

---

© Черешнюк І.Л.

УДК: 615.217:617.7-005.4

*Черешнюк І.Л.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, Україна, 21018)

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМОЛУ У ПОСТРЕПЕРФУЗІЙНИЙ ПЕРІОД ТОТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ ОКА КРИЗЬ ПРИЗМУ ЗАСАД СУЧАСНОЇ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

---

**Резюме.** У роботі наведено узагальнення останніх даних стосовно патобіохімічних особливостей пошкодження нейронів сітківки ока та зорового нерва в умовах їх ішемічно-гіпоксичного ураження різного ґенезу, а також сучасні можливості фармакологічного впливу на ключові рецепторні мішені на прикладі адемола - вітчизняного нейропротекторного засобу із модулюючим впливом на функціонування NMDA-рецепторно-іонофорного комплексу з одночасною неселективною блока-

дою  $\beta$ -адренорецепторів. В умовах модельної 60 хв. тотальної ішемії-реперфузії ока встановлено спроможність адемола дозою 2 мг/кг внутрішньоочеревинно зменшувати рівень активності маркера пошкодження мембранної цілісності нейронів сітківки - нейрон-специфічної енолази, що вказує на наявність у досліджуваного препарату нейроретинопротекторних властивостей.

**Ключові слова:** адемола, нейроретинопротекція, сітківка, зоровий нерв, ішемія-реперфузія ока, глаукома.

## Вступ

Ґрунтовний аналіз доступної нам літератури вказує на те, що чимало захворювань ока, зокрема таких як артеріальні або венозні оклюзії судин сітківки, глаукома (особливо гострий напад глаукоми), діабетична ретинопатія, і ретинопатії недоношених, ішемічні оптичні нейропатії та ін., асоціюються з ішемічно-реперфузійним ушкодженням сітківки та зорового нерва [Риков, Васюта, 2011]. Очевидно, що офтальмогіпертензивні стани з високим внутрішньоочним тиском, які розвиваються внаслідок травм або як ускладнення під час або після оперативних втручань, також можуть супроводжуватись ІР ушкодженням.

Наведені нозологічні одиниці є найбільш драматичними, оскільки їх фіналом є часткова або повна втрата зору. А враховуючи те, що розповсюдженість цих захворювань є дуже високою у багатьох країнах і, зокрема, в Україні, а достатньо ефективні фармакологічні засоби для корекції цих станів і досі відсутні - актуальність цієї проблеми лише зростає.

Теоретично на сьогоднішній день існує достатньо потенційних можливостей фармакологічного впливу на основні ланки ішемічного каскаду в нейронах сітківки. Однак, на жаль, переважна більшість рекомендованих лікарських препаратів виявляється ефективною лише *in vitro* та в умовах експерименту.

Останніми роками поява на вітчизняному фармацевтичному ринку великої кількості нових метаболітотропних лікарських засобів із цитопротекторним впливом на нейрони (цитиколін, кортексин, корвітин, тіотриазолін, мексидол та ін. похідні янтарної кислоти) не знайшла очікуваного віддзеркалення у зменшенні показників захворюваності та інвалідизації хворих з нейроретинопатією, доводячи тим самим, що питання створення еталонного ретинопротектора ще далеко від свого остаточного вирішення [Маньковський, Литвинчук, Мищенко, 2014].

Зміни метаболізму нейронів в умовах гострої редукції кровообігу в головному мозку та сітківці ока схожі і відбуваються стадійно, що дозволяє розробити інтегровані підходи до терапії цереброваскулярної патології та ретинопатій різного генезу [Osborne et al., 2004]. Зокрема, глутаматна нейротоксичність, яка опосередкована надмірною активацією NMDA-рецепторів, і є ключовою ланкою у початку деструктивно-дегенеративних явищ при ішемічних ураженнях мозку та сітківки ока - являє собою потенційну мішень щодо можливих розробок напрямків патогенетичної терапії цих станів.

Іншим рецепторним комплексом, який безпосередньо бере участь у функціонуванні нейронів сітківки, регуляції мікроциркуляції в судинних структурах ока та формуванні внутрішньоочного тиску, є адренергічна си-

стема, зокрема її  $\beta$ -адренорецепторна складова.

Нижче охарактеризовані фізіологічні, патофізіологічні та біохімічні компоненти функціонування NMDA та  $\beta$ -адренорецепторів в сітківці ока [Матвеева, 2012].

Основними збудливими нейромедіаторами сітківки людини є глутамат, аспартат та ацетилхолін. Збуджуючі амінокислоти функціонують головним чином у синапсах фоторецепторів та гангліозних клітинах. Ніжка колбочки і сфера палички містять синаптичні стрічки, що направляють везикули з глутаматом до дендритів горизонтальних та біполярних клітин.

Виділяють два основних класи рецепторів до глутамату: іоно- і метаботропні. Перші поділяють за їх чутливістю до агоністів  $\alpha$ -амінометил-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA), каїнатута N-метил-D-аспартату (NMDA). Іонотропні рецептори містять ділянку, яка розпізнає аспартат або глутамат, іонний канал, що представляє собою білкову пору, вистелену зсередини гідрофільними групами та модуляторну субодиницю.

AMPA та каїнатні рецептори беруть участь у швидкій передачі імпульсу і служать для відкриття каналів, які прониклі для іонів натрію, і в деяких випадках - для іонів кальцію. Основою специфічності цих рецепторів є комбінування їх субодиниць. Існує чотири окремі субодиниці AMPA-рецепторів глутамата (GluR L-4) і п'ять типів субодиниць каїнатних рецепторів (GluR 5-7 і KA 1-2). Встановлено, що нейрони сітківки, в тому числі горизонтальні та гангліозні клітини, експресують одночасно багато субодиниць.

Третій тип іонотропного глутаматного рецептора - рецептори родини NMDA. Вони характеризуються проникністю для іонів кальцію та потенціювання гліцином. Канали NMDA-рецепторів складаються із двох субодиниць NR1 і NR2. Альтернативний сплайсинг призводить до існування великого числа підтипів кожної з цих субодиниць. NR2A - субодиниця виявлена в більшості гангліозних нейронів і тільки в одній популяції амакринних клітин.

Метаботропні рецептори глутамату асоційовані з G-білками пресинаптичної терміналі. Їх функція пов'язана з інгібуванням вивільнення медіатора. У даний час метаботропні рецептори виділені і охарактеризовані як mGluR4, mGluR6, mGluR7 і L-AP4.

$\beta$ -рецептори широко представлені в організмі людини у т.ч. і в тканинах ока: судинній стінці, корнео-склеральній трабекулі, циліарному тілі, епітелії кришталика та сітківці. Активація  $\beta$ -рецепторів циліарного тіла (як  $\beta 1$ , так і  $\beta 2$ ) адреналіном (стимулятор  $\beta$ -рецепторів) характеризується збільшенням секреції циклічного аденозинмонофосфату і, як наслідок, підвищенням секреції внутрішньоочної рідини. Відповідно до цього, блокада

$\beta$ -адренорецепторів призводить до зниження внутрішньоочного тиску за рахунок зменшення її продукції. Іншим не менш важливим механізмом, що веде до зниження внутрішньоочного тиску під дією  $\beta$ -адреноблокаторів, є покращення відтоку рідини та венозної крові завдяки підвищенню венотонусу внаслідок стимуляції 5-гідрокситриптамінових рецепторів (5-ГТ) венул ока [Leggio, Drago, Salomone et al., 2013].

Основний механізм загибелі нейронів при реперфузії сітківки та глаукомі - це апоптоз. Даний механізм відрізняється від некрозу тим, що припускає включення клітинної програми самознищення і не зачіпає оточуючих тканин. Основними причинами апоптозу вважають зниження нейротрофічного захисту нейронів, надмірний вплив на них збуджуючих нейротрансмітерів, таких, як глутамат, стероїдна нейротоксичність [Петрик и др., 2014] та гіперактивація адренергічної системи. Надпорогове перезбудження NMDA-рецепторно-іонофорного комплексу призводить до шокового відкриття  $Ca^{2+}$ -каналів та лавиноподібного внутрішньонейронального зростання концентрації кальцію, який бере участь у механізмах регуляції клітинного сигналітету на геномному рівні (індукція апоптозу). Ці реакції включають у себе надмірне утворення вільних радикалів, індукцибельної NO-синтази, активацію тумор-супресорного білка p53, який бере участь у регуляції експресії проапоптотичних генів раннього реагування сімейства c-fos та антиапоптотичних генів сімейства Bax і Bcl-2. Порушення рівноваги в експресії наведених генів призводить до утворення мітохондріальної пори і вивільнення з мітохондрій цитохрому c. Останній активує ланцюг ферментативних реакцій за участю специфічних ферментів - каспаз, які лізують клітину.

Таким чином, аналізуючи основні ланки патобіохімічного каскаду в нейронах сітківки при їх ішемічно-гіпоксичному ураженні різного ґенезу, можна виділити два напрямки реалізації нейроретинопротективної програми - модуляція фармакологічними агентами (препаратами) розвитку глутаматної ексайтотоксичності за рахунок блокади NMDA-рецепторів та покращення гідродинаміки внутрішньоочної рідини завдяки впливу на активність  $\beta$ -адренорецепторів. З метою зменшення поліпрагмазії бажаним та доречним було б поєднання цих властивостей в одному препараті.

До подібного перспективного ретинопротектора теоретично можна віднести модулятор поліамінового сайту NMDA-рецепторів, 1-адамантилтилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид - адемом, якому притаманний широкий спектр фармакологічних властивостей. Зокрема, наявність нейро-, кардіо- термо- актопротекторної, антигіпоксичної, протиішемічної, анксиолітичної, ноотропної, аналгетичної та адаптогенної дії, а також притаманні йому антихолінергічні, гангліо- та  $\beta$ -адреноблоквальні ефекти [Зайцев та ін., 1999; Лозинський та ін., 2002; Короткий та ін., 2003; Лонська, 2009; Загорій, 2014; Ходаковський, Загорій, 2014; Ходаківський, 2010-2014; Хода-

ківський та ін., 2010-2014; Ходаковський, 2013-2014; Ходаковський и др., 2013-2014], дають підстави сподіватись на можливе виявлення у адемому захисної дії на сітківку ока в умовах її ішемічного ураження.

У дослідженнях, проведених Загорієм Г.В. та Ходаківським О.А. [2014], вперше, з використанням єдиного комплексного підходу у дослідях *in vivo* та *in vitro*, встановлено широкий спектр нейропротективної дії ампульного розчину адемому ("Дарниця", Україна) на різних рівнях (від молекулярних і морфологічних змін в нейронах до формування поведінкових і неврологічних функцій). Доведено, що захисна дія адемому не тільки зіставляється, а й подекуди переважає ефективність цитиколіну, пірацетаму, мексидолу, актовегіну, тіотриазоліну та корвітину, на що вказує його спроможність в умовно ефективній дозі 2 мг/кг внутрішньоочеревинно при гострому порушенні мозкового кровотоку (ГПМК) зменшувати летальність, відстрочувати загибель тварин, покращувати їх неврологічний статус та мнестичні функції [Загорій, 2014; Ходаковський, Загорій, 2014; Ходаківський, 2010-2014; Ходаківський та ін., 2010-2014; Ходаковський, 2013-2014; Ходаковський и др., 2013-2014].

Комплексний механізм церебропротекторної дії адемому пов'язано з модулюючим впливом на активність NMDA-рецепторів, стимуляцією кровопостачання головного мозку, усуненням енергодефіциту, метаболічного ацидозу, оксидантного ушкодження нейронів, коригувальним впливом на обмін монооксиду азоту, збереженням цитоархітекtonіки обох органів, у тому числі за рахунок зменшення апоптозу [Загорій, 2014; Загорій, Ходаковський, 2014; Ходаківський, 2010-2014; Ходаківський та ін., 2010-2014; Ходаковський, 2013-2014; Ходаковський и др., 2013-2014].

В умовах гострого порушення мозкового кровообігу та інфаркту міокарда адемом чинить модульальний вплив на експресію в серці та головному мозку генів раннього реагування c-fos та bcl-2, що гальмує експансію зони тотальної ішемії, "переключаючи" некротичний тип смерті нейронів та кардіомиоцитів на більш сприятливий апоптотичний, що дозволяє зберегти цитоархітекtonіку тканини. У постреперфузійному періоді гострої церебральної ішемії адемом вірогідно краще за цитиколін зменшує інтенсивність фрагментації ДНК (маркеру нейроапоптозу) в ядрах кортикальних нейронів, що свідчить про антиапоптотичні властивості досліджуваної сполуки [Ходаківський, Черешнюк, 2013; Ходаковський, Павлов, Бухтиярова, 2013].

Результати досліджень останніх років показали, що первинною та провідною ланкою, функціонування якої забезпечує реалізацію усього комплексу нейроретинопротекторних механізмів адемому, є його спроможність як модулятора поліамінового сайту NMDA-рецепторів перешкоджати глутаматній ексайтотоксичності без розвитку побічних ефектів, що притаманні повним блокаторам N-метил-D-аспаратного сайту [Загорій, 2014; Загорій, Ходаковський, 2014; Ходаківський, 2010-2014;

Ходаківський, та ін., 2010-2014; Ходаковский, 2013-2014; Ходаковский и др., 2013-2014].

Зважаючи на структурну подібність адемола до неселективного  $\beta$ -адреноблокатора пропранололу (анаприлін) та наявність у нього  $\beta$ -адреноблокуючих властивостей, можна припустити, що адемола, подібно до свого структурного аналога, має здатність знижувати підвищений внутрішньо очний тиск. Причому ця дія може реалізуватися не тільки за рахунок блокади  $\beta$ -адренорецепторів, а й внаслідок його активуючого впливу на функціонування 5-HT рецепторів. Останній рецепторний механізм (активація 5-HT-рецепторів) добре описаний у пропранололу.

Важливим у реалізації офтальмопротекторних властивостей адемола може стати його модулювальний вплив на функціонування системи монооксиду азоту (дія на експресію NO-синтаз та вміст стабільних метаболітів монооксиду азоту) що, зокрема, проявилось при дослідженні механізмів його дії при ГПМК та інфаркті міокарда [Khodakovskiy, Khodakovskiy, 2014]. Ця властивість наближає адемола за механізмом ангіопротекторної дії до  $\beta$ -адреноблокаторів нової генерації, таких, як небіволлол, і може суттєво послаблювати такі небажані ефекти як спазм артерій, що притаманні аналоговим неселективним блокаторам (метопролол).

**Мета** - провести первинний скринінг ретинопротекторних властивостей адемола в умовах модельної ішемії-реперфузії (IP) ока за активністю нейрон-специфічної енолази.

### Матеріали та методи

Оцінку ретинопротекторних властивостей 1,0 % розчину адемола ("Дарниця", Україна) проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою 160-180 г. Усі тварини знаходились у віварії ВНМУ ім. 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 ДФЦ МОЗ 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" [Ляпунов и др., 1999; Simone; Serratos, 2005]. Дослідження проводили в лабораторії кафедри фармакології по доклінічному вивченню фармакологічних речовин (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 023/13 від 05.03.2013 р.), у клініко-діагностичній лабораторії кафедри біохімії (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №002/10 від 11 січня 2010 р.) та Науково-дослідній лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №003/10 від 11 січня 2010 р.).

Дослідження ретинопротекторної активності адемола та його ймовірних механізмів захисної дії на сітківку проводили в умовах експериментальної гострої рети-

нальної ішемії. Ретробульбарні лігатури затягували до зникнення кровотоку в судинах сітківки і фіксували зажимами. Через 60 хв. після ішемії, лігатури обережно розпускали і знімали. Кровообіг в судинах сітківки швидко відновлювався самостійно.

Адемола вводили у лікувальному режимі внутрішньоочеревинно (в/о) дозою 2 мг/кг. Терапію розпочинали через 30 хв. після накладання ретробульбарної лігатури з наступним введенням через 12 год після реперфузії. Група контрольної патології (тварини з IP) отримувала 0,9% розчин NaCl із розрахунку 2 мл/кг в/о.

Псевдооперованих щурів піддавали всім втручанням (наркоз, офтальмоскопія, накладання лігатури за виключенням її затягування). Будь-які травматичні маніпуляції та евтаназію тварин шляхом декапітації виконували в умовах прополового наркозу (60 мг/кг в/о) [Ходаківський О. А., 2014] ("Fresenius Kabi", Австрія).

Оцінку наявності та величини нейроретинопротекторних властивостей адемола в досліджуваній дозі проводили через добу після IP за рівнем зростання активності нейрон-специфічної енолази (NSE), яка є маркером деструкції нейронів. Активність NSE у сироватці крові щурів вимірювали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів NSE ELISA KIT (DAI, США) на приладі фірми "Hirson" (Чехія) [Ходаковский и др., 2013].

Кількісні дані 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 К Вілкоксона - для визначення змін у динаміці всередині групи. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,01$ .

### Результати. Обговорення

Як показали результати наших досліджень, у групі контрольної патології через добу після ішемії-реперфузії ока, активність NSE була вірогідно вищою за аналогічний показник у псевдооперованих щурів в середньому у 8,88 рази ( $p < 0,01$ ), що вказує на значну деструкцію нейронів сітківки в умовах даного патологічного стану (табл. 1).

**Таблиця 1.** Вплив внутрішньоочеревинного терапевтичного введення адемола (2 мг/кг) на активність нейрон-специфічної енолази у крові щурів через 24 год. після модельної ішемії-реперфузії ока ( $M \pm m, n=7$ ).

Дослідні групи	Рівень активності NSE (нг/мл)
Псевдооперовані щури	0,357 $\pm$ 0,022
IP + 0,9% р-н NaCl (контрольна патологія)	3,169 $\pm$ 0,168*
IP + адемола	1,205 $\pm$ 0,036*#

**Примітки:** NSE - нейрон-специфічна енолаза; \* -  $p < 0,01$  відносно показника псевдооперованих щурів; # -  $p < 0,01$  відносно показника контрольної патології.

Подібна гіперактивація NSE опосередковано вказує на той факт, що ішемія ока з наступною реперфузією супроводжується розвитком некротичних процесів у нейрональних шарах сітківки. Це призводить до порушення мембранної цілісності нейроцитів і виходу енолази за межі клітин, звідки вона потрапляє в судинне русло. Отримані дані підтверджують той факт, що у формуванні ішемічного вогнища в умовах ішемії-реперфузії беруть участь гетерогенні механізми нейрональної смерті.

Ділянки сітківки, в яких після реперфузії ока кровопостачання підтримується на рівні мінімально достатньому для ініціації та подальшому підтриманні енергозалежних апоптотичних програм, останній буде переважувати над нейронекрозом. Поряд з цим, у тих зонах де реперфузія не відбулась взагалі або є недостатньою - переважає нейронекроз.

Аналогічний механізм формування ішемічного вогнища в постреканалізаційний період має місце у головному мозку в умовах ішемічного інсульту як модельного (наприклад, при ішемії-реперфузії в басейні внутрішньої сонної артерії тварин), так і у клінічній практиці на тлі реканалізації інфаркт-залежної церебральної судини [Шведський, Ходаківський, 2012].

Терапевтичне застосування адемола впродовж першої доби експерименту сприяло вірогідному ( $p < 0,01$ ) зниженню активності досліджуваного маркера в серед-

ньому у 2,63 рази відносно тварин контрольної патології.

Подібне зменшення активності NSE у шурів з ішемією-реперфузією ока на тлі лікувального введення адемола в постреканалізаційний період свідчить про послаблення деструкції в нейрональних шарах сітківки та наявності у досліджуваного препарату нейроретинопротекторних властивостей при даній патології.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналізуючи наведені дані огляду та власні результати скринінгових досліджень ефективності адемола в умовах модельної ІР, а також зважаючи на притаманні адемола ліпофільні властивості та його здатність вільно проникати через гематоенцефалічний та очевидно і через гематофтальмологічний бар'єр, ми дійшли до висновку, що даний препарат є перспективним для вивчення його ретинопротекторних ефектів при ішемічному ураженні сітківки.

*Подяка.* Автор висловлює глибоку вдячність за консультативну допомогу у підготовці статті генеральному директору фармацевтичної фірми "Дарниця" (завод розробник препарату "Адемола"), д. фарм. н. Загорію Глібу Володимировичу та д. мед. н., доц. кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Ходаківському Олексію Анатолійовичу.

## Список літератури

- Лонська О. П. Експериментальне дослідження актопротекторної активності нових похідних адамантанів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05. "Фармакологія" / О. П. Лонська; Одес. держ. мед. ун-т. - Одеса, 2008. - 26 с.
- Маньковский Б. Н. Профилактика и лечение диабетической ретинопатии: какие средства на сегодняшний день существуют в арсенале врачей / Б. Н. Маньковский, Л. М. Литвинчук, Т. Н. Мищенко // Здоров'я України. - 2014. - Червень. - С. 14-15.
- Матвеева Н. Ю. Нейрохимическая специализация нейронов сетчатки / Н. Ю. Матвеева // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2012. - № 2. - Р. 66-70.
- Модулирующее действие производного 3,2'-спиро-пирроло-2-оксидола на формирование стероидной нейротоксичности, кардиоцеребральной дисфункции и течение нейроапоптоза в условиях экспериментального ишемического инсульта / И. А. Петрик, О. В. Ходаковская, С. Ю. Шриголь [и др.] // Врач-апирант. - 2014. - № 6 (67). - С. 44-53.
- Надлежащая производственная практика лекарственных средств ; ред. Н. А. Ляпунов. - К. : МОРИОН, 1999. - С. 508-545.
- Пат. 106032 Україна, МПК (2014.01) C07C 13/615 (2006.01). Фармацевтична композиція 1-адамантилетокси-3-діетиламіно-2-пропанол гідрохлорид або його фармацевтично прийнятних солей для створення цереброваскулярної патології патології / Загорій Г. В., Ходаківський О. А. ; заявник та патентовласник Загорій Г. В. ; № 106032; заявл. 24.12.2013; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13. - 4 с.
- Пат. 23451, Україна, МКІ А61К31/074, 31/535. Засіб для лікування порушень пам'яті / Зайцев Л. М., Короткий Ю. В., Красавцев І. І., Лозинський М. О. (Україна), Хромова І. В. (RU), Середенін С. Б. (RU), Вороніна Т. А. (RU); заявник та патентовласник Інститут органічної хімії НАН України. - № 94063487; заявл. 16.06.1994; опубл. 29.12.1999, Бюл. № 8.
- Пат. 53558 А, Україна, МКІ 7 А61К9/08, А61К31/535. Засіб для лікування слабості пологової діяльності. (Адемола). Короткий Ю. В., Лозинський М. О., Ципкун А. Г., Загорій В. А.; заявник та патентовласник Інститут органічної хімії НАН України. - № 2002075956; заявл. 18.07.2002; опубл. 15.01. 2003, Бюл. № 1.
- Пат. 58841 А, Україна, МКІ 7 А61К31/075, 31/535. 1-Адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанол гідрохлориди, які виявляють ноотропну дію. Короткий Ю. В., Лозинський М. О., Степанюк Г. І., Волощук Н. І., Юшкова В. В., Сергєєв С. В., Драчук О. П.; заявник та патентовласник Інститут органічної хімії НАН України. - № 2002118876; заявл. 08.11.2002; опубл. 15.08.2003, Бюл. № 8.
- Риков С. О. Захворюваність на хвороби ока та його додаткового апарату, їх поширеність серед населення України / С. О. Риков, В. А. Васюта // Україна. Здоров'я нації. - 2011. - № 4. - С. 7-11.
- Ходаківський О. А. Вплив адемола на показники енергетичного обміну в головному мозку шурів із моделлю гострої церебральної ішемії / О. А. Ходаківський // Буковинський медичний вісник. - 2013. - Т. 17, № 2(66). - С. 140-143. (а)
- Ходаківський О. А. Вплив адемола на стан оксидантно-антиоксидантного балансу в головному мозку шурів із моделлю гострої церебральної ішемії / О. А. Ходаківський // Питання експериментальної та клінічної медицини. - 2013. - Вип. 17, т. 1. - С. 123-127. (б)
- Ходаківський О. А. Вплив курсової экс-

- периментальної терапії адемолом (сполукою ЮК-1) на динаміку показників кислотно-лужної рівноваги в ішемізованому головному мозку / О. А. Ходаківський // Вісник морфології. - 2010. - Т. 16, № 4. - С. 787-790. (а)
- Ходаківський О. А. Дослідження впливу похідного адамантану адемола на фрагментацію ДНК ядер нейронів лобних часток кори за ішемії-реперфузії головного мозку у щурів / О. А. Ходаківський, І. Л. Черешнюк // Український вісник психоневрології. - 2013. - Т. 21, вип. 1(74). - С. 26-28.
- Ходаківський О. А. Оцінка впливу експериментальної терапії адемолом на інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії / О. А. Ходаківський // Вісник морфології. - 2011. - Т. 17, № 1 - С. 62-65. (а)
- Ходаківський О. А. Оцінка впливу похідного адамантану (сполуки ЮК-1) на церебральну гемодинаміку в умовах наркозу та гострої церебральної ішемії / О. А. Ходаківський // Патологія. - 2010. - Т. 7, № 2. - С. 35-37. (б)
- Ходаківський О. А. Оцінка фармакотерапевтичної ефективності двох похідних адамантану (сполук ЮК-1 та ЮК-4) за динамікою показника летальності на моделі гострого порушення мозкового кровообігу у монгольських піщанок / О. А. Ходаківський, Г. І. Степанюк // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2011. - Т. 15, № 1. - С. 47-50.
- Ходаківський О. А. Патогенетичне обґрунтування доцільності використання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда (експериментальне дослідження) : автореф. дис. д. мед. н. : спец. 14.03.05 - фармакологія / О. А. Ходаківський. - Одеса., 2014. - 24 с.
- Ходаківський О. А. Перспективи використання нового похідного адамантану як церебропротектора при ішемії головного мозку : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 465-2012 / Ходаківський О. А. - К., 2012. - 4 с.
- Ходаківський О. А. Порівняльна оцінка впливу похідних адамантану сполук ЮК-1 та ЮК-4 на активність NMDA-рецепторів / О. А. Ходаківський // Клінічна фармація. - 2011. - Т. 15, № 4. - С. 60-63. (б)
- Ходаківський О. А. Характеристика протиішемічних та мнотропних властивостей адемола при модельному гострому порушенні мозкового кровообігу / О. А. Ходаківський // Фізіологічний журнал. - 2013, Т. 59, № 5. - С. 71-77. (в)
- Ходаковський А. А. Изучение апоптозодулирующих свойств адемола в условиях модельного нарушения мозгового кровообращения по его влиянию на экспрессию генов раннего реагирования / А. А. Ходаковський, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармація. - 2013. - № 11(154), Вып. 22. - С. 155-159.
- Ходаковський А. А. Нейроморфологическая оценка эффективности адемола в остром периоде модельного нарушения мозгового кровообращения / А. А. Ходаковський // Человек и его здоровье. - 2013. - № 1. - С. 32-37.
- Ходаковський А. А. Нейропротекторные свойства адемола в условиях модельного ишемического инсульта / А. А. Ходаковський, Г. В. Загорій // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2013. - Т. 11, спецвыпуск. - С. 144-145 (Фармакологическая нейропротекция : Всероссийская научн.-практ. конф. с международным участием, посвященная 90-летию Отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМНС. Санкт-Петербург, 18-21 сентября 2013 г. : тезисы докладов).
- Ходаковський А. А. Особенности формирования постреперфузионного повреждения нейронов - характеристика модели "ишемия-реперфузия". Новые направления и перспективы развития современной церебропротекторной терапии ишемического инсульта / А. А. Ходаковський, Л. И. Маринич, О. В. Багаури // Врач-аспирант. - 2013. - № 3(58). - С. 69-76.
- Ходаковський А. А. Церебропротекторные свойства 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола гидрохлорида (адемола) в восстановительном периоде экспериментального ишемического инсульта / А. А. Ходаковський // Медицинский вестник Юга России. - 2013. - № 1. - С. 80-85. (б)
- Шведський В. В. Экспериментальне порушення мозкового кровообігу на тлі алоксанового цукрового діабету: характеристика моделі / В. В. Шведський, О. А. Ходаківський // Буковинський медичний вісник. - 2012. - Т. 16, № 1(61). - С. 150-156.
- Optic nerve and neuroprotection strategies / N. N. Osborne, G. Chidlow, C. J. Layton [et al.] // Eye. - 2004. - Vol. 18, № 11. - P. 1075-84.
- Khodakovskiy O. A. Corrective influence of ademol on metabolism of nitrogen monoxide in the brain of the rats with modeling cerebral ischemia / O. A. Khodakovskiy, A. Y. Khodakovskiy // Буковинський медичний вісник. - 2014. - Т. 18, № 1(69). - С. 134-138.
- Regulation of intracellular pressure in mice: structural analysis of dopaminergic and serotonergic systems in response to cabergoline / G. M. Leggio, F. Drago, S. Salomone [et al.] // Biochem Pharmacol. - 2013. - Vol. 89. - P. 1347-1356.
- Simone F. Biotechnology, animal health and animal welf are within the framework of European Union legislation / F. Simone; J. Serratos // Rev. Sci. Tech. Oie. - 2005. - Vol. 24, № 1. - P. 89-99.

**Черешнюк И.Л.**

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЕМОЛА В ПОСТРЕПЕРФУЗИОННЫЙ ПЕРИОД ТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГЛАЗА СКВОЗЬ ПРИЗМУ ОСНОВ СОВРЕМЕННОЙ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

**Резюме.** В работе приведены обобщения последних данных о патобиохимических особенностях поражения нейронов сетчатки глаза и зрительного нерва в условиях их ишемико-гипоксического повреждения различного генеза, а также современные возможности фармакологического воздействия на ключевые рецепторные мишени на примере адемола - отечественного нейропротектора с модулирующим влиянием на функционирование NMDA-рецепторно-ионофорного комплекса с одновременной неселективной блокадой  $\beta$ -адренорецепторов. В условиях модельной 60 мин. тотальной ишемии-реперфузии глаза установлено способность адемола в дозе 2 мг/кг, внутривенно уменьшать уровень активности маркера повреждения мембранной целостности нейронов сетчатки - нейрон-специфической енолазы, что указывает на наличие у исследуемого препарата нейроретинопротекторных свойств.

**Ключевые слова:** адемола, нейроретинопротекция, сетчатка, зрительный нерв, ишемия-реперфузия глаза, глаукома.

**Chereshnyuk I. L.**

### EFFICIENCY ADEMOL IN REPERFUSION PERIOD OF TOTAL ISCHEMIA EYE THROUGH TREATMENT PRINCIPLES OF MODERN NEYRORETINOPROTECTIVE THERAPY

**Summary.** In this paper is presented the synthesis of recent data about pathobiochemical features neurons damaged retina and optic

*nerve in terms of their ischemic-hypoxic damage of various genesis and modern possibilities of pharmacological action on key target receptor on the example Ademol - neuroprotective agent with a modulating effect on the functioning of NMDA-receptors' activity and selective blockade of  $\beta$ -adrenergic receptors. In terms of the model 60 minutes total ischemia-reperfusion of eye installed capacity of Ademol (2 mg/kg) reduced the level of activity of membrane integrity marker damage neurons of the retina - the neuron-specific enolase, indicating the presence of a study drug neuroretinoprotective properties.*

**Key words:** *Ademol, neuroretinoprotective effect, retina, optic nerve, ischemia-reperfusion of the eye, glaucoma.*

*Стаття надійшла до редакції 02.12.2014 р.*

*Черешнюк Ігор Леонідович - к.мед.н., ст. наук. співроб. НДЦ Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; vin19@yandex.ru*

---