

Резюме

Григорьева Л.В., Самура Б.А., Матвийчук А.В. *Исследование антиноцицептивной активности 7-замещенных-8-пиридиноксантинов.*

Проведено изучение антиноцицептивной активности 7-замещенных-8-пиридиноксантинов в опытах на белых крысах линии Вистар. Выявлено, что наибольшую активность проявило соединение 21 - 7-[2'-окси-3'-(3,4-дихлор)-феноксипропил]-8-пиридиноксантин обладающее анальгетическим действием, которое уменьшает количество укусных корчей на 43,8% и по действию превосходит препарат сравнения диклофенак. Установлено, что 7-замещенные-8-пиридиноксантины являются перспективной группой органических соединений для дальнейшего целенаправленного проведения синтеза и фармакологического скрининга с целью создания новых препаратов с антиноцицептивной активностью.

Ключевые слова: 7-замещенные-8-пиридиноксантины, антиноцицептивная активность.

Резюме

Григор'єва Л.В., Самура Б.А., Матвійчук А.В. *Дослідження антиноцицептивної активності 7-заміщених-8-піридіноксантинів.*

Проведено вивчення антиноцицептивної активності 7-заміщених-8-піридіноксантинів в дослідах на білих щурах лінії Вістар. Виявлено, що найбільшу активність проявила сполука 21 - 7-[2'-окси-3'-(3,4-дихлор)-феноксипропіл]-8-піридіноксантин, яка володіє анальгетичною дією, зменшує кількість оцтових судом на 43,8% і по ефекту перевершує препарат порівняння диклофенак. Встановлено, що 7-заміщені-8-піридіноксантинів є перспективною групою органічних сполук для подальшого цілеспрямованого проведення синтезу і фармакологічного скринінгу з метою створення препаратів з антиноцицептивною активністю.

Ключові слова: 7-заміщені-8-піридіноксантини, антиноцицептивна активність.

Summary

Grigorieva I.V., Samura B.A., Matviychuk A.V. *Research of antinociceptive activity of 7-zameschenikh-8-piridinoksantiniv.*

The study of antinociceptive activity of 7-zameschenikh-8-piridinoksantiniv is conducted in experiments on the white rats of line of Vistar. It is discovered that naybol'shu activity was shown by connection 21 - 7-[2'-oksi-3'-(3,4-dikhlor)-fenoksipropil]-8-piridinoksantines, what owns an analgetichnoy action, diminishes the amount of vinegar cramps on 43,8% and on an effect diklofenak excels preparation of comparison. It is set that 7-zamescheni-8-piridinoksantiniv is the perspective group of organic compounds for the subsequent purposeful leadthrough of synthesis and pharmacological skringingu with the purpose of creation of preparations with antinociceptive activity.

Key words: 7-zamescheni-8-piridinoksantines, antinociceptivna activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д.Лук'янчук

УДК 617.711-002.3-053.31

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
АНТИСЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ В ЛІКУВАННІ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО
КОН'ЮНКТИВІТУ**

К.Ю. Гріжимальська

Вінницький національний медичний університет

ім.М.І.Пирогова

Вступ

Кон'юнктивіт є однією з самих розповсюджених інфекційно-запальних захворювань слизової оболонки, як у дорослих, так і у дітей. Не дивлячись на те, що слізна рідина, яка має антибактеріальні властивості за рахунок вмісту імуноглобулінів, компонентів комплементу, лактоферину, лізоциму та бета-лізину, знижує кількість бактерій на поверхні ока, послаблення місцевого та загального імунітету, травма, обтурація носослізного каналця створюють умови для розвитку запального процесу. В зв'язку з тим, що у немовлят імунітет як місцевий так і загальний не є сформованим, основну небезпеку у них являє бактеріальний кон'юнктивіт, оскільки він може призвести до розвитку більш тяжких ускладнень, таких як дакриюцистит, флегмона слізного мішка [1].

Висока розповсюдженість кон'юнктивітів обумовлена декількома причинами: високою контагіозністю, бактеріальною контамінацією, появою мікст-інфекцій (вірусно-бактеріальних, бактеріально-хламідійних, вірусно-бактеріально-грибкових), зміною складу кон'юнктивальної мікрофлори в бік переваги умовно-патогенних штамів, збільшення кількості пацієнтів з вродженим імунодефіцитом [1, 4]. На сьогодні для лікування кон'юнктивітів використовують антибактеріальні та антисептичні засоби [2, 4]. Недостатність інформації про етіологію та патогенез кон'юнктивітів обумовлює відсутність на сьогодні високоефективних методів їх лікування. Традиційна антибіотикотерапія не завжди є ефективною та нерідко викликає антибіотикорезистентність. Це і обумовлює актуальність пошу-

ку нових методів патогенетичної дії на бактеріальні агенти, які викликають кон'юнктивіт [2, 4].

Мета нашої роботи полягала у вивченні ефективності лікування бактеріального кон'юнктивіту антисептичними засобами в умовах експерименту на піддослідних тваринах (кроликах).

Матеріали та методи дослідження

Для проведення експеримента було використано 40 кролів (80 очей) породи шиншила вагою 500-550 г, віком 16 діб. Робота з тваринами проводилась з урахуванням вимог Міжнародних рекомендацій про проведення медико-біологічних досліджень з експериментальними тваринами, які були запропоновані на конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах на інших наукових цілях від 18.03.1986р.; ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Кон'юнктивіт викликали шляхом одноразової субкон'юнктивальної ін'єкції 0,1 мл завису культури клінічного високівірулентного штаму *S.aureus* у ізотонічному розчині хлориду натрію, який був виділений від хворого очного відділення ВОКЛ ім. М. І. Пирогова з діагнозом бактеріальний кон'юнктивіт, що вміщував 10^9 колонієутворюючих одиниць стафілококів у 1мл (КУО/мл) в нижнє кон'юнктивальне склепіння.

На першому етапі експерименту у 40 тварин (80 очей) досліджували динаміку клінічної картини кон'юнктивіту та мікробіологічну картину. Другим етапом наших досліджень стало вивчення кількісної характеристики бактеріального забруднення кон'юнктиви в динаміці лікування різними засобами.

Для лікування нами були застосовані 0,02% розчин декаметоксину та 0,25% розчин лізоциму. Лізоцим-фермент білкової природи. Препарат має бактеріолітичну дію, а саме руйнує полісахариди мікробної оболонки, пригнічує ріст гноєтворних бактерій, стимулює неспецифічну реактивність організму, має протизапальну дію. Препарат не токсичний, не подразнює слизову оболонку. Перед застосуванням розчиняють лізоцим в 2-3мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Розчин готують ex tempore [5].

Декаметоксин - антисептик з ряду поверхнево-активних четвертинних амонієвих сполук. Препарат виявляє антисептичну дію і має широкий спектр антимікробної дії відносно грампозитивних

(стафілококи, пневмококи, стрептококи) і грамнегативних (гонококи, менінгококи) коків, коринібактерій, грамнегативних бактерій (ентеробактерії, псевдомонади), найпростіших, дерматофітів, дріжджоподібних грибів роду *Candida*, хламідій і вірусів. У процесі застосування цього розчину резистентні варіанти мікроорганізмів формуються повільно. Препарат потенціє дію традиційних антимікробних засобів при комплексному лікуванні. Препарат не токсичний, не подразнює слизову оболонку [3].

Тварини були розподілені на 4 групи: 1-ша група- контрольна (10 тварин, 20 очей), яким з першої доби захворювання інстилювали ізотонічний розчин хлориду натрію; 2-га група- лізоцим (10 тварин, 20 очей), яким в якості лікування інстилювали 0,25% розчин лізоциму по 2 краплі тричі на добу; 3-я група - 0,02% розчин декаметоксину (10 тварин, 20 очей), яким з першої доби захворювання закрапували офтальмодек по 2 краплі тричі на добу. 4-а група- комбінована (10 тварин, 20 очей), яким в якості лікування інстилювали 0,25% розчин лізоциму разом з 0,02% декаметоксину по 2 краплі тричі на добу з інтервалом 5 хвилин.

Спостереження проводили протягом 12 діб. Використовували слідуєчі методи обстеження: зовнішній огляд кон'юнктивальної порожнини, бокове освітлення та огляд під збільшенням за допомогою запропонованого нами приладу для обстеження додаткового апарату та переднього відділу ока (патент України №58935 від 26.04.2011р. "Пристрій для обстеження додаткового апарату ока, кон'юнктиви та переднього відділу ока у новонароджених"), фотореєстрацію.

Для оцінки перебігу захворювання спостерігали за основними ознаками запалення: гіперемією кон'юнктиви, набряком кон'юнктиви, виділеннями з кон'юнктивальної порожнини та виражали їх у балах по запропонованій нами бальній системі (з урахуванням модифікованого теста Dgraze, класифікацію ознак Хаппе) [6]. Ступінь гіперемії : 0-нормальні судини, 1-чітко видимі судини, 2-розлите інтенсивне почервоніння, окремі судини важко проглядаються, 3- дифузна різка гіперемія. Ступінь набряку : 0-немає набряку, 1- незначний набряк, 2-явний набряк кон'юнктиви повік та перехідних складок, 3- явний набряк всіх частин кон'юнктиви. Ступінь виділень : 0- виділень немає, 1-

слизові виділення, 2- слизово-гнійні виділення, 3- гнійні виділення. Оцінка загальної запальної реакції визначалась за сукупністю балів запалення (гіперемія, набряк, виділення), де максимальна вираженість балів дорівнювала 9, мінімальна-1 балу, відсутність запалення-0 балів. Також вивчали середню тривалість гіперемії, набряку, виділень та загальної запальної реакції.

Клінічні спостереження за перебігом бактеріального кон'юнктивіту показали, що через 24 години після моделювання кон'юнктивіту в усіх експериментальних тварин спостерігались всі ознаки запалення. Кон'юнктива повік, перехідних складок та очного яблука була різко гіперемована, відмічалась значна поверхнева ін'єкція судин, яка зменшувалась в напрямленні до рогівки; виділення, які стікали через край повіки і засихали на віях, набряк розповсюджувався на всі відділи кон'юнктиви. У всіх випадках індукований кон'юнктивіт був стандартний та відповідав основними ознаками: гіперемія (3 бали), набряк (3 бали), виділення (3 бали).

Бактеріологічне обстеження полягало у кількісному висіві послідовних десятикратних розведень кон'юнктивальної рідини на жовчно-сольовий агар. Висіви інкубували 24 години при 37°C, після чого підраховували кількість типових колоній (КУО/мл). Для простоти оцінки мікробіологічних даних нами була запропонована бальна шкала, в якій визначалась кількість *S.aureus* по наступним ступеням: 5ст.-до 7*10*6 КУО/мл, 4ст.-до 6*10*6 КУО/мл, 3ст.-до 5*10*6 КУО/мл, 2ст.-до 3*10*6 КУО/мл, 1ст.-до 2*10*5 КУО/мл, 0ст.-відсутні.

Для оцінки числових показників розраховували середнє арифметичне значення (M) і помилку середнього (m). В залежності від характеру отриманих даних застосовувались відповідні методи статистичного аналізу. При порівняльному аналізі порядкових показників всередині досліджуваних груп, які характеризують ступінь запальної реакції по умовній шкалі в досліджуваних групах, використовували непараметричний метод для залежних вибірок (ранговий критерій Вілкоксона). При порівнянні міжгрупових порядкових показників, які характеризують ступінь запальної реакції по умовній шкалі в контрольній і основних групах, використовували непараметричний метод для незалежних вибірок (ранговий критерій Манна-Уїтні).

Отримані результати та їх обговорення

Проведенні дослідження показали, що бактеріальний кон'юнктивіт, спричинений золотистим стафілококом, в контрольній групі характеризується гіперемією яка тривала в середньому 11,35 дб, набряком з середньою тривалістю 10,4 доби та значними гнійними виділеннями в середньому 11,1 доби. Загальна запальна реакція перші 5 дб відповідала в середньому 8,59±0,13 балам і повільно зменшувалась до 10-ї доби (3,55±0,5 бали). На 12-у добу спостережень ознаки загальної запальної реакції відповідали 1,8±0,4 балам.

Використання лізоциму, декаметоксину та їх комбінацій в лікуванні бактеріального кон'юнктивіту позитивно впливало на перебіг патологічного процесу. Лікувальні засоби, які використовувались значно прискорювали зникнення гіперемії, набряку та виділень. Однак найкращі результати отриманні у тих тварин де застосовувалась в якості лікування комбінована терапія ("лізоцим-декаметоксин"). Позитивний вплив комбінованого лікування ("лізоцим-декаметоксин") в першу чергу проявився в ранньому зникненні набряку кон'юнктиви, який тривав в середньому 4,75 доби, тоді як в групі з лізоцимом в середньому 8,2 доби, з декаметоксином в середньому 7,05 доби, а в контролі в середньому 10,4 доби, в групах які порівнювались (p<0,001).

Таблиця 1
Термін зникнення ознак запалення у досліджуваних групах тварин, кількість дб (M±m)

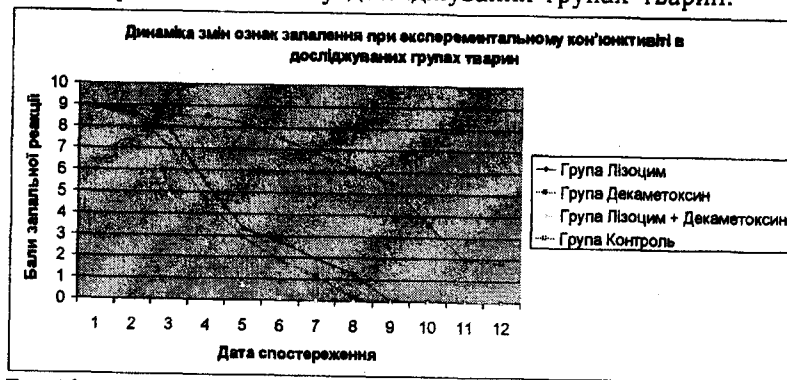
Група	Кількість очей	Зникнення запальної ознаки (доба)		
		Гіперемія	Набряк	Виділення
«Лізоцим»	20	5,1±0,39 #	8,2±0,10 ***	8,6±0,18 ***
«Декаметоксин»	20	5,0±0,34 #	7,0±0,40 ***	6,8±0,19 ***
«Декаметоксин+ Лізоцим»	20	4,4±0,22 #	4,7±0,72 ***	5,4±0,1 ***
«Контроль»	20	11,35±0,20#	10,4±0,20 ***	11,1±0,33 ***

Примітки: #- показники достовірно відрізняються від контрольної групи (p<0,001); ***- показники достовірно відрізняються від показників групи (Декаметоксин-Лізоцим) (p<0,01).

Подібна картина відмічалась при оцінці виділень, які при комбінованому лікуванні спостерігались протягом 5,4дб, при лікуванні лізоцимом 8,65 дб, група з декаметоксином 6,8 дб, в конт-

ролі- 11,1 доби, ($p < 0,001$). Щодо гіперемії, то в комбінованій групі вона тривала в середньому протягом 4,4 доби, однак достовірної різниці між групами не спостерігалось, т.я. в група лізоцима гіперемія в середньому тривала - 5,15 доби, а в групі декаметоксину 5,0 доби, ($p > 0,05$). Однак в порівнянні з контролем, в усіх групах відмічена достовірна різниця ($p < 0,001$). Вивчаючи динаміку змін загальної запальної реакції у всіх досліджуваних групах було встановлено, що вже з третьої доби зафіксована чітка достовірна різниця у зменшенні загальної запальної реакції в порівнянні між групами та з контролем, ($p < 0,01$). В ці строки запалення в контрольній групі відповідало $8,5 \pm 0,16$ балів, в групі лізоциму $7,8 \pm 0,26$ балів, група декаметоксин $7,0 \pm 0,31$ бал, у тварин з комбінованим лікуванням (лізоцим+декаметоксин), вона відповідала $4,85 \pm 0,24$ бали. Таким чином проведення комбінованої терапії, вже на третю добу вдвічі зменшує прояви запалення в слизовій оболонці ока. Остаточні прояви загальної запальної реакції ($0,1 \pm 0,06$ балів) в комбінованій групі тварин спостерігались на 6 добу, тоді як в контролі в ці строки вони відповідали $7,5 \pm 0,4$ балам, в групі лізоцим $2,75 \pm 0,25$ бали, а в групі офтальмодека $1,9 \pm 0,25$ бали.

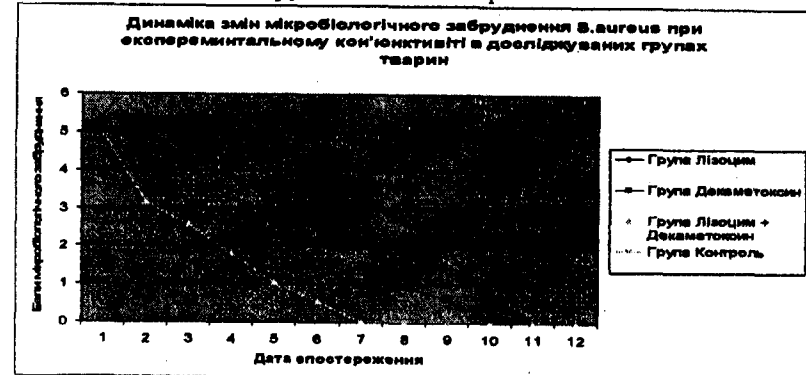
Представлений графік 1 відображає динаміку загальної запальної реакції в балах у досліджуваних групах тварин.



Графік 1. Динаміка змін ознак запалення при експериментальному кон'юнктивіті в досліджуваних групах тварин.

Порівняльну характеристику динаміки санації кон'юнктиви експериментальних тварин від стафілококів під впливом усіх дослід-

жених лікарських засобів ілюструє графік 2. Графік зменшення кількості стафілококів під впливом 0,25% розчину лізоциму до X доби спостережень майже співпадає з графіком контрольної групи тварин. Це пояснюється природною резистентністю стафілококів до лізоциму. Крива зменшення кількості мікроорганізмів під впливом декаметоксину має більший кут нахилу, ніж у контрольних тварин і у лікованих виключно лізоцимом. Адаже антисептик декаметоксин відомий високим рівнем бактерицидної активності у відношенні грампозитивних бактерій. Однак повна санація слизової оболонки ока від стафілококів декаметоксином досягається у ті ж терміни, що і лізоцимом. Взаємно потенціюючий бактерицидний вплив декаметоксину і лізоциму, в умовах експериментальної місцевої стафілококової інфекції виявився стрімким падінням кількості збудників у вогнищі запалення і швидкою його ліквідацією, вже з другої доби захворювання.



Графік 2. Динаміка змін мікробіологічного забруднення *S.aureus* при експериментальному кон'юнктивіті в досліджуваних групах тварин.

Висновки

1. Підсумовуючи викладений матеріал слід зазначити, що експериментальний стафілококовий кон'юнктивіт у кролів піддається лікуванню протимікробними очними краплями на основі декаметоксину, що виявляється повним зникненням клінічних ознак запалення на VIII добі лікування і повною санацією кон'юнктиви від збудників на X добі. Введення у схему лікування лізоциму, що потенціює протимікробну активність декаметоксину, дозволяє істотно скоротити строки зникнення клінічних ознак експерименталь-

ного кон'юнктивіту і очищення слизової оболонки від бактерій. Слід очікувати високої лікувальної ефективності дослідженої комбінації декаметоксину і лізоциму в клінічних умовах.

2. Таким чином, використання комбінованої терапії ("лізоцим-декаметоксин") в лікуванні бактеріального кон'юнктивіту дозволило значно зменшити прояви загальної запальної реакції вже на третю добу до $4,85 \pm 0,24$ балів (в контролі вона відповідала $8,5 \pm 0,16$ балів, а в групі лізоцима $-7,8 \pm 0,26$ бали, група декаметоксину- $7,0 \pm 0,31$ бали).

3. Взаємопосилююча бактерицидна дія декаметоксину та лізоциму проявилась стрімким падінням кількості збудників у вогнищі запалення вже з другої доби захворювання і відповідала в ці строки $3,15 \pm 0,13$ балам (в контролі- $4,85 \pm 0,08$ бали, в групі з лізоцимом- $4,8 \pm 0,09$ бали, в групі з декаметоксином- $4,9 \pm 0,06$ бали). Одуження у тварин комбінованої групи відбулось на шосту добу, тоді як в контролі видужання спостерігалось після 12-ї доби.

Література

1. Бала Н.В. Новый метод профилактики та лікування кон'юнктивітів у недоношених новонароджених дітей / Н.В.Бала // Вісник наукових досліджень. - 1999. - № 1. - С.73-74.
2. Боброва Н. Ф., Молодая А. Л. Микрофлора при конъюнктивитах и дакриоциститах новорожденных и ее чувствительность к антибактериальным препаратам / Н.Ф.Боброва, А.Л.Молодая // Офтальмологический журнал. - 2011. - № 6. - С.4-7.
3. Видадь. Справочник.- Лекарственные препараты в России. - М., 2012.- С.213-214.
4. Микрофлора конъюнктивальной полости и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у детей в норме и при некоторых воспалительных заболеваниях глаз / Т.Н.Воронцова, В.В.Бржеский, Е.Л.Ефимова [и др.] // Офтальмолог. Ведомости. - 2010. - Т. III, №2. - С.61-65.
5. Машковский М.Д. Справ очник лекарственных средств. Том 2 / М.Д.Машковский. - М., 2000. - С. 234.
6. Петруня А.М. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных бактериальным конъюнктивитом / А.М.Петруня, О.В.Селиванова // Офтальмологический журнал. - 2011. - № 4. - С.55-58.

Резюме

Грижимальська К.Ю. Ефективність застосування антисептичних засобів в лікуванні експериментального бактеріального кон'юнктивіту.

В роботі представлені клінічні та мікробіологічні данні 40 кролів з експериментальним бактеріальним кон'юнктивітом. Оцінювався перебіг запального процесу під дією різних антисептичних засобів. Встановлено, що застосування комбінації розчинів лізоциму та декаметоксину, зменшували тривалість запальної реакції в середньому на 6 діб. Виявлена взаємопосилююча бактерицидна дія декаметоксину та лізоциму проявилась стрімким падінням кількості збудників у вогнищі запалення вже з другої доби захворювання і відповідала в ці строки $3,15 \pm 0,13$ балам (в контролі- $4,85 \pm 0,08$ бали, в групі з лізоцимом- $4,8 \pm 0,09$ бали, в групі з декаметоксином- $4,9 \pm 0,06$ бали).

Ключові слова: експериментальний бактеріальний кон'юнктивіт, збудники кон'юнктивітів, антисептичні засоби.

Резюме

Грижимальская Е.Ю. Эффективность применения антисептических средств в лечении экспериментального бактериального конъюнктивита.

В работе представлены клинические и микробиологические данные 40 кроликов с экспериментальным бактериальным конъюнктивитом. Оценивалось течение воспалительного процесса под действием различных антисептических средств. Установлено, что применение комбинации растворов лизоцима и декаметоксина, уменьшали продолжительность воспалительной реакции в среднем на 6 суток. Обнаружено усиливающее бактерицидное действие декаметоксина и лизоцима которое проявилось стремительным падением количества возбудителей в очаге воспаления уже со вторых суток заболевания и отвечало в эти сроки $3,15 \pm 0,13$ баллам (в контроле - $4,85 \pm 0,08$ балла, в группе с лизоцимом - $4,8 \pm 0,09$ балла, в группе с декаметоксином - $4,9 \pm 0,06$ балла).

Ключевые слова: экспериментальный бактериальный конъюнктивит, возбудители конъюнктивита, антисептические средства.

Summary

Hrizhymalska K. Efficacy of antiseptics in the treatment of experimental bacterial conjunctivitis.

The paper presenting clinical and microbiological data of 40 rabbits with experimental bacterial conjunctivitis. Assessed the progress of inflammation under the influence of various antiseptics. Found that the use combination solutions of lysozyme and decametoxine, reduced duration of inflammatory reaction on average 6 days. Detected strengthening bactericidal action of lysozyme and decametoxine manifested rapid decline in the number of agents of inflammation in the second day of disease and corresponded to these terms $3,15 \pm 0,13$ indicator scores (in the control- $4,85 \pm 0,08$ points in the group with lizotsym - $4,8 \pm 0,09$ points in the group with dekametoxin- $4,9 \pm 0,06$ points).

Key words: experimental bacterial conjunctivitis, conjunctivitis agents, antiseptic agents.

Рецензент: д.мед.н., проф.М.А.Мохорт