

УДК 617.7-001.4-02:617.715-06-085

Я.І. Пенішкевич

**ЗМІНИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ
ЛІПІДІВ У ТРАВМОВАНОМУ ОЦІ ПРИ
ПРОНИКНОМУ ПОРАНЕННІ СКЛЕРИ,
УСКЛАДНЕНОМУ ВВЕДЕННЯМ
ЕНДОТОКСИНУ В СКЛОПОДІБНЕ ТІЛО:
ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ПРОСТАНОЇДІВ ТА
ІНГІБІТОРІВ ЇХ СИНТЕЗУ**

Буковинська державна медична академія
кафедра факультетської хірургії, очних та ЛОР хвороб
(зав. – д. мед. н., проф. І.Ю. Полянський)
м. Чернівці

Ключові слова: око, травма,
ліпопероксидація, ейкозаноїди,
лікування

Key words: eye, trauma, lipid
peroxidation, eicosanoids, treatment

Резюме. В експерименте на кроликах досліджено вплив парацетамолу, диклофенаку, дексаметазону та простагландинів E_1 , E_2 та $F_{2\alpha}$ на динаміку зміненого вмісту малінового альдегіду в волозі передньої камери ока при проникаючому раненні склери, ускладненому введенням ендотоксину в стекловидне тіло. Установлено, що введення ендотоксину в стекловидне тіло при проникаючому раненні склери призводить до різкого збільшення вмісту малінового альдегіду в волозі передньої камери травмованого ока. Простагландин E_2 сприяє додатковому підвищенню інтенсивності внутрішньої ліпопероксидації, а простагландини E_1 та $F_{2\alpha}$, навпаки, знижують рівень продуктів перекисного окислення ліпідів травмованого ока. Парацетамол, диклофенак та дексаметазон при проникаючому раненні склери з введенням ендотоксину в стекловидне тіло суттєво зменшують, однак не нормалізують вміст малінового альдегіду в волозі передньої камери травмованого ока.

Summary. The influence of paracetamol, diclofenac, dexamethasone and prostaglandins E_1 , E_2 and $F_{2\alpha}$ on dynamic of malonic aldehyde content changes in the eye anterior chamber aqueous humor with a penetrating injury of sclera, complicated by endotoxin injection into vitreous was studied in experiment on rabbits. It was determined that endotoxin injection into vitreous with a penetrating injury of sclera results in sharp increase of malonic aldehyde content in the anterior chamber aqueous humor of the injured eye. Prostaglandin E_2 promotes additional increase of intraocular lipid peroxidation intensity, and prostaglandins E_1 and $F_{2\alpha}$ on the contrary, decrease the level of lipid peroxidation products of the injured eye. Paracetamol, diclofenac and dexamethasone essentially decrease, however do not normalize the malonic aldehyde content in the anterior chamber aqueous humor of the eye with a penetrating injury of sclera, complicated by endotoxin injection into vitreous body.

Відомо, що провідною ланкою патогенезу бактеріального ендоефтальміту є інвазія збудника у порожнину ока з наступним його розмноженням і розвитком деструктивної гнійної запальної реакції. При запальному процесі у склоподібному тілі накопичується велика кількість різноманітних токсичних речовин: екзо- та ендотоксини, протеази, ферменти лейкоцитів, гістамін, серотонін, гідроперекиси та пероксидні радикали, тобто формується “депо” токсичних продуктів [8]. Інтенсивне накопичення продуктів

та медіаторів запалення, зокрема кисневих радикалів, у травмованому оці сприяє підтриманню та прогресуванню запальної реакції вже незалежно від наявності життєздатного збудника [5]. Тому для оптимізації лікування післятравматичного запалення ока необхідно чітко уявляти вплив лікарських препаратів на процеси пероксидного окиснення ліпідів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження виконані на 40 очах 40 кроликів породи “шиншила” з масою тіла від 2,5 до 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). Проникну травму склери виконували за асептичних умов сколеним лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний розтин довжиною 4 мм. У склоподібне тіло вводили 10 нг ендотоксину *Salmonella typhimurium*. Проводили елементарну хірургічну обробку рани в асептичних умовах. Перед початком операції виконували ретробульбарну анестезію 2% розчином новокаїну (2 мл) та інстилювали у кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчин дикаїну. Забір вологи передньої камери проводили в асептичних умовах одноразовим інсуліновим шприцем у кількості 0,35 мл, під місцевою анестезією.

Простагландини (ПГ) E_1 та $F_{2\alpha}$ вводили методом інстиляції в дозах, відповідно: 115 нг 2 рази на день та 250 нг 3 рази на день. ПГ E_1 закапували протягом трьох діб, а ПГ $F_{2\alpha}$ - два тижні. ПГ E_2 у дозі 20 мкг закладали за повіку у вигляді мазі 1 раз на день протягом трьох діб.

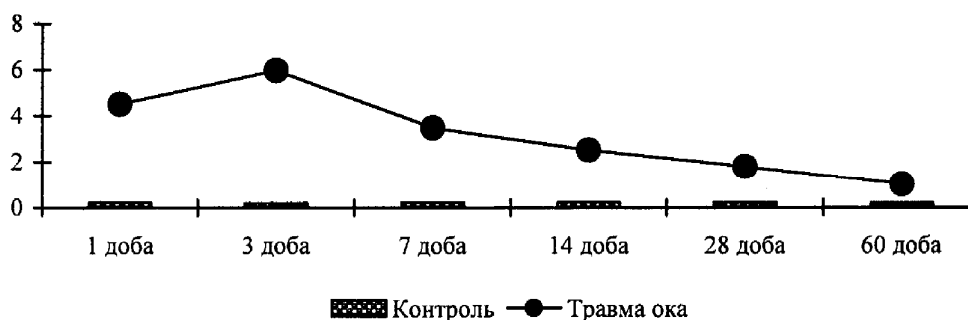


Рис. 1. Динаміка змін вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери ока в умовах проникної травми склери, обтяженої введенням ендотоксину у склоподібне тіло (нмоль/мг білка)

Інстиляції ПГ E_1 достовірно зменшували інтраокулярний рівень малонового альдегіду (табл., рис. 2): на третю добу лікування - на 75,4%, на сьому - на 80,5%. Проте на чотирнадцяту добу спостереження (після відміни препарату) відбувалося його підвищення на 84,5%, а на двадцять восьму - на 135,8%. ПГ E_2 збільшував кількість малонового альдегіду у волозі передньої камери травмованого ока протягом всього періоду експерименту: на першу добу - в 1,4 раза, на третю добу - в 1,5 раза, на сьому добу - в 1,4 раза. ПГ $F_{2\alpha}$, навпаки, достовірно зменшував вміст малонового альдегіду: на першу

Консервативне лікування травми ока полягало у призначенні щоденних п'ятиразових інстиляцій 1% розчину парацетамолу, 0,1% розчину диклофенаку або 0,1% розчину дексаметазону протягом двох тижнів. Для профілактики бактеріальної інфекції у кон'юнктивальну порожнину закапували 20% сульфацил натрію (щоденні триразові інстиляції).

Вміст малонового альдегіду у волозі передньої камери ока визначали за методикою І.Д.Стальної, Т.Г.Гарішвілі [11].

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проникній травмі склери з введенням ендотоксину в склоподібне тіло рівень малонового альдегіду у волозі передньої камери ушкодженого ока був значно вищим за такий у контрольних тварин (рис. 1). Максимальне підвищення ($p < 0,001$) спостерігалось на третю добу експерименту, але і наприкінці досліду вміст малонового альдегіду у волозі передньої камери травмованого ока перевищував контроль у 5,1 раза ($p < 0,001$).

добу - на 92,9%, на третю - на 95,8%, на сьому - на 93,1%, на чотирнадцяту - на 91,6%, на двадцять восьму - на 82,1%, на шестидесяту - на 83,2%.

У період лікування тварин інгібіторами окиснювального метаболізму арахідонової кислоти (табл., рис. 3) спостерігалось достовірне зменшення вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери травмованого ока. Парацетамол знижував рівень малонового альдегіду в 1,7-2,3 раза, диклофенак - в 2,2-3,1 раза, дексаметазон - в 1,2-1,6 раза.

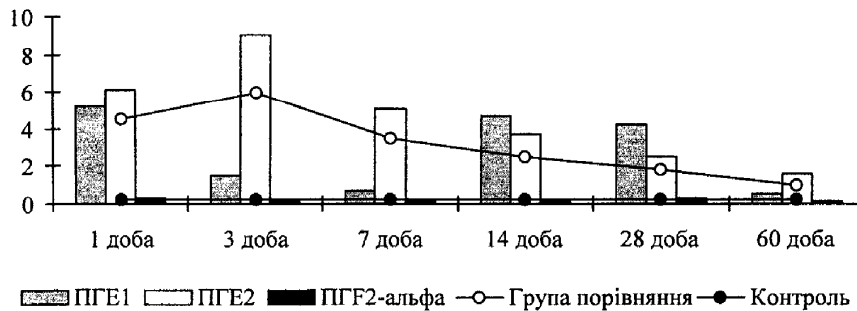


Рис. 2. Вплив простагландинів E₁, E₂ та F_{2α} на зміну вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери ока в умовах проникної травми склери, обтяженої введенням ендотоксину в склоподібне тіло ока (нмоль/мг білка)

Отже, при проникному пораненні склери, ускладненому введенням ендотоксину в передню камеру, у травмованому оці різко зростає інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів. При цьому ПГЕ₂ збільшує інтенсивність ліпоперок-

сидації, простагландини E₁ та F_{2α} зменшують її, а інгібітори окиснювального метаболізму арахідонової кислоти в різній мірі сприяють пригніченню вільнорадикальних реакцій.

Динаміка змін вмісту малонового альдегіду (нмоль/мг білка) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів та при блокаді синтезу ейкозаноїдів в умовах проникної травми склери, обтяженої введенням ендотоксину в склоподібне тіло ока (x±Sx)

| Серії досліджень | 1 доба | 3 доба | 7 доба | 14 доба | 28 доба | 60 доба |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Контроль, n=5 | 0,22±0,02 | 0,20±0,01 | 0,22±0,02 | 0,23±0,02 | 0,21±0,02 | 0,20±0,02 |
| Травма, плацебо, n=5 | 4,95±0,28 | 6,55±0,51 | 3,83±0,25 | 2,75±0,47 | 1,96±0,24 | 1,11±0,12 |
| ПГЕ ₁ , n=5 | 5,69±0,27 | 1,61±0,17*** | 0,74±0,08*** | 5,08±0,32** | 4,63±0,37*** | 0,58±0,02** |
| ПГЕ ₂ , n=5 | 6,70±0,57* | 9,90±0,58** | 5,51±0,61* | 4,04±0,42 | 2,75±0,34 | 1,71±0,28 |
| ПГF _{2α} , n=5 | 0,35±0,03*** | 0,27±0,03*** | 0,26±0,03*** | 0,23±0,03*** | 0,35±0,03*** | 0,19±0,02*** |
| Парацетамол, n=5 | 2,75±0,21*** | 3,86±0,23** | 1,63±0,13*** | 1,44±0,16* | 0,96±0,14** | 0,78±0,13 |
| Диклофенак, n=5 | 1,62±0,12*** | 2,75±0,30*** | 1,67±0,21*** | 1,12±0,12** | 0,89±0,10** | 0,82±0,11 |
| Дексаметазон, n=5 | 4,00±0,42 | 4,96±0,25* | 2,59±0,31* | 1,69±0,13 | 1,46±0,15 | 0,80±0,10 |

Примітка. p - ступінь вірогідності різниці показників відносно групи порівняння (травма ока без лікування): * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001. n - число спостережень.

Деякі автори пояснюють активацію ліпопероксидації при травмах ока з позицій загальної стрес-реакції і зосереджують увагу на тому, що універсальним механізмом клітинних ушкоджень при стресі є активація процесів перекисного окиснення ліпідів [7, 12], яке підсилюється в разі пригнічення фізіологічної антиоксидантної системи [4]. В експерименті на кроликах встановлено, що гострий стрес сприяє підвищенню проникності гемато-офтальмічного бар'єру, про що свідчить достовірне збільшення концентрації білка у внутрішньоочній рідині [14]. Після стресу антитрипсинова активність водявої вологи ока значно зростає, що, на думку авторів, є компенсаторною реакцією на інтенсифікацію пероксидної деструкції білків [13].

Ми не заперечуємо стрес-залежної активації пероксидного окиснення ліпідів в оці, але лише в тому випадку, коли стрес-реакція поєднується з тяжкими системними метаболічними порушеннями, як це спостерігається, наприклад, при краш-синдромі, при якому збільшення інтраокулярного вмісту малонового альдегіду супроводжується нестачею антиоксидантів у склері, рогівці, судинній оболонці та в кришталіку ока [3].

Очевидно, що передумовою для генералізованої активації процесів ліпопероксидації в травмованому оці повинна бути інфільтрація його тканин поліморфноядерними лейкоцитами, адже відомо, що нейтрофільні гранулоцити виступають як детектор запалення, його інтенсивності,

кінетики та тенденції розвитку. Проникна травма ока є дестабілізуючим чинником, на який система неспецифічного імунного захисту реагує активацією киснезалежних біоцидних систем ней-

трофільних гранулоцитів [2]. Зокрема, саме в цьому випадку гістохімічні дослідження констатують високу оксидоредуктазну активність епітелію регенеруючої рогівки [1].



Рис. 3. Вплив блокади синтезу простагландинів на зміну вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери ока в умовах проникної травми склери, обтяженої введенням ендотоксину в склоподібне тіло ока (нмоль/мг білка)

За даними Югай М.Т., Формазюк В.Е., Сергиенко В.И. и др. [9], різноманітні запальні захворювання очей (іридоцикліт, кератит), а також кровотечі в порожнину ока (післятравматичні, післяопераційні) супроводжуються міграцією великої кількості лейкоцитів у внутрішньоочну рідину. Перекис водню та іони хлору містяться у водявій рідині та у самому кришталіку, що може сприяти генерації вільних радикалів у мієлопероксидазній системі з пошкодженням капсули кришталіка, внаслідок чого виникає катаракта.

Активация процесів ліпопероксидації у вогнищі запалення є ініціюючим моментом розвитку його першої стадії, або фази альтерації. Судинні реакції і гемокоагуляційні зсуви створюють зону ішемії, що викликає вторинну альтерацію з участю фосфоліпаз, протеїназ, лізосомальних ферментів і продуктів ліпопероксидації, що накопичуються внаслідок збільшення генерації активних форм кисню за ішемічними і реперфузійними механізмами [6,10].

Результати нашого дослідження свідчать про певну роль у механізмах активації пероксидного окиснення ліпідів ПГЕ₂, адже останній істотно збільшує рівень малонового альдегіду у волозі

передньої камери травмованого ока, а пригнічення синтезу простагландинів зменшує інтенсивність ліпопероксидації у травмованому оці. Водночас, при проникній травмі склери, ускладненій введенням ендотоксину в склоподібне тіло, ПГЕ₁ та ПГФ_{2α} також володіють здатністю знижувати інтраокулярний вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів.

ВИСНОВКИ

1. Введення ендотоксину в склоподібне тіло при проникному пораненні склери призводить до різкого збільшення вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери травмованого ока.

2. Простагландин Е₂ сприяє додатковому підвищенню інтенсивності внутрішньоочної ліпопероксидації, а простагландини Е₁ та F_{2α}, навпаки, знижують рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів у травмованому оці.

3. Парацетамол, диклофенак і дексаметазон при проникному пораненні склери з введенням ендотоксину в склоподібне тіло істотно зменшують, однак не нормалізують вміст малонового альдегіду у волозі передньої камери травмованого ока.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волоховская З.П., Амансахатов Ш.А. Исследование оксидоредуктазной системы роговицы в динамике регенерации сквозных ранений // Офтальмол. журн. - 1991. - №5. - С. 309-314.

2. Изучение биоцидности нейтрофильных гранулоцитов и модулирующего влияния миелогида и тимогена в условиях экспериментальной травмы глаза / Волик Е.И., Колесникова Н.В., Евлевский А.А.,

Гурджиян К.Д. // Праці наук. конф. офтальмологів, присвяченої 90-річчю акад. Н.О.Пучковської. - Одеса, 1998. - С. 374-376.

3. Изменения структуры глаза у крыс при синдроме длительного раздавливания / Павлюченко К.П., Ельский В.Н., Сидун М.С., Данильченко С.А. // Офтальмол. журн. - 1999. - №3. - С. 181-184.

4. Кашинцева Л.Т., Михейцева И.Н. Перекисное

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

окисление липидов у больных сахарным диабетом с изменениями глазного дна // Офтальмол. журн. - 1996. - №1. - С. 52-55.

5. Метелицына И.П., Родин С.С. Роль лизосомных протеаз в развитии интраокулярного воспаления при экзогенном бактериальном эндофтальмите // Офтальмол. журн. - 1992. - №4. - С. 205-206.

6. Насыров Х.М., Кондратенко Р.М. К прооксидантному действию медиаторов воспаления // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1992. - №3. - С. 12-14.

7. Расин О.Г. Исследование продуктов пероксидного окисления липидов при химических ожогах глаз тяжелой степени с применением ПАВ "Мирамистин" // Праці IV-ої міжнар. конф. з офтальмології. - К., 1998. - С. 156-157.

8. Родин С.С. Современные подходы к лечению экзогенного бактериального эндофтальмита // Офтальмол. журн. - 1992. - №4. - С. 235-238.

9. Роль миелопероксидазы - продукта полиморфно-ядерных лейкоцитов в патогенезе катаракты /Югай М.Т., Формазюк В.Е., Сергиенко В.И. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1992. - Т.114, №10. - С. 364-366.

10. Сапрыкин В.П., Галанкин В.Н. Ультраструктурная характеристика нефлогенного и флогенного реагирования моно- и полинуклеарных фагоцитов при их взаимодействии со *Staphylococcus aureus* // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1998. - №1. - С.22-26.

11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.

12. Танчин І.А., Сеньків Н.Б., Кривко Ю.А. Перекисне окиснення ліпідів водянистої вологи ока при діатермокоагуляції вортикозних вен // Праці наук. конф. офтальмологів, присвяченої 90-річчю акад. Н.О.Пучковської. - Одеса, 1998. - С. 471.

13. Тарасенко В.В., Плюшко Д.Г. Активация протеолитических ферментов тканей глаза при стрессе и её коррекция ионолом // Офтальмол. журн. - 1992. - №4. - С. 233-235.

14. Тарасенко В.В., Корниенко В.В. Гуморальные сдвиги внутренней среды глаза при остром эмоциональном стрессе у кроликов // Праці IX-го з'їзду офтальмологів України. - Одеса, 1996. - С. 88-89.

