

О.П.Кучук, Я.І.Пенішкевич, О.Л.Кухарчук

ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ПРОСТАГЛАНДИНІВ, ПРЕПАРАТУ ММ-706 І ДЕКСАМЕТАЗОНУ НА ФУНКЦІЮ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА В ОЦІ КРОЛИКА З ПОДВІЙНОЮ ПРОНИКНОЮ ТРАВМОЮ СКЛЕРИ

Кафедра факультетської хірургії, ЛОР- та очних хвороб (зав. - проф. І.Ю.Полянський),
кафедра нормальної фізіології (зав. - д.мед.н. О.Л.Кухарчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. В експерименті на кроликах із подвійною проникною травмою склери вивчено вплив простагландинів E_1 , E_2 , $F_2\alpha$, препарату ММ-706 і дексаметазону на динаміку загальної електроретинограми, для оцінки функціонального стану зорового аналізатора. Встановлено, що простагландин E_2 посилює патологічні зміни амплітудних характеристик електроретинограми, що вказує на його безпосередню причетність до зниження функції зорового аналізатора в післятравматичному періоді. Найбільшу ефективність щодо корекції порушень електроретинографічних характеристик травмованого ока виявляє одночасне застосування ММ-706 і дексаметазону.

Ключові слова: травма, око, функція, лікування.

Вступ. В останні роки зростає частота травм органа зору, що є однією з причин первинної інвалідності офтальмологічних хворих [3]. Залишаються маловивченими патогенетичні механізми розвитку ускладнень після проникних поранень ока та нез'ясовані критерії прогнозування перебігу післятравматичних увеїтів. Медикаментозна терапія хворих з проникними травмами ока потребує подальшого вдосконалення [4].

Відомо, що патологічні зміни заднього сегмента ока не завжди можуть бути виявлені навіть клінічно у зв'язку з помутнінням прозорих середовищ (травматична катаракта, гіфема, гемофтальм). Тому в сучасній офтальмології все більшого значення набувають електрофізіологічні методи комплексного функціонального дослідження ока [1].

Мета дослідження. Вивчити вплив екзогенних простагландинів, препарату ММ-706 та дексаметазону на амплітуду хвиль a і b загальної електроретинограми за подвійної проникної травми склери.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження виконані на 40 кроликах породи Пиншила масою 2-2,5 кг (вік- 1-1,5 року). Моделювання травми ока (подвійне проникне поранення склери) проводили під місцевою анестезією (ретробульбарне введення 1,5 мл 2%-ного розчину новокаїну з дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальний мішок 0,25%-ного розчину дикаїну), за асептичних умов, голкою для одноразових ін'єкцій (0,8 x 40 мм). Простагландини (ПГ) E_1 , E_2 та $F_2\alpha$ вводили методом інстиляції в дозах (відповідно): 115 нг - 2 рази на день, 20 мкг - одноразово та 250 нг - 3 рази на день протягом трьох діб (за виключенням ПГ $F_2\alpha$, який вводили впродовж двох тижнів). Дексаметазон інстилювали в око в дозі 0,05 мг шість разів на день протягом двох тижнів. ММ-706 (стабільний негалогенізований аналог простагліну) вводили в дозі 115 нг 3 рази на день впродовж семи діб. Електроретинографію (ЕРГ) проводили на 3, 7, 14-ту та 28-му доби після травми ока. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальний мішок закапували 20%-ний сульфацил натрію (щоденні триразові інстиляції).

Для оцінки впливу простагландинів, ММ-706 і дексаметазону на функцію зорового аналізатора ми обрали метод загальної (ганц-фельд) ЕРГ, яка дозволяє виявити навіть незначні порушення функціонального стану сітківки [5]. Запис електроретинограм проводили на комп'ютеризованій системі ("Медап", Україна) за допомогою електрода, який накладали на

око по лімбу (частота стимулів - 1 Гц, яскравість стимулів - 25 Кд/м², колір стимулів - білий). Функцію зорового аналізатора оцінювали за амплітудою хвиль *a* і *b*.

Статистична обробка отриманих даних проведена на РС IBM 586 за допомогою "Excel-7".

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що подвійна проникна травма склери призводила (табл. 1, табл. 2) до значного зменшення амплітуд хвиль *a* і *b*. Субнормальний тип ЕРГ спостерігали впродовж двох тижнів після поранення ока. ППЕ₁ достовірно зменшував амплітудні електроретинографічні характеристики на 1-шу і 14-ту доби експерименту, тоді як на 3-тю і 28-му доби амплітуди хвиль *a* і *b* відповідали контрольним даним. ППЕ₂ викликав збільшення амплітуд на 1-шу і 3-тю доби спостережень, що змінювалось розвитком субнормального типу ЕРГ, тоді як ППЕ_{2α} швидко нормалізував електроретинографічні амплітудні параметри.

Таблиця 1

Вплив екзогенних простагландинів на амплітуду хвилі *a* (мкВ) загальної електроретинограми у кроликів із подвійною проникною травмою склери ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Серії досліджень	1-ша доба	3-тя доба	14-та доба	28-ма доба
Контроль, n=5	-15,85±1,03	-19,46±2,06	-16,90±1,88	-17,49±1,25
Травма ока, n=5	-7,85±0,88 p<0,001	-7,60±1,03 p<0,001	-8,12±0,99 p<0,01	-18,20±1,51
Травма ока + простагландин E ₁ , n=5	-11,22±0,94 p<0,05 p ₁ <0,05	-17,85±1,14 p ₁ <0,001	-7,80±0,82 p<0,01	-16,96±1,30
Травма ока + простагландин E ₂ , n=5	-19,72±1,41 p ₁ <0,001	-33,29±4,25 p<0,05 p ₁ <0,001	-1,27±0,67 p<0,001 p ₁ <0,001	-5,80±0,92 p<0,001 p ₁ <0,001
Травма ока + простагландин F _{2α} , n=5	-9,43±0,98 p<0,01	-13,92±1,20 p<0,05 p ₁ <0,01	-11,58±0,95 p<0,05 p ₁ <0,05	-19,33±1,16

Примітка: p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю;
p₁ - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин з нелікованою травмою ока; n - число спостережень.

Таким чином, ППЕ₂ сприяє розвитку патологічних змін електроретинограми, що вказує на його безпосередню причетність до порушення функції зорового аналізатора в післятравматичному періоді й узгоджується з даними про потужні прозапальні властивості цього простаноїду [10, 12].

Передумовою для ейкозаноїдної терапії захворювань ока були дані С. Madhu et al. [11] про те, що природні простагландини вільно проникають крізь склеру і рогівку та не підлягають при цьому метаболічним перетворенням. Відомо, що навіть не всі стероїди є ефективними в протизапальній терапії очної патології. Так, преднізолон не впливає на ендотоксин-індукований синтез простагландину E₂ в культурі корнеальних ендотеліальних клітин, а дексаметазон знижує його лише на 53% [8]. Нестероїдні протизапальні засоби ефективно зменшують синтез простагландинів, але при цьому відбуваються суттєві порушення функції зорового аналізатора, що доведено електроретинографічно [9].

Таблиця 2

Вплив екзогенних простагландинів на амплітуду хвилі *b* (мкВ) загальної електроретинограми у кроликів із подвійною проникною травмою склери ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Серії досліджень	1-ша доба	3-тя доба	14-та доба	28-ма доба
Контроль, n=5	58,32±5,71	69,20±5,96	62,47±4,83	66,50±5,78
Травма ока, n=5	24,43±3,26 p<0,001	26,70±2,98 p<0,001	23,67±3,44 p<0,001	63,93±5,41
Травма ока + простагландин E ₁ , n=5	36,28±3,14 p<0,01 p ₁ <0,05	65,50±4,81 p ₁ <0,001	20,48±3,12 p<0,001	67,40±4,88
Травма ока + простагландин E ₂ , n=5	75,95±4,40 p<0,05 p ₁ <0,001	137,53±12,60 p<0,01 p ₁ <0,001	7,25±0,90 p<0,001 p ₁ <0,01	11,43±1,30 p<0,001 p ₁ <0,001
Травма ока + простагландин F _{2α} , n=5	28,15±2,77 p<0,01	57,40±3,81 p ₁ <0,001	51,59±4,64 p ₁ <0,01	64,07±5,19

Примітка: p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин з нелікованою травмою ока; n - число спостережень.

Пошук оптимальних терапевтичних засобів сйкозаноїдної природи в офтальмології продовжується [7]. На нашу думку, застосування простаноїдів для монотерапії патології ока і в подальшому буде давати певні ускладнення, оскільки при цьому не змінюється спектр ендогенних ейкозаноїдів, що безпосередньо впливають, а нерідко і визначають перебіг патологічного процесу в оці. Ми вважаємо, що цих недоліків можна позбутися шляхом спрямованої корекції окиснювального метаболізму арахідонової кислоти двома препаратами - стабільним негалогенізованим аналогом простагландину ММ-706 і дексаметазоном. Одночасне застосування цих препаратів дозволяє, по-перше, зменшити генерацію ейкозаноїдів у зоні запалення взагалі (дексаметазон інгібує фосфоліпази А та С), по-друге, створити екзогенний пул ММ-706, який має мембранопротекторні, антиагрегантні та антиоксидантні властивості [2]. Підставою для використання стабільного похідного простагландину при травмах ока стали результати роботи S.Chemtob et al. [6], які показали, що інгібітори циклооксигенази запобігають післяшемічному збільшенню продукції малонового альдегіду в сітківці, а нейтралізатори кисневих радикалів - змінюють синтезу ейкозаноїдів.

За подвійної проникної травми склери (табл.3, табл.4) позитивний вплив ММ-706 на амплітуду хвиль *a* і *b* виявляли вже в 1-шу добу спостережень, проте абсолютна величина амплітуди залишалась меншою за контроль і досягала норми лише на 3-тню добу лікування. Дексаметазон, навпаки, в перші два тижні не впливав на амплітуду хвилі *a*, але на 1-шу і 3-тню доби лікування значно підвищував амплітуду хвилі *b*. Остання на 14-ту добу введення дексаметазону знову набувала величин, нижчих за контроль, а на 28-му - відповідала даним у тварин контрольної групи. Одночасне введення в травмоване око ММ-706 і дексаметазону нормалізувало амплітудні характеристики ЕРГ з 1-ї доби лікування. Таким чином, за подвійної проникної травми склери найбільшу ефективність щодо корекції порушень електроретинографічних характеристик травмованого ока виявляє лікування з одночасним введенням препарату ММ-706 і дексаметазону.

Таблиця 3

Вплив ММ-706 і дексаметазону на амплітуду хвилі *a* (мкВ) загальної електроретинограми у кроликів із подвійною проникною травмою склери ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Серії досліджень	1-ша доба	3-тя доба	14-та доба	28-ма доба
Контроль, n=5	-15,85±1,03	-19,46±2,06	-16,90±1,88	-17,49±1,25
Травма ока, n=5	-7,85±0,88 p<0,001	-7,60±1,03 p<0,001	-8,12±0,99 p<0,01	-18,20±1,51
Травма ока + ММ-706, n=5	-12,55±1,32 p ₁ <0,05	-18,60±1,17 p ₁ <0,001	-17,39±1,23 p ₁ <0,001	-18,55±1,08
Травма ока + дексаметазон, n=5	-9,35±0,94 p<0,002	-10,29±1,02 p<0,01	-9,46±0,90 p<0,01	-12,38±1,26 p<0,05 p ₁ <0,02
Травма ока + ММ-706 + дексаметазон, n=5	-16,05±1,14 p ₁ <0,001	-20,43±1,98 p ₁ <0,001	-18,55±1,41 p ₁ <0,001	-18,60±1,74

Примітка: p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин з нелікованою травмою ока; n - число спостережень.

Таблиця 4

Вплив ММ-706 і дексаметазону на амплітуду хвилі *b* (мкВ) загальної електроретинограми у кроликів із подвійною проникною травмою склери ($\bar{x} \pm S\bar{x}$)

Серії досліджень	1-ша доба	3-тя доба	14-та доба	28-ма доба
Контроль, n=5	58,32±5,71	69,20±5,96	62,47±4,83	66,50±5,78
Травма ока, n=5	24,43±3,26 p<0,001	26,70±2,98 p<0,001	23,67±3,44 p<0,001	63,93±5,41
Травма ока + ММ-706, n=5	35,40±3,25 p<0,02 p ₁ <0,05	66,71±5,13 p ₁ <0,001	58,94±5,42 p ₁ <0,001	62,70±5,05
Травма ока + дексаметазон, n=5	42,14±5,08 p ₁ <0,05	41,35±6,10 p<0,02	40,39±4,92 p<0,02 p ₁ <0,05	68,26±5,80
Травма ока + ММ-706 + дексаметазон, n=5	55,29±4,60 p ₁ <0,001	63,19±5,44 p ₁ <0,001	66,21±5,80 p ₁ <0,001	69,57±5,39

Примітка: p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁ - ступінь достовірності різниць показників відносно даних тварин з нелікованою травмою ока; n - число спостережень.

Висновки.

1. За подвійної проникної травми склери простагландин E₂ посилює патологічні зміни амплітуди електроретинограми, що вказує на його безпосередню причетність до зниження функції зорового аналізатора в післятравматичному періоді.

2. Найбільшу ефективність щодо корекції порушень електроретинографічних характеристик травмованого ока виявляє лікування з одночасним використанням препарату ММ-706 і дексаметазону.

Література. 1. *Диагностическая ценность функциональных методов исследования при контузионных поражениях сетчатки / Мистри Алимеш, Жабоедов Г.Д., Седой Л.А. и др. // Офтальмол. журн. - 1994. - №6. - С. 341-346.* 2. *Кухарчук А.Л., Гоженко А.И., Лилле Ю.Е., Лоппе М.* Влияние простаглицина и его синтетического аналога ММ-706 на функциональное состояние почек при сулемовой нефропатии // *Эксперим. и клин. фармакол. - 1992. - Т.55, № 5. - С. 36-39.* 3. *Либман Е.С., Шахова Е.В.* Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России // *Труды VII съезда офтальмологов России. - Ч. 2. - Москва, 2000. - С.209-214.* 4. *Лозай И.М., Петруня А.М., Воронцов С.В., Пантелеев Г.В.* Иммунопатологические нарушения у больных с проникающими ранениями глаза // *Офтальмол. журн. - 1999. - №4. - С. 240-243.* 5. *Шамшинова А.М., Волков В.В.* Функциональные методы исследования в офтальмологии. - М.: Медицина. 1998. - 416 с. 6. *Chemtob S., Hardy P., Abran D.* Peroxide-cyclooxygenase interactions in postasphyxial changes in retinal and choroidal hemodynamics // *J. Appl. Physiol. - 1995. - V.78, №6. - P. 2039-2046.* 7. *Enyedi L.B., Freedman S.F., Buckley E.G.* The effectiveness of latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma // *J. Aapos. - 1999. - V.3, №1. - P. 33-39.* 8. *Garcia-Cabanes C., Palmero M., Bellot J.L., Orts A.* PGE2 synthesis by corneal endothelial cells: effect of glucocorticoids and NSAIDs // *Ophthalmic. Res. - 1999. - V.31, №1. - P. 42-46.* 9. *Hanna N., Lachapelle P., Roy M.S.* Alterations in the electroretinogram of newborn piglets by propionic acid-derivative nonsteroidal antiinflammatory drugs but not by indomethacin and diclofenac // *Pediatr. Res. - 1995. - V.37, №1. - P. 81-85.* 10. *Kadoi C., Hiraki S., Hayasaka S., Ohtani O.* Inhibitory effect of nilvadipine on disruption of blood-aqueous barrier induced by prostaglandin E2 application in pigmented rabbits: A morphologic study // *Ophthalmic. Res. - 1999. - V.31, №3. - P. 236-242.* 11. *Madhu C., Rix P., Nguyen T.* Penetration of natural prostaglandins and their ester prodrugs and analogs across human ocular tissues *in vitro* // *J. Ocul. Pharmacol. Ther. - 1998. - V.14, №5. - P. 389-399.* 12. *Xu Jin-Tang, Chen Jian.* Changes of prostaglandin E₂ (PGE₂) levels and histopathology posterior segments of the eye after severe alkali burns // *Праці ІХ-го з'їзду офтальмологів України. - Одеса, 1996. - С. 296.*

THE INFLUENCE OF EXOGENOUS PROSTAGLANDINS, MM-706 REMEDY AND DEXAMETHASONE ON THE FUNCTION OF A VISUAL ANALYZER IN A RABBIT'S EYE WITH A DOUBLE PENETRATING INJURY OF THE SCLERA

O.P.Kuchuk, Ya.I.Penishkevych, O.L.Kukharchuk

Abstract. The influence of prostaglandins E₁, E₂, F_{2a}, MM-707 preparation and dexamethasone on the dynamics of the general electroretinogram was studied in experiments on rabbits with a double penetrating injury of the sclera for the purpose of evaluating the functional state of the visual analyzer. It was established, that prostaglandin E₂ enhanced the impairments of amplitude characteristics of the electroretinogram, pointing out to its direct participation in decreasing the function of the visual analyzer in the posttraumatic period. The highest efficacy as to correction of electroretinographic characteristics of an injured eye demonstrates a simultaneous use of MM-707 and dexamethasone.

Key words: injury, eye, function, treatment.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 12.09.2000 року