

УДК 617.7-001.4-002-092

РОЛЬ ЕЙКОЗАНОЇДІВ У ПІСЛЯТРАВМАТИЧНОМУ ЗАПАЛЬНОМУ ПРОЦЕСІ ВНАСЛІДОК ПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ ВІЙЧАСТОГО ТІЛА

Я. І. Пенішкевич, канд. мед. наук

Буковинська державна медична академія

Изучено влияние парацетамола, диклофенака и дексаметазона на динамику содержания эйкозаноидов и белка во влаге передней камеры глаза при проникающей травме респичного тела у кроликов. Установлено, что парацетамол при проникающей травме респичного тела эффективно снижает количество ПГЕ₂ и стабилизирует содержание ПГФ_{2α}, 6-кето-ПГF_{1α}, тромбксана В₂ лейкотриена В₄ и белка на уровне контрольных величин. Диклофенак и дексаметазон также снижают уровень ПГЕ₂ во влаге передней камеры глаза, однако при этом происходит чрезмерное снижение количества ПГФ_{2α}, а уровень белка превышает контрольные показатели.

Ключові слова: око, травма, ейкозаноїди, лікування.

Ключевые слова: глаз, травма, эйкозаноиды, лечение.

Важливим аспектом проблеми травм ока є питання про роль ейкозаноїдів у патогенезі післятравматичного запалення, зокрема їх вплив на стан гематофтальмічного бар'єру. За даними І. М. Логая та співавт. [1], одним з інтегральних показників інтраокулярної запальної реакції є підвищення вмісту білка у внутрішньоочних середовищах, що свідчить про порушення проникності гематофтальмічного бар'єру. Зокрема, рівень загального білка у вторинній волозі передньої камери застосовується як показник катарактогенної дії на травмований кришталік.

Описаний взаємозв'язок між змінами концентрації простагландинів (ПГ) групи Е та білка після лазеркоагуляції тканин ока свідчить про певну роль ейкозаноїдів у порушенні функції гематофтальмічного бар'єру [3, 6]. Зокрема, Xu Jin-Tang та Chen Jian [15] вивчали вміст ПГЕ₂ в тканинах пошкодженого лугом ока. Безпосередньо після опіку вміст ПГЕ₂ достовірно зростав у судинній оболонці та сітківці, а через тиждень — у скловидному тілі. Автори дійшли висновку, що опік лугом пошкоджує не лише передній сегмент ока, але й задній, викликаючи запалення сітківки та в судинній оболонці, а також сприяє появі замутнень в скловидному тілі.

Отже, для оптимізації лікування проникаючих поранень ока доцільним є визначення впливу стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів на вміст ейкозаноїдів у травмованому оці з аналізом змін кількості білка у волозі передньої камери, що дозволяє оцінити стан окулогематичного бар'єру.

Мета роботи — дослідити вплив парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону на зміни вмісту простагландинів у волозі передньої камери ока в умовах проникаючої травми війчастого тіла.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ. У роботі використано 25 очей 25 кроликів породи «шиншила» (маса тіла 2,5-3,0 кг). Моделювання травми ока проводили під місцевою анестезією (ретробульбарне введення 1,5 мл 2% розчину новокаїну з дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчину дикаїну). Проникаючу травму війчастого тіла одержували за асептичних умов сколенням лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Проводили елементарну хірургічну обробку рани (ушивання склери) за асептичних умов. Перед початком операції виконували ретробульбарну анестезію 2% розчином новокаїну (2 мл) та інстилювали в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчин дикаїну. Вологу передньої камери добували за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцем у кількості 0,35 мл, під місцевою анестезією.

Консервативне лікування травми ока полягало в призначенні щоденних п'ятиразових інстиляцій 1% розчину парацетамолу, 0,1% розчину диклофенаку або 0,1% розчину дексаметазону впродовж двох тижнів. Вибір препаратів для лікування визначався тим, що всі три препарати істотно впливають на окислювальний метаболізм арахідонової кислоти, а через це, можливо, і на запальний процес травмованого ока. В літературі відомостей щодо впливу парацетамолу, дексаметазону і диклофенаку на перебіг запалення при проникаючій травмі війчастого тіла не виявлено. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальну порожнину закривали 20% сульфацил натрію (альбуцид) — щоденні 3-кратні інстиляції.

© Я. І. Пенішкевич, 2002

Вміст у волозі передньої камери травмованого ока лейкотрієну V_4 , простагландинів E_2 , 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$, $F_{2\alpha}$ та тромбоксану V_2 визначали радіоімунним методом за допомогою реактивів фірми «Amersham» (Велика Британія). Екстракцію ейкозаноїдів проводили етилацетатом на мікроколонках C8 Amrger (Велика Британія). Рівень білка у волозі передньої камери ока визначали за Лоурі [2].

Результати досліджень опрацьовували методами статистичного аналізу за програмою «Excel-7» (Microsoft Office, США) на PC IBM 586.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При проникаючій травмі війчастого тіла (табл. 1) парацетамол, диклофенак і дексаметазон в першу добу лікування не впливали на рівень ПГЕ $_2$ у волозі передньої камери травмованого ока, який залишався значно вищим за контрольні показники. Вміст ПГФ $_{2\alpha}$ також не зазнавав достовірних змін і перевищував контроль в умовах використання парацетамолу на 68,8%, диклофенаку — на 47,7%, дексаметазону — на 66,7%.

Таблиця 1

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою війчастого тіла на 1 добу ($x \pm Sx$)

Серія	ПГЕ $_2$	ПГФ $_{2\alpha}$	6КПГФ $_{1\alpha}$	ТхВ $_2$	ЛТВ $_4$
Контроль, n = 5	39,45±1,88	348,56±11,59	13,75±0,99	10,83±0,78	2,25±0,17
1 група Травма (плацебо); n = 5	746,10±132,54 p < 0,001	620,39±91,48 p < 0,02	19,85±2,16 p < 0,05	14,76±1,52	3,28±0,90
2 група Травма + парацетамол, n = 5	638,42±81,84 p < 0,001	588,35±77,91 p < 0,02	16,43±1,78	12,90±1,35	2,40±0,68
3 група Травма + диклофенак, n = 5	617,00±92,37 p < 0,001	514,68±63,82 p < 0,05	14,22±1,57	9,88±0,81 p ₁ < 0,05	2,04±0,39
4 група Травма + дексаметазон, n = 5	714,49±108,75 p < 0,001	581,20±84,82 p < 0,05	11,77±1,23 p ₁ < 0,02	10,95±1,16	2,12±0,46

Примітки: p — достовірність різниці показників відносно контролю; p₁ — достовірність різниці показників відносно даних тварин 1-ої групи; p₂ — достовірність різниці показників відносно даних тварин 2-ої групи; p₃ — достовірність різниці показників відносно даних тварин 3-ої групи; n — число спостережень.

Водночас, усі три інгібітори окислювального метаболізму арахідонової кислоти нормалізували кількість у волозі передньої камери травмованого ока 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ при найменшому зниженні його рівня під впливом парацетамолу. Внутрішньоокулярний вміст тромбоксану V_2 і лейкотрієну V_4 у тварин, що отримували плацебо, від контролю не відрізнявся, та після застосування парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону залишався незмінним.

На третю добу лікування кроликів після проникаючої травми війчастого тіла рівень ПГЕ $_2$ у волозі передньої камери ока при застосуванні парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону знижувався на 42,3, 40,1 і 56,6% відповідно, тоді як кількість ПГФ $_{2\alpha}$ зменшувалася тільки в разі використання дексаметазону (на 37,2%) і перевищувала контроль при лікуванні тварин парацетамолом на 65,0% та диклофенаком — на 33,8% (табл. 2).

Після інстиляцій в травмоване око парацетамолу рівень 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ не відрізнявся від контрольних показників і знижувався під впливом диклофенаку на 49,2% та дексаметазону — в 2,5 рази. В останньому випадку кількість 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ була на 41,1% нижче контрольного рівня. На третю добу спостереження вміст тромбоксану V_2 у волозі передньої камери травмованого ока не

змінювався після інстиляцій парацетамолу і диклофенаку та зменшувався на 33,1% під впливом дексаметазону. При застосуванні всіх трьох препаратів цей показник достовірно не відрізнявся від контролю.

Інгібітори окислювального метаболізму арахідонової кислоти знижували рівень у травмованому оці лейкотрієну V_4 , який на третю добу у тварин, що отримували плацебо, зростав і перевищував контрольні показники: парацетамол — на 45,5%, диклофенак — у 3,5 рази, дексаметазон — у 4,2 рази. Під впливом парацетамолу кількість лейкотрієну V_4 в травмованих очах досягала рівня контрольної групи, а при застосуванні диклофенаку і дексаметазону знижувалася відносно контролю на 43,6% та в 2,1 рази, відповідно.

Через 2 тижні лікування тварин рівень ПГЕ $_2$ у волозі передньої камери травмованого ока не досягав контрольних величин у жодному випадку, хоча і знижувався при використанні парацетамолу в 4,5 рази, диклофенаку — в 3,7 рази, дексаметазону — в 6,6 рази. Кількість ПГФ $_{2\alpha}$ після призначення парацетамолу відповідала контрольним показникам, знижувалася на 25,7% під впливом диклофенаку і також не відрізнялася від контролю, тоді як дексаметазон зменшував рівень ПГФ $_{2\alpha}$ у травмованому оці в 2,3 рази (тобто на 49,6% нижче, ніж у контролі) — табл. 3.

Таблиця 2

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою війчастого тіла на 3 добу ($\bar{x} \pm Sx$)

Серія	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6КПГФ _{1α}	ТxB ₂	ЛТВ ₄
Контроль n = 5	44,26±1,96	312,98±12,74	17,41±1,77	12,39±1,10	2,02±0,15
1 група Травма (плацебо), n = 5	711,62±88,30 p < 0,001	517,49±62,35 p < 0,02	25,74±3,08 p < 0,05	13,90±1,61	3,98±0,66 p < 0,05
2 група Травма + парацетамол, n = 5	410,75±56,82 p < 0,001 p ₁ < 0,01	516,38±41,29 p < 0,01	18,13±2,21	12,05±1,36	2,17±0,23 p ₁ < 0,05
3 група Травма + диклофенак, n = 5	426,38±51,15 p < 0,001 p ₁ < 0,05	418,72±43,06 p < 0,05	13,08±1,39 p ₁ < 0,01	11,47±1,20	1,14±0,18 p < 0,01 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01
4 група Травма + дексаметазон, n = 5	308,61±42,40 p < 0,001 p ₁ < 0,01	325,00±31,72 p ₁ < 0,05 P ₂ < 0,01	10,26±1,15 p < 0,01 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,02	9,30±1,09 p ₁ < 0,05	0,95±0,22 p < 0,01 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01

Примітки: p — достовірність різниці відносно контролю; p₁ — достовірність різниці показників відносно даних тварин 1-ої групи; p₂ — достовірність різниці показників відносно даних тварин 2-ої групи; p₃ — достовірність різниці показників відносно даних тварин 3-ої групи; n — число спостережень.

Таблиця 3

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою війчастого тіла на 14 добу ($\bar{x} \pm Sx$)

Серія	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6КПГФ _{1α}	ТxB ₂	ЛТВ ₄
Контроль, n = 5	50,17±3,22	362,33±13,75	12,56±1,15	9,55±0,96	2,97±0,31
1 група Травма (плацебо), n = 5	429,34±52,45 p < 0,001	411,72±35,16	23,91±3,48 p < 0,02	12,75±2,46	4,47±0,99
2 група Травма + парацетамол, n = 5	96,13±5,25 p < 0,001 p ₁ < 0,001	384,91±27,42	13,60±1,48 p ₁ < 0,05	10,50±1,03	3,16±0,38
3 група Травма + диклофенак, n = 5	117,08±8,31 p < 0,001 p ₁ < 0,001	305,74±22,18 p ₁ < 0,05	10,66±1,12 p ₁ < 0,01	9,85±0,86	0,95±0,27 p < 0,01 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01
4 група Травма + дексаметазон, n = 5	64,81±4,36 p < 0,05 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,001	182,67±12,80 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001 p ₃ < 0,01	7,27±0,88 p < 0,01 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 p ₃ < 0,05	6,39±0,76 p < 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,02 p ₃ < 0,02	0,81±0,21 p < 0,001 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001

Примітки: p — достовірність різниці показників відносно контролю; p₁ — достовірність різниці показників відносно даних тварин 1-ої групи; p₂ — достовірність різниці показників відносно даних тварин 2-ої групи; p₃ — достовірність різниці показників відносно даних тварин 3-ої групи; n — число спостережень.

На чотирнадцяту добу спостереження у псевдолікованих тварин зростав вміст у травмованому оці 6-кето-ПГФ_{1α}. Парацетамол і диклофенак викликали нормалізацію цього показника, зменшуючи його на 43,1 та 55,4% відповідно. Водночас, інстиляції дексаметазону різко зменшували кількість 6-кето-ПГФ_{1α} у волозі передньої камери травмованого ока, яка була в 3,3 раза нижче контрольних показників. Кількість тромбоксану B₂ відповідала контролю у тварин, які отримували парацетамол і диклофенак, та була на 33,1% меншою за нього в разі застосування дексаметазону.

Рівень лейкотрієну B₄ через 2 тижні використання парацетамолу не відрізнявся від контрольних показників та зменшувався відносно такого у псевдолікованих тварин при застосуванні диклофенаку

в 3,1 раза, дексаметазону — в 5,5 раза. Обидва зазначені препарати більш ніж в три рази знижували кількість лейкотрієну B₄ в травмованому оці в порівнянні з контрольними величинами.

Вміст білка у волозі передньої камери ока при проникаючій травмі війчастого тіла зростав на третю добу спостереження з (142,57±15,69) мг/мл (контроль) до (219,43±12,68) мг/мл (p < 0,01; n = 5) і досягав (260,12±14,77) мг/мл (p < 0,01; n = 5) на сьому добу та (274,98±14,62) мг/мл (p < 0,001; n = 5) на чотирнадцяту добу спостереження.

Відповідні зміни рівня білка в травмованому оці становили за дії парацетамолу: (186,59±11,84) (p = 0,05; n = 5), (150,55±9,62) (p > 0,05; n = 5) та (144,90±13,71) мг/мл (p > 0,05; n = 5), диклофенаку — (196,48±12,78) (p < 0,05; n = 5), (183,51±8,36) (p =

0,05; $n = 5$) та $(185,93 \pm 7,49)$ мг/мл ($p < 0,05$; $n = 5$), дексаметазону — $(211,42 \pm 15,80)$ ($p < 0,02$; $n = 5$), $(186,50 \pm 7,52)$ ($p < 0,05$; $n = 5$) та $(184,99 \pm 6,14)$ мг/мл ($p < 0,05$; $n = 5$). Отже, на чотирнадцяту добу лікування нормалізація вмісту білка у волозі передньої камери травмованого ока відбувалася тільки під впливом парацетамолу.

Таким чином, парацетамол при проникаючій травмі війчастого тіла досить ефективно знижує кількість ПГЕ₂ та стабілізує вміст ПГФ_{2α}, 6-кето-ПГФ_{1α} тромбоксану В₂, лейкотрієну В₄ і білка на рівні контрольних величин.

Ward D. A. та співавт. [14] вирішального значення в ушкодженні бар'єру кров-водяниста волога при запальному подразненні ока надають простагландинам. За даними Graff G. et al. [5], післятравматичне запалення в оці (парацентез передньої камери) супроводжується значним порушенням окулогематичного бар'єру з екстравазацією протеїнів у вологу передньої камери, що відбувається при збільшенні вмісту в ній простагландину Е₂ в 927 разів (дослідження проведено через 10 хв. після парацентезу). Факт пошкодження структур окулогематичного бар'єру під впливом простагландину Е₂ підтверджено результатами електронної мікроскопії [8].

Крім того, Tsuji F. et al. [12] показали, що вихід білка в очну рідину при запаленні, індукованому простагландином Е₂, супроводжується гіперемією райдужки і помірним міозом. Вплив простагландину Е₂ щодо екстравазації протеїнів з їх виходом в прозорі тканини ока є швидким і дозозалежним [7, 9]. Доведено, що простагландин Е₂ викликає гіперпродукцію очної рідини [13]. З іншого боку, за даними McKibbin M., Menage M. J. [10], простагландин F_{2α} у хворих на глаукому значно зменшує внутрішньоочний тиск в умовах підвищення увеосклерального відтоку [4, 11].

Отже, слід вважати, що між простагландинами Е₂ та F_{2α} існують антагоністичні взаємовідносини щодо впливу на проникність гематоокулярного бар'єру для білка. Це підтверджують отримані нами результати — парацетамол, який нормалізує вміст білка у волозі передньої камери травмованого ока, знижує рівень ПГЕ₂ при нормалізації кількості ПГФ_{2α}, тоді як діклофенак і, особливо дексаметазон, викликають надмірне зменшення останньої.

ВИСНОВКИ

1. В умовах проникаючої травми війчастого тіла значне збільшення вмісту ПГЕ₂ у волозі передньої камери травмованого ока супроводжується підвищенням рівня білка.

2. Дексаметазон зменшує кількість ПГЕ₂ та ПГФ_{2α} у травмованому оці при відсутності нормалізації рівня білка у волозі передньої камери.

3. Парацетамол знижує кількість ПГЕ₂ у травмованому оці та стабілізує вміст ПГФ_{2α}, 6-кето-ПГФ_{1α} тромбоксану В₂, лейкотрієну В₄ і білка на рівні контрольних величин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Логай И. М., Леус Н. М., Титарчук Е. Ф., Цымбалюк Н. А. // Офтальмол. журн. — 1984. — N 6. — С. 371-374.
2. Тиц Н. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Пер. с англ. под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Лабинформ, 1997. — 960 с.
3. Busch M. J., van Oosterhout E. J., Hoynig P. F. // Curr. Eye Res. — 1992. — V. 11, N 1. — P. 5-13.
4. Eisenberg D. L., Camras C. B. // Drug Saf. — 1999. — V. 20, N 6. — P. 505-514.
5. Graff G., Brady M. T., Gamache D. A. et al. // Ocul. Immunol. Inflamm. — 1998. — V. 6, N 4. — P. 227-238.
6. Guimaraes-Filho S. R., Simal C. J., Almeida H. G. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 1992. — V. 25, N 1. — P. 67-73.
7. Kadoi C., Hiraki S., Hayasaka S., Ohtani O. // Ophthalmic. Res. — 1999. — V. 31, N 3. — P. 236-242.
8. Kadoi C., Hiraki S., Hayasaka S., Ohtani O. // Ophthalmic. Res. — 1997. — V. 29, N 6. — P. 365-367.
9. Kato T., Hiraki S., Hayasaka S. // Ophthalmic. Res. — 1998. — V. 30, N 2. — P. 113-119.
10. Mc Kibbin M., Menage M. J. // Eye. — 1999. — N 13, Pt. 1. — P. 31-34.
11. Sagara T., Gatton D. D., Lindsey J. D. et al. // Arch. Ophthalmol. — 1999. — V. 117, N 6. — P. 794-801.
12. Tsuji F., Hamada M., Shirasawa E. // Ocul. Immunol. Inflamm. — 1998. — V. 6, N 1. — P. 19-25.
13. Ueda M., Sugatani J., Unezaki S. et al. // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 1997. — V. 57, N 3. — P. 285-291.
14. Ward D. A., Ferguson D. C., Kaswan R. L., Green K. // J. Ocul. Pharmacol. — 1992. — V. 8, N 1. — P. 69-76.
15. Xu Jin-Tang, Chen Jian. // Праці ІХ-го з'їзду офтальмологів України. — Одеса, 1996. — С. 296.

Поступила 9.10.2001.

EICOSANOIDS EFFECT ON POSTTRAUMATIC INFLAMMATION CAUSED BY A PENETRATING INJURY OF THE CILIARY BODY

Ya. I. Penishkevich

The influence of paracetamol, diclofenac and dexamethasone on the dynamics of eicosanoids and protein content in the humor of the anterior chamber of rabbit eyes with a penetrating injury of the ciliary body was studied. It is established that paracetamol effectively decreases the level of PGE₂ in the injured eyes and stabilizes the content of PGF_{2α}, 6-keto-PGF_{1α}, thromboxane B₂, leucotrien B₄ and protein on control levels. Diclofenac and dexamethasone also decrease the level of PGE₂ in the humor of the anterior chamber of experimental eyes, however, cause an excessive reduction of PGF_{2α} level in the injured eyes, but protein level exceeded the control level.

