

# Вплив блокаторів НМДА-рецепторів на динаміку внутрішньоочного тиску у кролів

І.Л. Черешнюк, О.І. Альчук, Л.І. Маринич, Р.А. Кравець, А.О. Іваниця, О.А. Ходаківський

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова; e-mail: vin19@yandex.ru

*У дослідях на кролях з моделлю гострої тимчасової офтальмогіпертензії, яку створювали внутрішньоошунковим введенням води (100 мл/кг) встановлено, що внутрішньовенне застосування або інстиляції в око блокатора НМДА-рецепторів 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемом) на відміну від амантадину сульфату сприяє вірогідному зниженню внутрішньоочного тиску (ВОТ). Подібна офтальмогіпотензивна дія спостерігається і у тварин з незмінним офтальмотонусом. Зважаючи на нейроретинопротекторні та офтальмогіпотензивні властивості адемолу препарат є перспективним у терапії ішемічних захворювань сітківки та зорового нерва, особливо в умовах підвищеного ВОТ.*

*Ключові слова: адемом; амантадину сульфат; НМДА-рецептори; внутрішньоочний тиск; нейроретинопротекція.*

## ВСТУП

Всебічний ґрунтовний аналіз літературних джерел свідчить, що глаукома (особливо її гострий напад) або офтальмогіпертензивні стани з високим внутрішньоочним тиском (ВОТ), які розвиваються внаслідок травм та оперативних втручань на оці, супроводжуються ішемічним ураженням сітківки та зорового нерва [1 – 3]. При підвищенні офтальмотонусу, насамперед до високих його значень, порушується або зникає ауторегуляція кровообігу та погіршується кровотік в інтраокулярних судинах, що забезпечують трофіку сітківки та зорового нерва, порушується аксональний транспорт внаслідок механічного здавлення тощо [4, 5]. Все це призводить до надмірної активації НМДА-рецепторів сітківки та запуску глутамат-кальцієвого патобіохімічного каскаду – основних механізмів апоптотичної загибелі ретинальних гангліозних клітин [1]. Фіналом цих подій, є розвиток деструктивно-дегенеративних змін у сітківці та зоровому нерві, що спричиняє втрату зору [1, 6]. Таким чином,

© І.Л. Черешнюк, О.І. Альчук, Л.І. Маринич, Р.А. Кравець, А.О. Іваниця, О.А. Ходаківський

глутаматна ексайтотоксичність та ВОТ, являють собою потенційні мішені щодо можливих розробок патогенетичної терапії ішемічних уражень зорового аналізатора, зокрема і тих, що асоційовані з високим офтальмотонусом [7 – 9]. Бажаним фармакологічним ефектом для препарату подібної спрямованості, є не тільки можливість модулювати надмірну активність рецепторканального комплексу НМДА-рецепторів, а й безпосередньо знижувати підвищений ВОТ. Нині серед блокаторів НМДА-рецепторів відомі препарати, для яких експериментально доведено наявність нейроретинопротекторної активності в умовах ішемії ока на тлі підвищеного ВОТ. Мова йде перш за все про похідні адамантану: мемантин, амантадину гідрохлорид або сульфат [10, 11]. Однак дані стосовно їхнього впливу на ВОТ є обмеженими та суперечливими. Таким чином, в ургентній офтальмології (гострий напад глаукоми, гостра офтальмогіпертензія) препаратами вибору є  $\beta$ -адреноблокатори для зниження ВОТ, які доцільно комбінувати з нейропротекторною терапією [12]. Для оптимізації фармакотерапії синдрому ВОТ

нашу увагу привернуло одне із похідних адамантану – 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид під умовною назвою адемола, якому притаманний нейропротекторний ефект, котрий реалізується за рахунок його модульовального впливу на активність НМДА-рецепторів [13]. Дані попередніх досліджень ефективності адемола на різних моделях ішемічного ураження зорового аналізатора у тварин також переконливо доводять наявність у нього нейропротекторної активності [14 – 17].

Молекула 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемола) структурно містить адамантанове ядро подібно до амантадину, а з іншого боку має структурну подібність до кардіо-неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів пропранололу та тимололу [18, 19]. У цьому складно пересвідчитися, адже молекула адемола містить пропанаміновий фармакофор, характерний для всіх  $\beta$ -адреноблокаторів із феноксипропаноламіною будовою [18].

Однак на відміну від відомих  $\beta$ -блокаторів – тимололу, пропранололу, та селективного  $\beta_3$ -адреноблокатора SR 59230A молекула адемола містить замість фенокси-групи адамантилетилокси-групу, тому згідно з уявленнями сучасної медичної хімії та хемоінформатики фактор насиченості ( $F_{sp}^3$ ) такої молекули є максимальним та дорівнює 1,0, що створює передумови для її високої ліпофільності. Крім того, адемола на відміну від багатьох  $\beta$ -блокаторів є вторинним аліфатичним аміном, а як відомо це зумовлює здатність таких молекул легко проникати крізь гематоенцефалічний та гематоофтальмічний бар'єри.

Аналізуючи наведені факти, а також зважаючи на притаманні адемола ліпофільні властивості (обчислення молекулярних дескрипторів були зроблені за допомогою програмного комплексу SIB, розрахункової платформи Vital-IT та Molinspiration Cheminformatics [20, 21], а референтними структурами для розрахунків було обрано

кардіо-неселективні  $\beta$ -адреноблокатори – тимолол, пропранолол та високоліпофільний  $\beta_3$ -адреноблокатор – SR 59230A, який здатен блокувати гіпертермію, викликану НМДА у щурів [22]) та його молекулярну масу, яка не перевищує 500 а.о.м., а значить і можливість проникнення через гематоенцефалічний та гематоофтальмологічний бар'єри, ми припустили, що цей препарат є перспективним для вивчення його захисної дії на сітківку та зоровий нерв при їх ішемічному ураженні, асоційованому із підвищеним ВОТ. Теоретично, завдяки неселективній блокаді  $\beta$ -адренорецепторів, адемола, окрім прямої нейропротекторної дії, може знижувати ВОТ, що є його потенційною перевагою. Однак ця теза потребує експериментального підтвердження. Для порівняння було обрано нейропротектор амантадину сульфат, пропранолол і тимолол. Двом останнім притаманний офтальмогіпотензивний ефект, який пов'язаний із їх блокувальною дією на  $\beta$ -адренорецептори [23].

Мета нашої роботи - порівняльна характеристика впливу блокаторів НМДА-рецепторів: адемола та амантадину сульфату на ВОТ за умов експериментальної офтальмогіпертензії у кролів.

## МЕТОДИКА

Досліджували промисловий зразок ампульного розчину адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемола, «Дарниця», Україна) для внутрішньовенних ін'єкцій (1,0%-й розчин) та очних інстиляцій (0,5%-й та 1,0%-й розчини). На різних етапах як препарати порівняння використовували розчини магнію сульфату, амантадину сульфату для внутрішньовенних інфузій (ПК-Мерц, «Merz Pharmaceuticals», Швейцарія), очні краплі тимололу малеату (арутимол, «Bausche & Lomb», Німеччина) та таблетовану форму пропранололу (анаприлін, Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна).

Експерименти проведено на кролях-

самцях породи шиншила віком 10 міс і масою 3,0-3,3 кг. Усі тварини знаходились у віварії Вінницького національного медичного університету (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 дотримувалися методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України і вимог біоетики згідно з Національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [24].

При дослідженні впливу адемолу на нормальний офтальмотонус його інстилювали у різних концентраціях (0,5%-й та 1,0%-й розчин) у кон'юнктивальний мішок правого ока тварин, які були розподілені на дві дослідні групи відповідно до концентрації крапель. Контролем слугували ліві очі тварин, в які закрапували еквівалентну кількість 0,9%-го розчину NaCl. При оцінці впливу адемолу на ВОТ в умовах гострої тимчасової офтальмогіпертензії препарат вводили повільно внутрішньовенно впродовж 10 хв у попередньо катетеризовану (катетер, ERG 22 G, Польща) крайову вену вуха дозами 2 та 5 мг/кг, які забезпечують максимальну реалізацію його захисних ефектів на ішемізований головний мозок [13]. Розчин амантадину сульфату (5 мг/кг) застосовували за вищеприписаною схемою. Пропранолол (40 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. Очні краплі тимололу малеату та адемолу інстилювали у кон'юнктивальний мішок обох очей. Адемол (внутрішньовенно або інстиляції в око), амантадину сульфат або тимололу малеат застосовували за 60 хв, а суспензію пропранололу за 4 год до моделювання гострої

тимчасової офтальмогіпертензії, яку моделювали введенням через орогастральний зонд дистильованої води (100 мл/кг). Обрана модель є загально визнаною для скринінгу офтальмогіпотензивної дії фармакологічних засобів [25]. Тваринам контрольної патології (модель гострої тимчасової офтальмогіпертензії) не проводили жодної фармакологічної корекції.

ВОТ вимірювали тонометром ICARE (Фінляндія). Для виключення патології офтальмотонусу та стандартизації досліджень кролів рандомізували за асиметрією ВОТ лівого і правого ока. Дослідні групи формували із тварин у яких різниця ВОТ між обома очима становила не більше ніж 2 мм рт. ст. Також з урахуванням впливу циркадних ритмів на коливання ВОТ експерименти проводили завжди в однаковий світловий проміжок доби. У першій серії дослідів, після реєстрації початкових показників ВОТ та одноразової інстиляції адемолу, його вплив на офтальмотонус досліджували через 60, 120, 240 та 360 хв. На моделі гострої тимчасової офтальмогіпертензії оцінку ефективності досліджуваних препаратів проводили в динаміці через 30, 60 та 90 хв після інтрагастрального введення води. Вихідні значення ВОТ у кожній групі вимірювали за 1 год до внутрішньошлункового введення води.

Кількісні результати обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стьюдента у випадках нормального розподілу варіаційного ряду, непараметричний критерій W Уайта – за його відсутності, парний критерій  $\tilde{T}$  Вілкоксона – для визначення змін у динаміці всередині групи. Відмінності вважали статистично значущими при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати першої серії дослідів, присвяченій впливу адемолу на нормальний

офтальмотонус кролів при його очній інстиляції в двох концентраціях наведено в табл. 1. Нами встановлено, що на початку експерименту, до закапування препарату, середні значення ВОТ лівого – контрольного та правого – дослідного ока кролів обох груп, достовірно не відрізнялися. Через годину після того, як у праве око кролів інстилювали 1,0%-й або 0,5%-й розчин адемолу середні значення ВОТ були меншими ( $P < 0,05$ ) порівняно з вимірами тиску в лівому оці кожної тварини в яке закапували 0,9%-й розчин NaCl. Достовірно менший ВОТ на тлі крапель адемолу в обох концентраціях реєструвався також і через 120 та 240 хв після інстиляцій, а також у кінці експерименту, який тривав 6 год. Приріст ВОТ упродовж усього досліджу на тлі фізіологічного розчину NaCl пов'язаний із циркадними фазами підвищенням очного тиску в кролів, що також відмічено й іншими дослідниками [26, 27]. Відповідно, синхронне підвищення ВОТ було і в контрлатеральних очах у які інстилювали адемомол. Аналіз коливання ВОТ на тлі дії адемолу вказує на той факт, що препарат не тільки нівелював циркадне підвищення офтальмотонусу, а й знижував фізіологічні значення ВОТ.

Після закапування 0,5%-го або 1,0%-го розчину адемолу різниця між середніми значеннями ВОТ лівого і правого ока кролів упродовж усього терміну спостереження становила 18% (60 хв), 17% (120 хв), 19% (240 хв) і 24% (360 хв) та 16% (60 хв), 19% (120 хв), 21 (240 хв) і 22% (360 хв), ( $P < 0,05$ ). При

цьому, достовірної різниці між показниками ВОТ правих очей тварин, котрим інстилювали 0,5%-й або 1,0%-й розчин адемолу не спостерігалось. Це засвідчує однаковий офтальмогіпотензивний ефект препарату в обох досліджуваних концентраціях. Таким чином, однократна інстиляція розчину 0,5%-го та 1,0%-го адемолу кролям з нормальним офтальмотонусом призводить до вірогідного зниження ВОТ, і ця дія триває, принаймні, не менше як 6 год.

Результати оцінки порівняльного впливу адемолу при різних способах введення (очні краплі або внутрішньовенна інфузія) та референс-препаратів на підвищений ВОТ наведено у табл. 2. У групі контролю в динаміці моделювання гострої тимчасової офтальмогіпертензії, починаючи з 30-ї хвилини експерименту відмічено вірогідне підвищення ВОТ відносно вихідних значень у середньому в 2,34 раза. Впродовж наступних 30 хв досліджуваний показник дещо знизився (перевищував вихідні значення ВОТ у середньому в 2,08 раза), що також є достовірно вищим відносно початкового рівня. Станом на 90-ту хвилину спостереження відбулася деескалація ВОТ до  $9,6 \pm 0,3$  мм рт. ст., що є в середньому на 29,7% більше, ніж на початку експерименту ( $P < 0,05$ ). Отже, пікове підвищення ВОТ упродовж першої години на тлі водного навантаження з наступним різким зниженням свідчить про розвиток гострої тимчасової офтальмогіпертензії та вказує на адекватність обраної моделі.

Таблиця 1. Динаміка внутрішньоочного тиску (мм рт.ст.) у кролів на тлі місцевої інстиляції в око розчинів адемолу різної концентрації ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Око	Препарат	До інстиляції	Термін після інстиляції, хв			
			60	120	240	360
Ліве	0,9 %-й розчин NaCl	$7,1 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,3$	$7,2 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,4$	$8,0 \pm 0,6$
Праве	Адемомол (0,5 %-й розчин)	$6,8 \pm 0,6$	$5,5 \pm 0,3^*$	$6,0 \pm 0,3^*$	$6,1 \pm 0,4^*$	$6,1 \pm 0,4^*$
Ліве	0,9 %-й розчин NaCl	$6,3 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,3$
Праве	Адемомол (1,0 %-й розчин)	$6,2 \pm 0,2$	$6,0 \pm 0,3^*$	$6,1 \pm 0,4^*$	$6,1 \pm 0,6^*$	$6,2 \pm 0,3^*$

\*  $P < 0,05$  відносно відповідного значення лівого ока у певний часовий інтервал.

Оцінюючи дію адемолу при різних шляхах введення, слід відмітити його стабільно тривалу, вірогідну офтальмогіпотензивну дію як при місцевій інстиляції в око, так і за умови внутрішньовенного застосування. У перші 30 хв – термін, коли в групі контрольної патології реєструвався максимальний приріст ВОТ відносно початкового рівня, дія адемолу сприяла його достовірному зниженню. Так, при внутрішньовенному застосуванні дозою 5 мг/кг, середнє значення досліджуваного показника становило  $14,6 \pm 0,4$  щодо  $17,3 \pm 0,5$  мм рт. ст. у контролі, що є меншим у середньому на 16 % ( $P < 0,05$ ). При закапуванні адемолу ВОТ сягав  $14,9 \pm 0,5$  мм рт. ст., що за величиною офтальмогіпотензивного ефекту збігається з його парентеральним введенням у цій самій дозі. Надалі (60 та 90 хв) адемолом також продемонстрував спроможність дос-

товірно відносно контрольної патології зменшувати підвищений рівень ВОТ. На тлі його внутрішньовенного введення у меншій дозі (2 мг/кг, внутрішньовенно) офтальмогіпотензивний ефект був також, однак проявився відносно контролю тільки на 30-ту та 60-ту хвилину досліду. Таким чином, оцінюючи вплив адемолу на офтальмотонус при цій модельній патології у всі часові проміжки (окрім 90 хв у дозі 2 мг/кг, внутрішньовенно), можна стверджувати, що за динамікою ВОТ його гіпотензивна дія достовірно не відрізнялась від такої у пропранололу та тимололу малеату. Слід відзначити, що розчин амантадину сульфату на моделі офтальмогіпертензії проявив лише тенденцію до зниження ВОТ, значення якого у всі терміни спостереження не відрізнялося від таких в групі контрольної патології.

**Таблиця 2. Вплив адемолу та препаратів порівняння на динаміку внутрішньоочного тиску (мм рт.ст.) у кролів в умовах гострої тимчасової офтальмогіпертензії ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

Схема досліду	Інтервал між введенням препаратів та водним навантаженням, хв	До введення препарату	До навантаження водою	Після навантаження водою, хв		
				30	60	90
Контроль	–	–	$7,4 \pm 0,3$	$17,3 \pm 0,5$	$15,4 \pm 0,4$	$9,6 \pm 0,4$
Пропранолол (40,0 мг/кг, внутрішньошлунково)	240	$7,6 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,3$	$15,2 \pm 0,3$ ***	$13,2 \pm 0,4$ ***	$7,5 \pm 0,3$ ***
Амантадину сульфат (5 мг/кг, внутрішньовенно)	60	$7,4 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,2$	$16,9 \pm 0,5$	$14,9 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,5$
Адемолом (2 мг/кг, внутрішньовенно)	60	$7,5 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,3$	$15,8 \pm 0,4$ *	$14,1 \pm 0,3$ *	$8,8 \pm 0,4$
Адемолом (5 мг/кг, внутрішньовенно)	60	$7,2 \pm 0,3$	$6,0 \pm 0,2$	$14,6 \pm 0,4$ ***	$12,8 \pm 0,3$ ***	$7,5 \pm 0,3$ ***
Адемолом 0,5 %-й розчин (інстиляція в око)	60	$7,6 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3$	$14,9 \pm 0,5$ ***	$13,1 \pm 0,4$ ***	$7,3 \pm 0,3$ ***
Тимололу малеат (очні краплі, 0,5 %)	60	$7,3 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,2$	$15,3 \pm 0,3$ ***	$13,4 \pm 0,4$ ***	$7,7 \pm 0,3$ ***

\*  $P < 0,05$  відносно відповідного значення в групі контрольної патології у певний часовий інтервал;

\*\*  $P < 0,05$  у відповідні строки відносно показників у групі амантадину сульфату.

Тобто всі досліджувані препарати, окрім амантадину сульфату, достовірно протидіяли наростанню ВОТ після їх введення до моделювання офтальмогіпертензії, а також в умовах примусового водного навантаження.

Наявність побічної дії лікарських засобів, зокрема негативного впливу на ВОТ, обмежує їх застосування в офтальмології, особливо при глаукомі та станах, що супроводжуються розладами офтальмотонусу. Подібне явище описане при дії амантадину. У наукових публікаціях добре висвітлено його нейрота ретинопротекторні властивості [10, 28], однак наявність М-холіноблокувальних ефектів, обмежила перспективу його використання у хворих з підвищеним офтальмотонусом, що і знайшло своє віддзеркалення в інструкції до застосування. При вивченні впливу адемола за різних способів введення (очні краплі та внутрішньовенна інфузія) нами встановлено наявність у нього офтальмогіпотензивного ефекту, що проявилось вірогідним зниженням ВОТ як у кролів із нормальним (не підвищеним) тиском, так і на моделі гострої тимчасової офтальмогіпертензії. За своєю активністю дія адемола збігається з пропранололом за його внутрішньошлункового введення та тимололу малеату при інстиляції у вигляді очних крапель. На нашу думку, поєднання офтальмогіпотензивного ефекту адемола, який сягає достовірних значень вже через годину після застосування, з описаними раніше ретинопротекторними властивостями [14 – 17] вигідно відрізняють цей лікарський засіб поміж інших препаратів із аналогічною спрямованістю. Зазначені якості є особливо цінними в ургентній офтальмологічній практиці, де від швидкості та якості стабілізації підвищеного ВОТ і захисту сітківки від постреперфузійних уражень залежить подальше якісне функціонування зорового аналізатора.

Відомо, що блокада  $\beta$ -адренорецепторів призводить до зниження ВОТ за рахунок зменшення продукції внутрішньоочної

рідини. Наявність офтальмогіпотензивного ефекту адемола ми пов'язуємо саме з  $\beta$ -адреноблокувальними властивостями. Підґрунтя цього твердження доповнюється також тим фактом, що адемол має певні структурні тотожності з пропранололом. Згідно з представленими власними результатами, які не суперечать літературним, останній знижує підвищений ВОТ. Причому ця дія реалізується не тільки за рахунок блокади  $\beta$ -адренорецепторів, а й внаслідок активуючого впливу  $\beta$ -адреноблокаторів на функціонування 5-гідрокситриптамінових рецепторів (5-ГТ) венул ока [29]. Цей механізм лежить в основі покращення відтоку рідини та венозної крові, що сприяє зниженню ВОТ. Враховуючи вищенаведені факти, доцільно зробити припущення, що офтальмогіпотензивна дія адемола також може бути пов'язана із його впливом на 5-ГТ рецептори венул ока, що потребує подальших досліджень.

## ВИСНОВКИ

1. Досліджуваному блокатору НМДА-рецепторів 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (адемола) при його інстиляції в око або внутрішньовенному введенні на відміну від амантадину сульфату притаманна спроможність знижувати як нормальний, так і підвищений ВОТ.

2. Адемол являє собою перспективний нейроретинопротекторний засіб, який можливо використовувати в умовах підвищеного внутрішньоочного тиску.

**И.Л. Черешнюк, А.И. Альчук, Л.И. Маринич,  
Р.А. Кравец, А.А. Иваница, А.А. Ходаковский**

## **ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ НМДА-РЕЦЕПТОРОВ НА ДИНАМИКУ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРОЛИКОВ**

В опытах на кролях с моделью острой временной офтальмогипертензии, которую создавали путем внутрижелудочного введения воды (100 мл/кг) установлено, что внутривенное применение или инстиляции в глаз блокатора НМДА-рецепторов 1-адамантилетилокси-3-

морфолино-2-пропанола гидрохлорида (Адемола) в отличие от амантадина сульфата способствует достоверному снижению внутриглазного давления (ВГД). Подобное офтальмогипотензивное действие имеет место и у животных с неизменным офталмотонусом. Учитывая нейроретинопротекторные и офтальмогипотензивные свойства Адемола данный препарат является перспективным в терапии ишемических заболеваний сетчатки и зрительного нерва, особенно в условиях повышенного ВГД.

Ключевые слова: адемола; амантадина сульфат; НМДА-рецепторы; внутриглазное давление; нейроретинопротекция.

**I.L. Cheresnyuk, O.I. Alchuk, L.I. Marynych, R.A. Kravets, A.O. Ivanitsa, O.A. Khodakovskiy**

### **EFFECT OF NMDA-RECEPTOR BLOCKERS ON THE DYNAMICS OF INTRAOCULAR PRESSURE IN RABBITS**

Experiments on rabbits with a model of acute temporary ocular hypertension created by intragastric administration of water (100 ml/kg) have been performed. It was found that intravenous administration or instillation into the eye of blocker of NMDA-receptor 1-adamantylethoxy-3-morpholino-2-propanol hydrochloride (Ademol) unlike amantadine sulfate results in a significant decrease in intraocular pressure (IOP). It was also discovered that such ocular hypotensive effect takes place in animals with unchanged ophthalmotonus. Taking into account neuroretinoprotective and hypotensive ocular hypotensive properties of Ademol this drug appears to be perspective in the treatment of ischemic disorders of the retina and optic nerve, especially under the conditions of increased IOP. Key words: ademol; amantadine sulfate; NMDA-receptors; intraocular pressure; neuroretinoprotection.

*Vinnitsya National Medical University n.a. M.I. Pyrogov.*

### **REFERENCES**

- Osborne NN. Pathogenesis of ganglion «cell death» in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. *Prog Brain Res.* 2008;173:339-52.
- Chi W, Li F, Chen H, Wang Y, Zhu Y et al. Caspase-8 promotes NLRP1/NLRP3 inflammasome activation and IL-1 $\beta$  production in acute glaucoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jul 29;111(30):11181-6.
- Ha Y, Liu H, Xu Z, Yokota H, Narayanan SP et al. Endoplasmic reticulum stress-regulated CXCR3 pathway mediates inflammation and neuronal injury in acute glaucoma. *Cell Death Dis.* 2015 Oct 8;6:e1900.
- Zavgorodnyaya NG, Pasechnikova NV. Primary glaucoma. A new look at an old problem. *Zaporozh'e: Orbita-YuG,* 2010. [Ukrainian].
- Kasimova MS. The comparative analysis of a an anterior ischemic optical neuropathy and glaucoma optical neuropathy. *Glaucoma.* 2010;9(3):50-54. [Russian].
- Osborne NN, DeSantis L, Bae JH, Ugarte M, Wood JP, Nash MS et al. Topically applied betaxolol attenuates NMDA-induced toxicity to ganglion cells and the effects of ischaemia to the retina. *Exp Eye Res.* 1999 Sep;69(3):331-42.
- Ebneter A, Chidlow G, Wood JP, Casson RJ. Protection of retinal ganglion cells and the optic nerve during short-term hyperglycemia in experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2011 Oct;129(10):1337-44.
- Nilforushan N. Neuroprotection in glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2012 Jan;7(1):91-3.
- Ullian EM, Barkis WB, Chen S, Diamond JS, Barres BA. Invulnerability of retinal ganglion cells to NMDA excitotoxicity. *Mol Cell Neurosci.* 2004 Aug;26(4):544-57.
- Harada T, Harada C, Nakamura K, Quah HA, Okumura A, Namekata K et al. The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma. *J Clin Invest.* 2007 Jul;117(7):1763-70.
- Gabelt BT, Rasmussen CA, Tektas OY, Kim CB, Peterson JC, Nork TM et al. Structure/function studies and the effects of memantine in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Apr 30;53(4):2368-76.
- Shih GC, Calkins DJ. Secondary neuroprotective effects of hypotensive drugs and potential mechanisms of action. *Expert Rev Ophthalmol.* 2012 Apr;7(2):161-175.
- Khodakovskiy OA. Pathogenetic background of new adamantane derivatives use reasonability in brain and myocardial acute ischemia experimental therapy (experimental investigation) [dissertation]. Odessa: Odessa National Med Univ Minist Health Care Ukr; 2014. [Ukrainian].
- Cheresnyuk IL. Efficiency ademol in reperfusion period of total ischemia eye through treatment principles of modern neuroretinoprotective therapy. Reports of Vinnitsya National Medical University. 2015;19(1):14-20. [Ukrainian].
- Cheresnyuk IL, Khodakovskiy OA, Zagoriy GV. Ademol neuroretinoprotective properties characteristics using retina and optic nerve morphological changes under conditions of experimental eye ischemia-reperfusion on the background of alloxane-induced diabetes. *Integrative anthropology.* 2015;26(2):51-55. [Ukrainian].
- Cheresnyuk IL, Povkh VL, Zagoriy GV, Khodakovskiy O.A., Ostra OA. Usage of neuromarker (s100 protein) and flow cytometry for comparative assessment of nmda-receptor antagonists' effect on neuroproliferative processes in retina and optic nerve in case of modelled ophthalmic ischemia-reperfusion. *World of medicine and biology.* 2016;56(2):159-164. [Ukrainian].
- Cheresnyuk IL, Povkh VL, Zagoriy GV, Khodakovskiy A.A. Cerebrovascular effects nmda-blockers receptors and mexidol against the backdrop of alloxan diabetes, as well as their impact on the course of metabolic processes in the retina of the mongolian gerbil in the acute reperfusion period. *Postgraduate doctor.* 2016;74(1-2):295-303. [Russian].
- Kovtunen VO. Medicines with action on the peripheral nervous system. Kiev, 2005. [Ukrainian].
- Skvortsova MI, Stankevich IV, Palyulin VA, Zefirov NS.

- Molecular similarity concept and its use for prediction of the properties of chemical compounds. *Uspekhi khimii*. 2006;75(11):1074-93. [Russian].
20. Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score. Molinspiration Cheminformatics, 2012. Available from: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.
21. Mishra NK, Kumar M, Raghava GP. Support vector machine based prediction of glutathione S-transferase proteins. *Protein Pept. Lett*. 2007;14(6):575-80.
22. Nisoli E, Tonello C, Landi M, Carruba MO. Functional studies of the first selective  $\beta_3$ -adrenergic receptor antagonist SR 59230A in rat brown adipocytes. *Mol. Pharmacol*. 1996;49(1):7-14.
23. Kaiser HJ, Flammer J, Stümpfig D, Hendrickson P. Longterm visual field follow-up of glaucoma patients treated with beta-blockers. *Surv Ophthalmol*. 1994 May;38 Suppl:S156-9; discussion S160.
24. De Simone FI, Serratos J. Biotechnology, animal health and animal welfare within the framework of European Union legislation. *Rev Sci Tech*. 2005 Apr;24(1):89-99.
25. van Bijsterveld OP, van Loenen AC, ten Ham M. The effect of hypotensive drugs on the intraocular pressure after waterloading in rabbits. *Doc Ophthalmol*. 1981 Dec;52(2):189-98.
26. Bar-Ilan A. Diurnal and seasonal variations in intraocular pressure in the rabbit. *Exp Eye Res*. 1984 Aug;39(2):175-81.
27. Bar-Ilan A, Beilin M. Diurnal variations in intraocular pressure in the albino rabbit: relationship to morning intraocular pressure. *Ophthalmic Res*. 1997;29(2):110-6.
28. Gabelt BT, Rasmussen CA, Tektas OY, Kim CB, Peterson JC, Nork TM et al. Structure/function studies and the effects of memantine in monkeys with experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Apr 30;53(4):2368-76.
29. Osborne NN, Wood JP, Melena J, Chao HM, Nash MS, Bron AJ et al. 5-Hydroxytryptamine1A agonists: potential use in glaucoma. Evidence from animal studies. *Eye (Lond)*. 2000 Jun;14:454-63.

*Матеріал надійшов до редакції 10.03.2016*