

УДК: 547.728:617.7-008.818-0.73:617.7-073.178

ВПЛИВ ВІНБОРОНУ НА ОФТАЛЬМОТОНУС У КРОЛІВ В УМОВАХ ГОСТРОЇ ТИМЧАСОВОЇ ОФТАЛЬМОГІПЕРТЕНЗІЇ

Черешнюк І.Л., Степанюк Г.І.

Кафедра фармакології та науково-дослідний центр Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Резюме. В експериментах на кролях показано, що вінборон (1 мг/кг) при внутрішньовенному введенні суттєво не впливає на нормальний внутрішньоочний тиск. Профілактичне введення вінборону (1 мг/кг) в умовах експериментальної тимчасової офтальмогіпертензії призводить до вірогідного зниження офтальмотонусу.

Ключові слова: вінборон, офтальмотонус, офтальмогіпертензія.

Вступ

Часто наявність побічної дії лікарських засобів, зокрема підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ), обмежує їх застосування в офтальмології, особливо при глаукомі та станах, що супроводжуються розладами офтальмотонусу [Ферфиль-файн, Числова, 2001].

В чисельних роботах було показано, що новий вітчизняний лікарський засіб вінборон має політропні властивості - спазмолітичну, протизапальну, протишемічну, антисклеротичну, протинабрякову, здатність покращувати мозковий кровообіг, протигіпоксичну, антиоксидантну, антиагрегантну та ін. [Степанюк та ін., 2002], однак відомостей про його вплив на нормальний та патологічний офтальмотонус ми не знайшли, що й спонукало нас до проведення даного дослідження.

Мета дослідження: вивчити вплив вінборону на нормальний та підвищений офтальмотонус.

Матеріали та методи

Експерименти проведені на 14 кролях (28 очей) породи Шиншила масою близько 3 кг, які утримувалися в стандартних умовах віварію. ВОТ вимірювали тонометром Маклакова (10 г) під інстиляційною анестезією розчином алкаїну (пропаракаїну гідрохлориду) 0,5% (Alcon, Бельгія). З метою виключення патології офтальмотонусу та стандартизації досліджень відбирались кролі з асиметрією ВОТ не більшим, ніж 2-3 мм рт. ст.

Також для зменшення впливу циркадних ритмів на коливання ВОТ, згідно даних літератури [Rowland et al., 1981], експерименти проводились у денний час.

На першому етапі проводилось дослідження впливу вінборону на нормальний офтальмотонус. При цьому вимірювали ВОТ перед та через 30, 60, 90, 120 та 240 хв. після одноразового внутрішньовенного введення вінборону в терапевтично ефективній дозі 1 мг/кг маси тіла тварини (7 кролів). Контрольну групу склали 7 тварин, які отримували еквівалентну кількість фізіологічного розчину NaCl.

На другому етапі (через 2 неділі) на тих самих кролях проводили дослідження впливу вінборону на офтальмотонус в умовах офтальмогіпертензії, яка була змодельована за методом [McDonald et al. 1969] шляхом введення в шлунок через орально-гастральний зонд дистильованої води при кімнатній температурі в кількості 60 мл/кг. Дана модель широко використовується для оцінки офтальмогіпертензивного ефекту лікарських засобів [Sugiyama et al., 1989; Peng et al.,

1992; Zeng et al., 1995; Li et al., 2000; Fleischhauer et al., 2001; Gupta et al., 2007].

Основній групі (7 кролів) за годину до створення офтальмогіпертензії внутрішньовенно вводили вінборон в дозі 1 мг/кг. Контрольній групі тварин (7 кролів) вводили еквівалентну кількість фізіологічного розчину NaCl. ВОТ вимірювали до та через 60 хв. після введення вінборону, а також через 30, 60, 90, 120 та 180 хв. після моделювання офтальмогіпертензії.

Цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням t-критерія Стьюдента, розбіжності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

На I-му етапі дослідження встановлено, що початкові показники ВОТ у тварин основної та контрольної груп практично не відрізнялись і становили відповідно $17,64 \pm 0,49$ мм рт. ст. та $17,79 \pm 0,33$ мм рт. ст. Введення вінборону, як і фізіологічного розчину, тваринам відповідно основної та контрольної груп без патології не викликало зміни показників офтальмотонусу через 30, 60, 90, 120 та 240 хв. спостереження. При цьому на тлі вінборону на 30-90 хв. досліду відмічена певна тенденція ($p > 0,05$) до пониження офтальмотонусу відносно показників ВОТ контрольної групи (табл. 1).

В другій серії дослідів встановлено, що введення вінборону кролям з нормальним офтальмотонусом також не викликало суттєвих змін ВОТ. Інтрагастральне навантаження цих же тварин водою призвело до різкого підвищення ВОТ у кролів обох груп, максимальні значення якого відмічались в терміні 30-60 хв. з наступним його дещо повільним зниженням і в термін 120 хв. - достовірно не відрізнялось від показників ВОТ, визначених на початку експерименту. Отримані нами

Таблиця 1. Вплив вінборону на нормальний офтальмотонус (мм рт.ст.) у кролів ($M \pm m$, $n = 14$).

| Термін після введення препарату (хв.) | Вінборон (основна група) | 0,9% NaCl (контрольна група) |
|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Фон | $17,64 \pm 0,49^*$ | $17,79 \pm 0,33$ |
| 30 | $16,93 \pm 0,30^*$ | $17,71 \pm 0,40$ |
| 60 | $16,43 \pm 0,37^*$ | $17,29 \pm 0,24$ |
| 90 | $16,71 \pm 0,32^*$ | $17,57 \pm 0,29$ |
| 120 | $17,21 \pm 0,35^*$ | $17,50 \pm 0,43$ |
| 240 | $17,36 \pm 0,32^*$ | $17,86 \pm 0,29$ |

Примітка: * - $p > 0,05$ відносно контрольної групи.

Таблиця 2. Вплив вінборону на офтальмотонус (мм рт. ст.) у кролів з експериментальною офтальмогіпертензією ($M \pm m$, $n=14$).

| Термін після введення препарату, хв | Відборон (основна група) | 0,9% NaCl (контрольна група) |
|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Фон | 17,43±0,31 | 17,14±0,51 |
| | До моделювання патології | |
| | 16,50±0,48 | 17,07±0,40 |
| | Після моделювання офтальмогіпертензії | |
| 30 | 23,46±0,43* (-13%) | 26,85±0,68 |
| 60 | 22,79±0,74* (-10%) | 25,36±0,52 |
| 90 | 20,86±0,53 (-2%) | 21,36±0,50 |
| 120 | 17,93±0,30 (-1%) | 18,07±0,45 |

Примітка: 1) * - $p \leq 0,05$ відносно контрольного показника; 2) в дужках позначена динаміка показників у відсотках відносно контролю.

дані на відтвореній моделі тимчасової офтальмогіпертензії щодо динаміки ВОТ практично співпадають з результатами й інших дослідників [Liu et al., 1983]. Однак, хоча характер динаміки офтальмотонусу у кролів обох груп спостерігався однаковий, при порівнянні показників їх ВОТ через однакові терміни після створення офтальмогіпертензії офтальмотонус у кролів, які попередньо отримували відборон, був з 30 до 60 хв. вірогідно нижчим на 10-13% (табл.2).

Слід відмітити, що показники ВОТ, отримані в результаті нашого дослідження, можуть бути дещо заниженими, оскільки застосовуваний нами засіб для місцевої анестезії алкаїн - сам по собі має невелику гіпотензивну дію [Al-Mubrad, Ogbuehi, 2007], однак ми застосовували його у всіх групах

тварин без винятку і при кожному вимірюванні ВОТ. На нашу думку, сам алкаїн не міг суттєво вплинути на порівняльну характеристику дії вінборону на офтальмотонус у кролів.

Таким чином, оцінюючи результати проведеного дослідження, можна зробити заключення, що вінборон (1 мг/кг) суттєво не впливає на нормальний офтальмотонус і сприяє зниженню ВОТ при офтальмогіпертензії. Дана властивість вінборону є досить цінною ознакою препарату, оскільки зниження ВОТ сприяє покращенню перфузії сітківки [Густов и др., 2000]. Це співпадає з нашими попередніми дослідженнями, в яких була встановлена здатність даного препарату покращувати порушений кровообіг в задньому відділі ока [Степанюк та ін., 2007].

Отримані дані можуть бути підґрунтям для розширення показів до застосування препарату при різноманітних станах ока, які супроводжуються офтальмогіпертензією, особливо при глаукомі.

В подальшому доцільно провести вивчення впливу вінборону на офтальмотонус на інших експериментальних моделях, зокрема на моделях стероїд- або адреналініндукованої глаукоми та інші [Липовецкая, 1966; Hester et al., 1987; Alekseev et al., 1998; Giuffrida et al., 2003].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Вінборон (1 мг/кг) при внутрішньовенному введенні вірогідно не впливає на нормальний внутрішньоочний тиск.
 2. Профілактичне внутрішньовенне введення вінборону (1 мг/кг) в умовах експериментальної тимчасової офтальмогіпертензії призводить до вірогідного зниження офтальмотонусу.
- Створення нових більш ефективних засобів для корекції офтальмотонусу, особливо з наявністю позитивних політропних властивостей є перспективним напрямком сучасної офтальмофармакології.

Література

- Густов А.В., Сигрианский К.И., Столярова Ж.П. Практическая нейроофтальмология: В 2 т. Т.1. - Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2000. - С. 97.
- Липовецкая Е.М. Развитие экспериментальной глаукомы при длительном введении адреналина //Офт. журнал. - 1966. - №3. - С. 221-223.
- Степанюк Г.І., Сапегін І.Д., Черешнюк І.Л. Церебропротекторні властивості вінборону //Вінборон - лікарський засіб з політропними фармакологічними ефектами. - Вінниця: Контигент-Прим, 2007. - С. 42-82.
- Вінборон - лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями /Степанюк Г.І., Черешнюк І.Л., Степанюк Н.Г. та ін. //Вісник Вінницького державного медичного ун-ту. - 2002. - №1. - С. 111-114.
- Ферфильфайн И.Л., Числова Т.Д. Глаз и побочное действие лекарств. - Днепропетровск: Пороги, 2001. - 176 с.
- Al-Mubrad T.M., Ogbuehi K.C. Clinical investigation of the effect of topical anaesthesia on intraocular Pressure /Clin. Ophthalmol. - 2007. - Vol.1, №3. - P. 305-309.
- Possibilities of drug prophylaxis of adrenalin-induced glaucoma (an experimental study) /V.N.Alekseev, E.B.Martynova, V.E.Korelina, I.V.Materova //Vestn. Oftalmol. - 1998. - Vol.114, №3. - P. 7-10.
- Topical ocular instillation of nitric oxide synthase inhibitors and intraocular pressure in rabbits /Fleischhauer J.C., Liu R., Elena P.P., Flammer J., Haefliger I.O. //Klin. Monatsbl. Augenheilkd. - 2001. - Vol.218, №5. - P. 351-353.
- Giuffrida S., Bucolo C., Drago F. Topical application of a nitric oxide synthase inhibitor reduces intraocular pressure in rabbits with experimental glaucoma /J. Ocul. Pharmacol. Ther. - 2003. - Vol.19, №6. - P. 527-534.
- Comparative efficacy of pilocarpine, timolol and latanoprost in experimental models of glaucoma / Gupta S.K., Agarwal R., Galpalli N.D., Srivastava S., Agrawal S.S., Saxena R. // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. - 2007. - Vol.29, №10. - P. 665-71.
- Steroid-induced ocular hypertension in the rabbit: a model using subconjunctival injections /D.E.Hester, P.N.Trites, R.L.Peiffer, V.Petrow //J. Ocul. Pharmacol. - 1987. - Vol.3, №3. - P. 185-189.
- Suppressing effect of isoforskolin and forskolin on ocular hypertension in rabbits /Li X., Nie L., Yang W., Chen Z., Wang X., Luo L. //Zhonghua Yan Ke Za Zhi. - 2000. - Vol.36, №4. - P. 292-294.
- Liu J.H., Bartels S.P., Neufeld A.H. Effects of l- and d-timolol on cyclic AMP synthesis and intraocular pressure in water-loaded, albino and pigmented rabbits //Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1983. - Vol.24, №9. - P. 1276-1282.
- The water-loading test in rabbits /McDonald T.O., Hodges J.W., Borgman A.R. et al. //Arch. Ophthalmol. - 1969. - №82. - P. 381.

The experimental studies of the effect of Forskolin on the lowering of intraocular pressure / Peng T., Chen X., Zhou W., Zeng S., Shen B., Wen L., Hu B., Liu C., Yao W. //Yan Ke Xue Bao. - 1992. - Vol.8, №4. - P. 152-155.

Rowland J.M., Potter D.E., Reiter R.J.

Circadian rhythm in intraocular pressure: a rabbit model //Curr. Eye Res. - 1981. - Vol.1, №3. - P. 169-173.

Sugiyama K., Enya T., Kitazawa Y. Ocular hypotensive effect of 8-hydroxycarteolol, a metabolite of carteolol //Int. Ophthalmol. - 1989. - Vol.13, №1-2.

- P. 85-89.

Zeng S., Shen B., Wen L., Hu B., Peng D., Chen X., Zhou W. Experimental studies of the effect of Forskolin on the lowering of intraocular pressure //Yan Ke Xue Bao. - 1995. - Vol.11, №3. - P. 173-176.

ВЛИЯНИЕ ВИНБОРОНА НА ОФТАЛЬМОТОНУС У КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ВРЕМЕННОЙ ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИИ

Черешнюк И.Л., Степанюк Г.И.

Резюме. В экспериментах на кроликах показано, что винборон (1 мг/кг) при внутривенном введении существенно не влияет на внутриглазное давление. Профилактическое введение винборона в условиях экспериментальной временной офтальмогипертензии приводит к достоверному понижению офтальмотонуса.

Ключевые слова: винборон, офтальмотонус, офтальмогипертензия.

INFLUENCE OF VINBORON ON THE OPHTALMOTONUS AT RABBITS IN THE CONDITIONS OF SHARP TEMPORARY OPHTALMIC HYPERTENSION

Chereshnyuk I.L., Stepanyuk G.I.

Summary. In experiments on rabbits it is shown, that Vinboron (1 mg/kg) at intravenous introduction essentially does not influence on the normal intraocular pressure. Preventive introduction of Vinboron in conditions of experimental temporary ophthalmic hypertension leads to authentic downturn of ophthalmotonus.

Key words: vinboron, ophthalmotonus, ophthalmic hypertension.

УДК: 616.5-002.828-036.12

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ КАНДИДОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Иванова С.А., Титаренко Н.В., Иванова М.А., Мартыничук Н.А., Дацюк А.И.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Винницкая областная клиническая больница им. Н.И.Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018)

Резюме. Установлено, что в лечении кандидоза слизистой оболочки полости рта у больных острым панкреатитом при местном применении эффективен декасан, системном - флуконазол, флуцитозин.

Ключевые слова: противогрибковые препараты, кандидоз, острый панкреатит.

Введение

Кандидоз вошел в число нозокомиальных инфекций и среди других госпитальных заболеваний прочно занимает четвертое место. Из всех случаев кандидоза примерно половина приходится на отделение анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ). Кандидозные нозокомиальные инфекции удлиняют сроки пребывания больных в клинических учреждениях в среднем на 30 суток.

Рост кандидозной инфекции в значительной степени обусловлен увеличением количества больных, получающих антибактериальную, гормональную, цитостатическую и другую терапии. Грибковые инфекции занимают значительное место в структуре смертности населения развитых стран, в США частота летальных исходов при инвазивных формах достигает 40-50% случаев. Смертность при грибковых инфекциях в целом значительно превышает таковую при бактериальных инфекциях, риск летальных исходов особенно высок при ассоциированных инфекциях [Елинов, 2001]. Тем не менее, присутствие *Candida* в любом органе или ткани является фактором риска потенциально летальной диссеминации и системного кандидоза. Для развития заболевания не достаточно присутствия микроорганизма, необходимы дополнительные факторы риска, наиболее типичными из которых

является пребывание в ОАИТ, использование венозных катетеров, антибиотиков широкого спектра действия, др. [Стречунский, 2006].

У хирургических больных к развитию грибковой инфекции предрасполагают: осложненное течение послеоперационного периода, проведение инвазивных манипуляций, длительная искусственная вентиляция легких [Шлапак и др., 2004]. В этой ситуации присутствует комплекс факторов, которые снижают барьерную функцию слизистых оболочек: стресс, нарушение гемодинамики, гипоксия, длительная невозможность энтерального питания, др. в сочетании с массивной комбинированной антибиотикотерапией, которая необходима больным с высоким риском и по жизненным показаниям [Переяслов, 2005]. Инвазивный кандидоз при панкреонекрозе может стать причиной необратимости патологического процесса [Otzuci et al., 2006].

Материалы и методы

Исследования проведены у 56 больных тяжелым острым панкреатитом (ОП), которые находились на лечении в ОАИТ Винницкой областной клинической больницы им. Н.И.Пирогова с 2005 по 2007 гг. Тяжесть панкреатита определяли