

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ПРОНИКНЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ В ПЕРЕДНЮ КАМЕРУ ОКА ШЛЯХОМ ФОНОФОРЕЗУ

З впровадженням в офтальмологічну практику фонофорезу лікарських речовин досягнуто значних успіхів у лікуванні ряду захворювань та пошкоджень ока. Рациональність цього методу обумовлена синергізмом дії ультразвуку та хіміко-фармакологічного впливу лікарського засобу [13]. В літературі є значна кількість повідомлень про фонофорез багатьох лікарських речовин [6, 9, 15, 16]. Однак не всі препарати можуть бути застосовані для фонофорезу, оскільки деякі з них не проникають через рогівку при фонофоретичному введенні [2, 8]. Це змушує перед клінічним застосуванням фонофорезу проводити експериментальні дослідження.

Ми поставили собі за мету визначити ступінь проникності парацетамолу в передню камеру ока кролика при фонофоретичному його введенні.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконано на очах 10 кроликів обох статей породи Шиншила, масою 1,9—2,5 кг, віком 1—2 роки, які утримувались у стандартних умовах віварію. Кролики як дослідної групи (5 тварин, 5 очей), так і групи порівняння (5 тварин, 5 очей) отримували щоденні інстиляції 1 % розчину парацетамолу по 1 краплі 8 разів на день протягом 10 днів. Крім інстиляцій, тварини дослідної групи отримували щоденно одноразові сеанси ванничкового фонофорезу 1 % розчину парацетамолу за стандартною методикою за допомогою апарата УЗТ-1.04.0 з частотою коливань 2460 кГц, інтенсивністю 0,2 Вт/см² у безперервному режимі, експозицією 5 хв (курс — 10 процедур). Контролем були парні (інтактні) очі кроликів обох груп (10 очей). Забір вологи передньої камери здійснювали в асептичних умовах, під місцевою анестезією одноразовим інсуліновим шприцом (голка 0,36 x 13 мм) в кількості 0,2 мл через 30 хв після завершення сеансу фонофорезу в дослідній групі та після інстиляції препарату у групі порівняння на 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту, 7-му та 10-ту добу. Оцінку ступеня проникності 1 % розчину парацетамолу в передню камеру ока виконували шляхом визначення концентрації препарату у волозі передньої камери. На спектрофотометрі СФ-46 (довжина хвилі 249 нм) вимірювали оптичну щільність проб у кюветі з шаром завтовшки 2 мм проти дистильованої води [11, 18, 19].

Розчинником у всіх випадках була дистильована вода. Концентрацію парацетамолу у волозі передньої камери вираховували за формулою

$$X_d = (D_d - D_k) \cdot X_{ст} / D_{ст},$$

де X_d — концентрація препарату у волозі передньої камери досліджуваного ока;

$X_{ст}$ — концентрація препарату у стандартному розчині (0,1 мг/мл);

D_d — оптична щільність вологи передньої камери досліджуваного ока;

D_k — оптична щільність вологи передньої камери парного (контрольного) ока;

$D_{ст}$ — оптична щільність стандартного розчину (0,984).

При кінцевому аналізі отриманих результатів кількість парацетамолу, що надійшов у вологу передньої камери, виражали в міліграмах на мілілітр вологи передньої камери ока.

Отримані результати були статистично оброблені на РС IBM 586 за допомогою програми «Excel-7» (Microsoft office, США).

Результати та їх обговорення

Як видно з даних, наведених у табл., концентрація парацетамолу у волозі передньої камери ока у тварин групи порівняння на першу добу експерименту становила $0,09 \pm 0,01$ мг/мл, у той час як у дослідній групі — $0,18 \pm 0,01$ мг/мл ($p < 0,01$), вдвічі (на 50 %) перевищуючи концентрацію парацетамолу у тварин групи порівняння. На 2-гу добу вміст дослідного препарату у волозі передньої камери очей тварин, які отримували сеанси фонофорезу 1 % розчину парацетамолу, на 42,2 % перевищував концентрацію препарату у волозі передньої камери очей тварин, які отримували його інстиляції ($0,19 \pm 0,01$ та $0,11 \pm 0,02$ мг/мл відповідно; $p < 0,01$; $n = 10$), на 3-тю добу — на 40 % ($0,20 \pm 0,02$ та $0,12 \pm 0,01$ мг/мл відповідно; $p < 0,01$; $n = 10$). Така ж тенденція спостерігалася протягом наступних днів експерименту. Так, на 5-ту та 7-му добу концентрація парацетамолу в дослідній групі становила $0,19 \pm 0,01$ мг/мл, що перевищувало показники групи порівняння в 1,73 рази ($p < 0,01$; $n = 10$).

На 10-ту добу спостереження вміст дослідного препарату у волозі передньої камери очей тварин, які отримували сеанси фонофорезу 1 % розчину парацетамолу, був у 1,64 рази вище, ніж у тварин, які отримували лише інстиляції препарату ($0,18 \pm 0,01$ та $0,11 \pm 0,01$ мг/мл відповідно; $p < 0,01$; $n = 10$).

Отримані результати свідчать про те, що під впливом ультразвукових коливань парацетамол проникає через рогівку у передню камеру ока.

Відомо, що в підвищенні проникності біоструктур під дією ультразвукової енергії важливу роль відіграє низка факторів: механічне розпушування епітелію та сполучної тканини, деполімеризація гіалуронової кислоти, прискорення активного транспорту речовин та їх переносу за градієнтом концентрації, дія змінного та постійного тиску ультразвуку, виникнення під його впливом «мікропотоків», які сприяють переміщенню рідини та речовини між клітинними елементами, так званий ультразвуковий капілярний ефект, посилення процесів дифузії через напівпроникні біологічні мембрани [5, 9, 12, 14, 17].

Так, Н.Є.Думброва [3] у своїх дослідженнях щодо ультраструктурних змін тканин рогівки під впливом ультразвуку вказує на значне збільшення проникності таких бар'єрів, як передній та задній епітелій рогівки. Застосування акустичної енергії толерантної для ока інтенсивності ($0,2-0,4$ Вт/см²) викликає зростання проникності пласта клітин переднього епітелію, а вогнищеве розширення міжклітинних щілин та розпушування спеціалізованих сполучень клітин зменшує щільність клітинного шару та створює міжклітинні мікроканали для більш вільного руху рідини [3]. Що ж до дії ультразвуку на субклітинному рівні, то підтверджено його переважний вплив на ензимні системи мітохондрій, тіамін та ферменти, які містять тіамін, а також на піруватдекарбоксилазу з прискоренням декарбоксилювання пірувату [4, 7].

Більшість дослідників механізмів біологічної дії ультразвуку терапевтичних інтенсивностей вважає, що як первинна мішень виступає фермент-мем-

Концентрація парацетамолу у волозі передньої камери очей кроликів при різних шляхах введення 1 % розчину препарату, мг/мл

	День 1	День 2	День 3	День 5	День 7	День 10
Група порівняння — інстиляції препарату, n = 5	$0,09 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$
Дослідна група — фонофорез препарату, n = 5	$0,18 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$
	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

бранний комплекс [11]. Порівнюючи дані про проникність парацетамолу у вологу передньої камери ока, ми встановили, що після фонофорезу його вміст у волозі в 1,6—2 рази вищий, ніж після інстиляцій препарату. Одним з вірогідних шляхів збільшення ступеня проникнення 1 % розчину парацетамолу у вологу передньої камери ока при фонофорезі ми вважаємо зміни процесів мембранного транспорту під впливом ультразвукових коливань.

Висновки

1. При фонофоретичному введенні 1 % водний розчин парацетамолу проникає в передню камеру ока.

2. Проникність парацетамолу у вологу передньої камери ока при фонофорезі на 40—50 % вища, ніж при інстиляціях.

1. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотокolorиметрическим и спектрофотометрическим методам анализа. — Л.: Химия, 1972. — 281 с.
2. Вайнштейн С.С., Зобина Л.В., Луцкер Л.С. // Применение ультразвука в офтальмологии. — М., 1978. — Вып. 23. — С. 96—100.
3. Думброва Н.Е. // Офтальмол. журн. — 1987. — № 4. — С. 236—239.
4. Егоров Е.А., Крюкова М.Б. // Вестн. офтальмологии. — 1992. — Т. 108, № 2. — С. 52—54.
5. Еричев В.П., Хорошилова И.П., Калинина О.М. и др. // Там же. — 1994. — Т. 110, № 2. — С. 30—32.
6. Кодзов М.Б., Малюта Г.Д. // Там же. — 2000. — Т. 116, № 5. — С. 21—24.
7. Кузнецов Б.К. Изучение действия ультразвука на тиамин, тиаминсодержащие ферменты и пируватдекарбоксилазу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1975. — 23 с.
8. Малюта Г.Д., Петрищева Т.С. // Применение ультразвука в офтальмологии. — М., 1978. — Вып. 23. — С. 92—96.
9. Мармур Р.К. Ультразвук в офтальмологии. — К.: Здоров'я, 1987. — 152 с.
10. Нуритдинов В.А. // Вестн. офтальмологии. — 1976. — № 3. — С. 50—52.
11. Международная фармакопоя. — 3-е изд. — Женева: ВОЗ, 1990. — Т. 3. — С. 269—271.
12. Сарвазян А.П., Пашовкин Т.Н. // Ультразвуковая мед. аппаратура. — М., 1988. — С. 44—54.
13. Улащик В.С., Чиркин А.А. Ультразвуковая терапия. — Минск.: Беларусь, 1983. — 254 с.
14. Фонофорез лекарственных средств в офтальмологии: Метод. рекомендации // Сост. Р.К. Мармур. — Одесса, 1987. — 23 с.
15. Фридман Ф.Е., Гундорова Р.А., Кодзов М.Б. Ультразвук в офтальмологии. — М.: Медицина, 1989. — 256 с.
16. Фридман Ф.Е., Петрищева Т.С. // Ультразвуковая мед. аппаратура. — М., 1988. — С. 86—92.
17. Яворский А.В. // Актуал. вопр. офтальмологии. — Х., 1985. — С. 55—58.
18. British Pharmacopoeia. — XV edit. — London: HMSO, 1993. — Vol. 1. — P. 407, 483.
19. Clarke's isolation and identification of Drugs. — Second edition. — London: The Pharmaceutical Press, 1986. — Vol. 2. — P. 128, 249.

Надійшла до редакції 14.02.02.

М.А. Карлійчук

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОНИКНОВЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА В ПЕРЕДНЮЮ КАМЕРУ ГЛАЗА ПУТЕМ ФОНОФЕРЕЗА

Спектрофотометрическим методом изучена возможность проникновения 1 % водного раствора парацетамолу в переднюю камеру глаза путем фонофореза. Экспериментальные исследования выполнены на глазах 10 кроликов, 5 из которых (5 глаз) составили группу сравнения (получали инстилляцию 1 % раствора парацетамолу), 5 (5 глаз) — группу исследования (кроме инстилляций, получали сеансы фонофореза 1 % раствора парацетамолу 1 раз в день в течение 10 дней). Результаты свидетельствуют о том, что 1 % раствор парацетамолу проникает в переднюю камеру глаза при фонофоретическом введении и степень его проникновения во влагу передней камеры глаза при фонофорезе значительно выше, чем при инстилляциях.

M.A. Karliychuk

SPECTROPHOTOMETRIC STUDY OF POSSIBILITY OF PARACETAMOL PERMEATION IN ANTERIOR EYE CHAMBER BY PHONOPHORESIS

SUMMARY

Possibility of permeation of 1 % paracetamol water solution in anterior eye chamber by phonophoresis has been studied by spectrophotometric method. Experimental investigations have been carried out on eyes of 10 rabbits, 5 of which (5 eyes) formed comparison group (received instillations of 1 % paracetamol), 5 (5 eyes) -- investigation group (apart from instillations, received 1 % paracetamol phonophoresis once a day during 10 days). The results show that 1 % paracetamol permeates in anterior eye chamber by phonophoretic introduction, and degree of its permeation in anterior eye chamber by phonophoresis is significantly higher, than by instillations.