних (в/в) інфузій "ПК-МЕРЦ", Merz Pharmaceuticals, Швейцарія) та таблетовану форму мемантину ("Мема" Актавіс-Україна, Україна).

У першій половині дослідів на кролях, яка була при-

свячена впливу досліджуваних препаратів на нормальний офтальмотонус (окрім адемому, для якого ця дія вже раніше встановлена), їх вводили курсом упродовж 7 діб, щоденно кожні 24 год. Препарати, які мають водорозчинну лікарську форму, а це - амантадину та магнію сульфат (а при контузії і адемом), застосовували в/в за допомогою інфузоматної системи упродовж 2 год у попередньо катетеризовану (катетер, ERG 22 G, Польща) крайову вену вуха умовно-ефективними власне встановленими нейроретинопротективними дозами 5 та 250 мг/кг [3]. Оскільки за результатами порівняльної оцінки величини нейроретинопротективної активності мемантину, амантадину або магнію сульфату нами було переконливо доведені переваги препарату ПК-мерц в широкому дозовому діапазоні, його вплив на ВОТ оцінили додатково в дозах 2 та 10 мг/кг. Мемантин (20 мг/кг) вводили перорально через орогастральний зонд у вигляді його суспензії з твіном-80, розраховуючи концентрацію таким чином, щоб її об'єм становив 5 мл/кг. Описану превентивну схему застосування препаратів використовували і при гострій тимчасовій офтальмогіпертензії та контузії ока, з деякою рекогносцировкою відповідно до результатів першої серії. Так, на моделі водного навантаження, досліджували лише розчини амантадину та магнію сульфат (5 та 250 мг/кг відповідно), оскільки саме ці препарати проявили спроможність або тенденцію знижувати нормальні цифри ВОТ. При травмі зорового аналізатора до переліку препаратів додали адемом (0,5 мг/кг) і вилучили з дизайну магнію сульфат (250 мг/кг), так як гіпотензивний ефект при цій патології є небажаним. Також змінили дозу амантадину сульфату, зменшивши її удвічі до 2,5 мг/кг, оскільки в такій концентрації, як показала перша серія досліджень, його тенденція до зниження нормальних значень ВОТ зникла, а нейроретинопротективна активність ще присутня, та є більшою ніж у дозі 10 мг/кг [4]. Водне навантаження або травму ока здійснювали через 60 хв. після останнього введення речовин на 7 добу.

ВОТ вимірювали тонометром ICARE (Фінляндія). З метою виключення патології офтальмотонусу та стандартизації досліджень, кролів рандомізували за асиметрією ВОТ лівого і правого ока. Дослідні групи формувались із тварин, у яких різниця ВОТ між обома очима складала не більше ніж 2 мм. рт. ст. Також з урахуванням впливу циркадних ритмів на коливання ВОТ експерименти проводили завжди в однаковий світловий проміжок доби. В кожній серії перед початком першого застосування препаратів обов'язково реєстрували значення ВОТ (фоновий рівень). При модельній патології його оцінювали в динаміці 1 2 та 3 години, після останнього введення лікарських засобів.

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметрич-

ний критерій W Уайта - за його відсутності, парний критерій Т Вілкоксона - для визначення змін у динаміці всередині групи. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Семиденне окреме введення в організм кролів без офтальмопатології таких модуляторів активності NMDA-рецепторів як: мемантин, амантадину або магнію сульфат, мало неоднозначну дію на коливання BOT (табл. 1). Так, у динаміці спостереження, пероральне застосування мемантину дозою 20 мг/кг не супроводжувалося статистично вірогідними змінами BOT. На відміну від цього, на тлі курсової в/в інфузії амантадину сульфату 5 мг/кг, відмічено тенденцію до деескалації BOT відносно його середніх фонових показників, отриманих напередодні до початку введення розчину ($p > 0,05$). Такий ефект амантадину сульфату дозою 5 мг/кг, хоча і мав недостовірне значення, яке нами оцінюється як тенденція, однак тривав усі 3 години спостереження. Описаний вид активності амантадину сульфату дозою 5 мг/кг, може знайти більш потужну реалізацію в умовах патологічного підвищення BOT на тлі конкретної патології зорового аналізатора. Двократне, як зменшення до 2,5 мг/кг, так і підвищення його дози до 10 мг/кг, призвело до стабілізації BOT, яке вже не мало відмінностей від фону. При цьому, згідно власних результатів попереднього скринінгу, нейроретинопротективна активність амантадину сульфату дозою 5 мг/кг, є максимальною. Дещо менший ефект проявився при використанні 2,5 мг/кг, а доза 10 мг/кг, сприяла формуванню мінімальної захисної дії на сітківку [4]. Таким чином, для реалізації нейропротективних засад, за умови використання амантадину сульфату при станах, що асоційовані із офтальмогіпертензивним синдромом, доцільно застосовувати його дозою саме 5 мг/кг, оскільки при цьому може проявитись описана вище тенденція препарату до нормалізації підвищеного BOT, що потребує підтвердження. І навпаки, при травмах ока, коли відбувається офтальмогіпотензія, для амантадину сульфату більш доречною буде доза саме 2,5 мг/кг, оскільки це не при-

зводить до додаткового зниження BOT і, така концентрація препарату, є носієм більшої нейроретинопротективної активності (на відміну від розрахунку об'єму 10 мг/кг) [4].

Після останньої в/в інфузії кролям розчину магнію сульфату, у перший часовий проміжок (1 год), середнє значення показника BOT було нижчим за фонові значення в середньому на 30,4% ($p < 0,05$). Однак, вже через 60 хв. досліджуваний показник співставлявся з числовими даними вихідних значень BOT. Подібна тенденція до відновлення BOT зберігалась до кінця спостереження. Офтальмогіпотензивна дія магнію сульфату на пряму пов'язана із його вазодилатуючими ефектами, у тому числі, і на судини мікоциркуляторного русла зорового аналізатора. Це супроводжується зменшенням утворення внутрішньоочної рідини та, відповідно падінням BOT. Однак, вплив даного препарату на капіляри має місце тільки під час його інфузії, зі збереженням післядії упродовж нетривалого проміжку часу після припинення застосування, що пов'язано із його фармакокінетичними характеристиками. Відповідно до цього, подібні зміни знайшли своє закономірне віддзеркалення і при дослідженні нами динаміки BOT на тлі розчину магнію сульфату, коли його значення наприкінці першої години значно зросли, наблизившись до показників контролю. В практичній офтальмології введення розчину магнію сульфату для купірування гострого нападу глаукоми не знайшло широкого використання через необхідність рутинної в/в інфузії, бажано через інфузоматну систему, з послідовним індивідуальним підбором ефективної терапевтичної дози та швидкості введення. Це дало б змогу проводити кероване зниження BOT. Введення розчину магнію сульфату, має принаймні ще один позитивний ефект, який вказує на доцільність його застосування при гострому нападі глаукоми. Мова йде про його нейропротективні властивості. Блокуючи потенціал-залежним способом надмірну активність NMDA-рецепторів, даний препарат нівелює прояви глутаматної ексайтотоксичності, що зберігає цілісність нейронів при ішемії або гіпоксії Цей механізм добре екстраполюється з нейронів головного мозку, наприклад при

Таблиця 1. Динаміка внутрішньоочного тиску у кролів без офтальмопатології на тлі курсового семиденного системного застосування мемантину, амантадину та магнію сульфату ($M \pm m$, $n = 10$).

Препарати	Середні значення показників BOT у мм.рт.ст., до першого введення препаратів (фон)	Середні значення показників BOT (мм. рт. ст.), після останнього введення препаратів, год.		
		1	2	3
0,9% розчин NaCl	7,2 $\pm$ 0,33	7,3 $\pm$ 0,33	7,1 $\pm$ 0,27	7,1 $\pm$ 0,34
Амантадина сульфат (2,5 мг/кг в/в)	7,1 $\pm$ 0,27	7,2 $\pm$ 0,41	7,2 $\pm$ 0,27	7,3 $\pm$ 0,31
Амантадина сульфат (5 мг/кг в/в)	7,4 $\pm$ 0,19	6,6 $\pm$ 0,19	6,4 $\pm$ 0,22	6,5 $\pm$ 0,14
Амантадина сульфат (10 мг/кг в/в)	7,1 $\pm$ 0,23	7,1 $\pm$ 0,27	7,4 $\pm$ 0,29	7,0 $\pm$ 0,25
Мемантин (20 мг/кг в/ш)	7,2 $\pm$ 0,21	7,5 $\pm$ 0,31	7,0 $\pm$ 0,25	6,8 $\pm$ 0,30
Магнію сульфат (250 мг/кг в/в)	6,9 $\pm$ 0,20	4,8 $\pm$ 0,25 *#	6,9 $\pm$ 0,23	6,7 $\pm$ 0,18

Примітки: BOT - внутрішньоочний тиск, в/в - внутрішньовенно, в/ш - внутрішньошлунково; * - $p < 0,05$ відносно фонового рівня у відповідній групі; # - $p < 0,05$ відносно 0,9% розчину NaCl.

Таблиця 2. Динаміка внутрішньоочного тиску у кролів за умов гострої модельної офтальмогіпертензії на тлі курсового превентивного семиденного застосування мемантину, амантадину та магнію сульфату ($M \pm m$, $n=10$).

Препарати	Середні значення показників ВОТ у мм.рт.ст., до першого введення препаратів (фон)	Середні значення показників ВОТ (мм. рт. ст.), після останнього введення препаратів, год.		
		1	2	3
0,9% розчин NaCl (контроль)	7,4 $\pm$ 0,26	16,7 $\pm$ 0,18*	14,9 $\pm$ 0,20 *	14,0 $\pm$ 0,18 *
Амантадина сульфат (5 мг/кг в/в)	7,0 $\pm$ 0,18	11,9 $\pm$ 0,29 *#	12,2 $\pm$ 0,17*#^	11,1 $\pm$ 0,23 *#^
Магнію сульфат (250 мг/кг в/в)	6,9 $\pm$ 0,23	11,3 $\pm$ 0,25 *#	14,2 $\pm$ 0,27 *	13,7 $\pm$ 0,28 *

Примітки: ВОТ - внутрішньоочний тиск, в/в - внутрішньовенно, в/ш - внутрішньошлунково; * - $p < 0,05$ відносно фонових рівнів у відповідній групі; # - $p < 0,05$ відносно контролю (0,9% розчину NaCl); ^ - $p < 0,05$ відносно магнію сульфату.

Таблиця 3. Динаміка внутрішньоочного тиску у кролів за умов контузії ока на тлі курсового превентивного семиденного застосування мемантину, амантадину та магнію сульфату ($M \pm \sigma$, $n=10$).

Препарати	Середні значення показників ВОТ у мм.рт.ст., до першого введення препаратів (фон)	Середні значення показників ВОТ (мм. рт. ст.), після останнього введення препаратів, год.		
		1	2	3
0,9% розчин NaCl (контроль)	7,4 $\pm$ 0,19	5,0 $\pm$ 0,18*	3,9 $\pm$ 0,20 *	3,3 $\pm$ 0,13*
Амантадина сульфат (2,5 мг/кг в/в)	6,9 $\pm$ 0,23	6,2 $\pm$ 0,17 #^	6,1 $\pm$ 0,20 #^	6,3 $\pm$ 0,18 #^
Мемантин (20 мг/кг в/ш)	7,2 $\pm$ 0,25	5,2 $\pm$ 0,24 *	4,3 $\pm$ 0,22 *	3,7 $\pm$ 0,28 *
Адемом (0,5 мг/кг в/в)	7,4 $\pm$ 0,23	7,2 $\pm$ 0,21 #^	7,0 $\pm$ 0,25 #^	7,1 $\pm$ 0,27 #^

Примітки: ВОТ - внутрішньоочний тиск, в/в - внутрішньовенно, в/ш - внутрішньошлунково; * - $p < 0,05$ відносно фонових рівнів у відповідній групі; # - $p < 0,05$ відносно контролю (0,9% розчину NaCl); ^ - $p < 0,05$ відносно мемантину.

гострому порушенні мозкового кровотоку, на гангліозні нейрони сітківки, які потерпають від дії ішемічного чинника при гострому нападі глаукоми [8].

На моделі гострої тимчасової офтальмогіпертензії (табл. 2), превентивне застосування амантадину сульфату дозою 5 мг/кг в режимі щоденних двогодинних інфузій упродовж однієї неділі, вірогідно перешкоджало наростанню ВОТ порівняно із тваринами групи контролю, які отримували плацебо (0,9% розчин NaCl). Цей ефект тривав упродовж усього експерименту (3 години спостереження). Так, наприкінці першої години офтальмогіпертензії, значення ВОТ за превентивної інфузії амантадину сульфату (5 мг/кг) були нижчими за показники контрольних тварин в середньому на 28,7%. Станом на другу та третю годину, ця різниця становила відповідно 18,1 та 20,7%, $p < 0,05$.

Введення в аналогічному режимі розчину магнію сульфату, також проявляло схожу за направленістю дію на ВОТ (табл. 2). Офтальмогіпотензивна активність цього препарату, як і у першій експериментальній серії при вивченні його впливу на нормальні значення ВОТ, проявлялось лише упродовж першої години. У цей термін, значення досліджуваного показника були нижчими за середній рівень у контрольних тварин в середньому на 32,3%, що є співвідносним із ефектом амантадину сульфату. В подальшому, гіпотензивний ефект магнію сульфату нівелювався повністю. Описана фармакодинаміка характеризує різницю та особливості прояву офтальмогіпотензивної активності двох лікарських засобів. Отже за тривалістю ефекту на ВОТ препарат ПК-мерц перевершував розчин магнію сульфату, хоча вірогідних переваг по силі ефекту на першу годину не вияв-

лено - вони повною мірою проявились на 2 та 3 годину модельної патології, коли значення ВОТ на тлі амантадину сульфату були меншими порівняно із магнізією в середньому на 14,1 та 19,0% відповідно ($p < 0,05$).

В умовах контузійного ураження зорового аналізатора (табл. 3), досліджували дію трьох препаратів з обраної лінійки модуляторів активності NMDA-рецепторів: мемантину (20 мг/кг в/ш) розчину амантадину сульфату (2,5 мг/кг) - ці препарати не проявили офтальмогіпотензивної дії в нормальних умовах та адемолу дозою 0,5 мг/кг. Дозу останнього було зменшено відносно умовно-ефективної нейроретинопротекторної 2 мг/кг [5], переслідуючи за мету збалансувати вплив на ВОТ (мінімізувати його гіпотензивну активність) при збереженні достатньої захисної дії на сітківку.

Проведене дослідження показало, що лише розчин амантадину сульфату (2,5 мг/кг) та адемому (0,5 мг/кг), однаковою мірою профілакували падіння ВОТ, яке є характерним для контузійної травми зорового аналізатора. На тлі превентивного застосування цих похідних адамантану середні числові значення ВОТ в умовах контузії ока, вірогідно не відрізнялись від фонових. На відміну від цього, мемантин (20 мг/кг в/ш) не сприяв відновленню втраченого офтальмотонусу, і показники ВОТ за його профілактичного введення не мали вірогідних відмінностей від групи контролю. Можна припустити, що при контузії ока, в основі нейроретинопротективної дії амантадину сульфату та адемолу дозами 2,5 та 0,5 мг/кг відповідно, лежить їх спроможність нормалізувати порушений офтальмотонус, що забезпечує адекватну перфузію сітківки.

Таким чином, оцінюючи результати проведених дос-

ліджень, можна констатувати наявність дозозалежного впливу мемантину, амантадину або магнію сульфату, а також адемола на динаміку ВОТ при системному застосуванні у тварин без офтальмопатології та при станах, які асоційовані із синдромом підвищеного або зниженого ВОТ (відповідно гостра тимчасова офтальмогіпертензія та контузія ока). Це створює підґрунтя для проведення диференційованої нейроретинопротективної терапії. І в залежності від патології обирати той чи інший препарат певною дозою, що потребує додаткової перевірки за лікувального введення.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. На тлі семиденного окремого введення в організм кролів без офтальмопатології розчину амантадину сульфату дозою 5 мг/кг відмічено тенденцію до деескалації ВОТ відносно його середніх фонових показників упродовж усіх 3-х години спостереження ($p > 0,05$). На моделі гострої тимчасової офтальмогіпертензії застосування цього препарату за аналогічною схемою, перешкоджало наростанню ВОТ порівняно з тваринами групи контролю, які отримували плацебо (0,9% розчин NaCl). В умовах контузійної травми зорового аналізатора розчин амантадину сульфату (2,5 мг/кг) профілакував падінню ВОТ, сприяючи його нормалізації до вихідних значень.

2. В умовах 7-денного окремого введення в організм кролів без офтальмопатології розчину амантадину сульфату дозою 5 мг/кг відмічено вірогідне падіння ВОТ відносно фонових значень в середньому на 30,4% з подальшим відновленням упродовж наступних 2 годин. Аналогічна дія проявилась і в умовах офтальмогіпертензії.

3. При контузійній травмі зорового аналізатора розчин адемола дозою 0,5 мг/кг доведено профілакував падінню ВОТ, сприяючи його нормалізації до вихідних значень.

4. У динаміці спостереження пероральне застосування мемантину дозою 20 мг/кг не супроводжувалось статистично вірогідними змінами ВОТ як в нормальних умовах (тварини без офтальмопатології), так і при контузії ока.

Можна констатувати наявність дозозалежного впливу мемантину, амантадину або магнію сульфату, а також адемола на динаміку ВОТ при системному застосуванні у тварин без офтальмопатології та при станах, які асоційовані із синдромом підвищеного або зниженого ВОТ (відповідно гостра тимчасова офтальмогіпертензія та контузія ока). Це створює підґрунтя для проведення диференційованої нейроретинопротективної терапії. І в залежності від патології обирати той, чи інший препарат певною дозою, що є перспективним та потребує додаткової перевірки за лікувального введення.

Список літератури

- Використання неромаркерів (білок S 100) та методу протокової цитометрії для порівняльної оцінки впливу блокаторів NMDA-рецепторів на нейропроліферативні процеси в сітківці та зоровому нерві в умовах модельної ішемії-реперфузії ока /І.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, Г.В. Загорій, О.А. Ходаківський //Світ медицини та біол.- 2016.- №2 (56).- С.159-164.
- Пат. на корисну модель № 104387 Україна МПК А61К 31/13 А61Р 27/06. Застосування фармацевтичної композиції, що містить амантадин або його фармацевтично прийнятні солі для лікування захворювань зорового аналізатора /Г.В. Загорій, І.Л. Черешнюк; замовник і патентовласник Г.В. Загорій. - № у 201507455; заявл. 24.07.15; опубл. 25.01.16, Бюл. № 2, 2016 р.
- Пат. на корисну модель № 109424 Україна МПК А61К 31/00 А61Р 27/02 Застосування цитопротекторів, вибраних з ряду цитиколіну, мелатоніну, мексидолу, корвітину, тіотриазоліну та розчину сульфату магнію, як нейроретинопротекторів /І.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, К.М. Комнацька, О.А. Ходаківський; замовник і патентовласник І.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, К.М. Комнацька, О.А. Ходаківський. - № у 201601703; заявл. 23.02.16; опубл. 25.08.16, Бюл. № 16, 2016 р.
- Повх В.Л. Нейроретинопротекторні властивості модуляторів активності NMDA-рецепторів при ішемічному ураженні ока (експериментальне дослідження) /В.Л. Повх //Вісник морфології.- 2016.- Т.22, №1.- С.53-57.
- Цереброваскулярные эффекты блокаторов NMDA-рецепторов и мексидола на фоне аллоксанового сахарного диабета, а также их влияние на течение метаболических процессов в сетчатке монгольских песчанок в острый постперфузионный период /И.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, Г.В. Загорій, О.В. Ходаковская //Врач-аспирант.- 2016.- Т. 74, №1, 2.- С.295-303.
- Minhas G. Preclinical models to investigate retinal ischemia: advances and drawbacks /G. Minhas, R. Morishita, A. Anand //Front Neurol.- 2012.- Vol. 11(3).- P.75-80.
- Optic nerve and neuroprotection strategies /N.N. Osborne, G. Chidlow, C.J. Layton [et al.] //Eye.- 2004.- Vol.18, №11.- P.1075-1084.
- Shih G.C. Secondary neuroprotective effects of hypotensive drugs and potential mechanisms of action /D.J. Calkins, G.C. Shih //Expert Rev. Ophthalmol.- 2012.- Vol.7.- P.161-175.

Повх В.Л., Черешнюк І.Л., Ходаківський А.А., Ходаківський М.А.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ: МЕМАНТИНА, АМАНТАДИНА ИЛИ МАГНИЯ СУЛЬФАТА И АДЕМОЛА НА КОЛЕБАНИЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ В НОРМЕ, ПРИ ОСТРОЙ МОДЕЛЬНОЙ ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИИ И КОНЗУЗИЙНОЙ ТРАВМЕ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА

Резюме. В опытах на кроликах породы Шиншилла при острой переменной офтальмогипертензии, смоделированной путем введения через орогастральный зонд дистиллированной воды, а также при контузии глаза, вызванной действием потока углекислого газа под давлением, установлено дозозависимое влияние мемантина, амантадина или магния сульфата, а также адемола на колебания внутриглазного давления (ВГД). Это было доказано при системном применении у животных без офтальмопатологии и при состояниях, ассоциированных с синдромом повышенного или пониженного ВТО

(соответственно: острая офтальмогипертензия и контузия глаза). Полученные данные являются плацдармом для проведения дифференцированной нейроретинопротекторной терапии и, в зависимости от патологии, позволяют избирать тот или иной препарат в определенной условно-эффективной дозе.

Ключевые слова: внутриглазное давление, мемантин, амантадина сульфат, магния сульфат, адемом.

Povkh V.L., Chereshnyuk I.L., Khodakovskiy A.A., Khodakovskiy M.A.

ANALYSIS OF THE EFFECTS OF SOME MODULATORS OF THE ACTIVITY OF NMDA-RECEPTORS: MEMANTINE, AMANTADINE OR MAGNESIUM SULFATE AND ADEMOL TO OSCILLATION IN THE NORMAL INTRAOCULAR PRESSURE AND UNDER MODEL OF ACUTE OPHTHALMO-HYPERTENSION OR CONTUSION INJURIES OF THE VISUAL ANALYZER

Summary. In experiments on rabbits breed Chinchilla in acute temporary ophthalmic-hypertension which simulated entering through orogastric tube with distilled water and contusion of the eye caused by the action of carbon dioxide under pressure, found a dose-dependent effect of memantine, amantadine or magnesium sulfate, and ademol to oscillations of the intraocular pressure (IOP). This was proven when their regular use in animals without ophthalmopathy and in status that are associated with the syndrome increased or reduced IOP (respectively: acute ophthalmic-hypertension and eye contusion). These data provide the foundations for differentiated treatment neuroretinoprotections and, depending on the pathology allow choosing one or other medication with some conventionally effective dose.

Key words: intraocular pressure, memantine, amantadine sulfate, magnesium sulfate, ademol.

Рецензент - д.мед.н., проф. Волощук Н.І.

Стаття надійшла до редакції 21.06.2016 р.

Повх Вячеслав Леонідович - ст. лаборант науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "ФАРМАДАР"; +38(098)7910533; slaomed@ukr.net

Черешнюк Ігор Леонідович - к. мед.н., ст. наук. співроб. науково-дослідного центру ВНМУ імені М.І. Пирогова, лікар-офтальмолог вищої категорії, асистент кафедри офтальмології; +38(068)2102101; vin19@yandex.ru

Ходаківський Олексій Анатолійович - д.мед.н., завідувач науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "ФАРМАДАР", Радник Генерального директора по науці фармацевтичної фірми "Дарниця", доцент кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(098)7910533; aleksey.hodakovskiy@bk.ru

Ходаківський Максим Анатолійович - майор медичної служби, лікар анестезіолог-реаніматолог вищої категорії Клініки невідкладної медичної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології, реанімації та детоксикації Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону Військово-повітряних сил України; +38(0432)351154; mmc@vinnitsa.com