

15. Пеньков М.А., Мирошник Д.М. Профилактика внутриглазной раневой инфекции // Офтальмол. журн. – 1991. – №3. – С. 183-184.
16. Прокофьева Г.Л., Моженков В.П., Абакумова Л.Я. и др. Значение исследования слезы в ранней диагностике инфицирования при проникающих травмах глаза // Вестн. офтальмол. – 1994. – Т.110, № 2. – С. 10-11.
17. Сухина Л.А., Зорина М.Б., Смирнова А.Ф., Сухина И.В. Характер инфицированных проникающих ранений глазного яблока в различные сроки после травмы и ближайшие исходы лечения // Офтальмол. журн. – 1992. – №4. – С. 200-203.
18. Федорищева Л.Е., Шемятенков Р.Н., Южаков А.М., Тихомирова Л.И. Математический метод прогнозирования возможности развития гнойных осложнений у больных с прободными травмами глаза // Вестн. офтальмол. – 1990. – Т.106, № 5. – С. 27-30.
19. Хорошилова-Маслова И.П., Андреева Л.Д. Изучение коллагенового профиля в новообразованной соединительной ткани в посттравматических глазах // Офтальмол. журн. – 1997. – №2. – С. 115-120.

SUMMARY

COLLAGENOLYSIS INTENSITY CHANGES IN THE ANTERIOR CHAMBER AQUEOUS HUMOR OF EYES WITH A PENETRATING INJURY OF SCLERA, COMPLICATED BY THE ENDOTOXIN INJECTION INTO VITREOUS: THE INFLUENCE OF PARACETAMOL, DICLOFENAC, DEXAMETHASONE AND PROSTAGLANDINS E₁, E₂, F_{2α}

Penishkevich Ya.I.

The influence of prostaglandins E₁, E₂ and F_{2α}, paracetamol, diclofenac and dexamethasone on the dynamics of collagenolytic activity changes in the anterior chamber aqueous humor of rabbit eyes with a penetrating injury of sclera, complicated by endotoxin injection into vitreous was studied. It's postulated, that acute period of a posttraumatic inflammation is characterized by essential decrease of collagenolysis intensity in injured eyes. Prostaglandin E₂ causes additional intense inhibition of collagenolytic activity. The influence of PGE₁, PGF_{2α}, paracetamol, diclofenac and dexamethasone in acute period of inflammation is characterized by considerable increase (exceeding control values) of collagen lysis intensity on injured eyes.

Key words: an eye, trauma, inflammation, proteolysis, prostaglandins

УДК 617.7-001.4-002-092

ВПЛИВ ПРОСТАГЛАНДИНІВ ТА ІНГІБІТОРІВ ЇХ СИНТЕЗУ НА ДИНАМІКУ ЗМІН ЛОКАЛЬНОГО ФІБРИНОЛІЗУ ЗА ПРОНИКНОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ, УСКЛАДНЕНОЇ ВВЕДЕННЯМ ЕНДОТОКСИНУ В ПЕРЕДНЮ КАМЕРУ ОКА

Пенішкевич Я.І.

Буковинська державна медична академія, м. Чернівці

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

Вступ. Відомо, що порушення гематоофтальмічного бар'єру викликає цілу низку патологічних процесів – від аутоімунного запалення до надлишкового розвитку фіброзної тканини, що призводить до прогресуючої атрофії ока [5]. Літературні дані свідчать, що одним з найбільш частих ускладнень посттравматичного запалення ока є зниження прозорості кришталика, що нерідко закінчується розвитком катаракти і операційним втручанням [1]. За проникних поранень очного яблука загоювання ран відбувається з утворенням грануляційної тканини, яка локалізована не тільки в ділянці рани, але і за ходом раньового каналу. Ці зміни поєднуються з процесами організації геморагічних крововиливів і призводять до утворення шварт, що є тяжким ускладненням післятравматичного запалення [8, 15]. Зокрема, плівчаста катаракта, що є наслідком травматичного увеїту, пов'язана з альтераційним запаленням та наступним утворенням фіброзної тканини на основі нелізованих відкладань фібрину [7].

Отже, для профілактики післятравматичних ускладнень потрібно чітко уявляти вплив протизапальних засобів на інтраокулярний фібриноліз.

Матеріали і методи. 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 дво-разовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчину дикаїну). Проникну травму рогівки виконували за асептичних умов скопленням лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний розтин довжиною 4 мм. У передню камеру ока вводили 10 нг ендотоксину *Salmonella typhimurium*. Проводили елементарну хірургічну обробку рани (ушивання рогівки) за асептичних умов. Перед початком операції виконували ретробульбарну анестезію 2% розчином новокаїну (2 мл) та інстилювали в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчин дикаїну. Забір вологи передньої камери проводили за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцем у кількості 0,35 мл, під місцевою анестезією.

Простагландини (ПГ) E₁ та F_{2α} вводили методом інстиляції в дозах, відповідно: 115 нг 2 рази на день, та 250 нг 3 рази на день. ПГ E₁ закрापували впродовж трьох діб, а ПГ F_{2α} – два тижні. ПГ E₂ у дозі 20 мкг закладали за повіку у вигляді мазі 1 раз на день протягом трьох діб.

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

Визначення фібринолітичної активності у волозі передньої камери ока проводили за лізисом азосполук [9]. Вологу передньої камери ока (0,05 мл) змішували з 0,95 мл боратного буфера (рН 9.0). По 0,5 мл суміші вносили в 2 ряди пробірок із позначеннями "СФА" (сумарна фібринолітична активність) і "НФА" (неферментативна фібринолітична активність). Пробірки "СФА" містили 1 мг азофібрину, 1 мг плазміногену ("Simko Ltd", Україна) і 1 мл боратного буфера (рН 9.0). У пробірці "НФА", крім того, додавали 5 мг епсилон-амінокапронової кислоти, для пригнічення активності плазміну. У дублікати пробірок "РП" (розчин порівняння) замість гомогенату додавали 0,5 мл боратного буфера. Усі пробірки одночасно інкубували у водяному термостаті "ГПС-8" за температури 37°C впродовж 15 хв. За цей період відбувається розпад азофібрину і звільнення азобарвника

в інкубаційний розчин пропорційно фібринолітичній активності тканин. Після інкубації всі пробірки одночасно охолоджували до 5°C з метою припинення лізису азофібрину. У кожному пробірці додавали по 20 мкл 5 М розчину NaOH для створення лужного середовища. Потім вміст пробірок фільтрували через прошарок вати, що утримувався в шприцах. На спектрофотометрі "СФ-46" (довжина хвилі 440 нм) вимірювали оптичну щільність проб. Отримані екстинції перераховували на 1 г тканини за 1 год інкубації мкг азофібрину на 1 мл за хв. Ферментативний фібриноліз (ФФА) визначали як різницю між сумарною і неферментативною фібринолітичною активністю тканини.

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

Результати досліджень та їх обговорення. Ферментативний фібриноліз у тварин з проникною травмою рогівки, ускладненою введенням ендотоксину в передню камеру ока (табл. 1), був меншим за контроль впродовж всього періоду досліджу: на першу добу – на 37,9%, на третю – на 50,4%, на сьому – на 37,2%, на чотирнадцяту – на 52,7%, на двадцять восьму – на 45,0%, на шестидесяту – на 41,3%.

Таблиця 1

Динаміка змін ферментативної фібринолітичної активності (мкг азофібрину на 1 мл за хв) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів та при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми рогівки, обтяженої введенням ендотоксину в передню камеру ($x \pm Sx$)

Серії досліджень	1 доба	Здоба	7 доба	14 доба	28 доба	60 доба
Контроль, n=5	22,77±1,14	22,88±1,52	22,46±0,79	25,72±1,00	24,17±1,09	17,99±1,38
Травма, n=5	14,14±1,38 ••	11,35±1,56 •••	14,11±1,80 ••	12,16±0,77 •••	13,28±1,15 •••	10,55±1,14 ••
Травма + ПГЕ ₁ , n=5	18,51±1,08 • *	24,98±0,85 ***	15,86±1,09 ••	24,69±1,43 ***	33,37±1,82 •• ***	20,37±1,09 ***
Травма + ПГЕ ₂ , n=5	15,62±2,13 •	27,18±2,25 ***	10,23±2,17 •••	8,99±1,45 •••	6,94±0,62 ••• **	5,92±0,86 ••• *
Травма + ПГФ _{2α} , n=5	20,14±1,09 **	31,50±1,32 •• ***	27,29±1,03 •• ***	64,39±3,57 ••• ***	22,91±1,00 ***	15,28±0,67 **
Травма + парацетамол, n=5	14,14±0,04 •••	12,85±0,62 •••	12,59±0,34 •••	15,01±0,134 ••• **	12,53±0,06 •••	8,08±0,11 •••
Травма + діклофенак, n=5	15,68±0,10 •••	15,86±0,59 •• *	19,87±0,54 • *	25,21±0,40 ***	16,81±0,30 ••• *	5,89±0,12 ••• **
Травма + дексаметазон, n=5	16,03±0,02 •••	17,66±0,67 • **	20,34±0,18 • **	20,29±0,36 ••• ***	15,58±0,14 •••	8,90±0,16 •••

Примітки:

• – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю:

• – $p < 0,05$; •• – $p < 0,01$; ••• – $p < 0,001$;

* – ступінь достовірності різниць показників відносно даних групи тварин з травмою ока без лікування:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

n – число спостережень.

Простагландин E_1 дещо підвищував ФФА на першу і сьому доби спостереження, нормалізував її на третю, чотирнадцяту і шестидесяту доби, а на двадцять восьму добу експерименту ферментативний фібриноліз у травмованому оці перевищував контрольні величини на 38,0%. За використання ПГЕ₂ нормалізація ФФА у волозі передньої камери травмованого ока спостерігалася на третю добу досліду, однак надалі інтенсивність ферментативного фібринолізу значно зменшувалася і наприкінці експерименту була втричі нижчою за контрольні показники. Простагландин $F_{2\alpha}$ значно збільшував ензиматичний лізис фібрину на третю, сьому і чотирнадцяту доби лікування, а на першу, двадцять восьму і шестидесяту доби спостереження ФФА відповідала такій у тварин контрольної групи.

Серед інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти жоден не виявився ефективним щодо корекції порушення в травмованому оці ферментативного фібринолізу: тільки діклофенак і лише на чотирнадцяту добу лікування нормалізу-

вав ФФА, але в інші періоди дослідження за дії всіх трьох препаратів інтенсивність ензиматичного лізису фібрину була значно меншою за контрольні величини.

Введення ендотоксину в передню камеру ока за проникної травми рогівки різко збільшувало неферментативну фібринолітичну активність у травмованому оці (табл. 2), яка перевищувала контроль на першу добу експерименту в 3,4 раза, на третю – в 7,8 раза, на сьому – в 6,3 раза, на чотирнадцяту – в 3,9 раза, на двадцять восьму та шестидесяту – в 3,7 раза.

Простагландин E_1 значно знижував інтенсивність неферментативного фібринолізу впродовж всього періоду спостереження, але НФА у травмованому оці залишалася вищою за контрольні показники. Простагландин E_2 , навпаки, збільшував НФА на третю, сьому і шестидесяту доби досліду, а в інші періоди експерименту неферментативний фібриноліз дорівнював такому в псевдолікованих тварин.

Таблиця 2

Динаміка змін неферментативної фібринолітичної активності (мкг азофібрину на 1 мл за хв) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів та при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми рогівки, обтяженої введенням ендотоксину в передню камеру ($x \pm Sx$)

Серії досліджень	1 доба	Здоба	7 доба	14 доба	28 доба	60 доба
Контроль, N=5	8,82±0,37	9,75±0,50	7,89±0,40	10,49±0,61	8,87±0,43	7,12±0,36
Травма, N=5	29,76±1,27 ●●●	76,27±1,71 ●●●	49,31±1,45 ●●●	40,51±2,18 ●●●	32,46±1,51 ●●●	26,33±1,53 ●●●
Травма + ПГЕ ₁ , N=5	18,50±0,90● ●● ***	16,44±1,18 ●●● ***	11,46±0,96 ●● ***	21,15±1,39 ●●● ***	24,68±1,13 ●●● **	19,39±0,91 ●●● **
Травма + ПГЕ ₂ , N=5	32,53±1,14 ●●●	87,78±1,44 ●●● ***	55,02±1,55 ●●● *	43,24±1,59 ●●●	34,68±1,53 ●●●	32,05±1,52 ●●● *
Травма + ПГФ _{2α} , N=5	11,59±0,95 ● ***	13,33±1,23 ● ***	20,28±1,57 ●●● ***	59,03±1,62 ●●● ***	22,03±1,53 ●●● **	18,21±1,38 ●●● **
Травма + парацетамол, n=5	25,59±1,57 ●●●	52,14±1,68 ●●● ***	37,67±1,55 ●●● ***	29,63±1,56 ●●● **	27,72±1,64 ●●●	23,91±1,55 ●●●
Травма + діклофенак, n=5	25,65±1,53 ●●●	50,21±1,65 ●●● ***	37,31±1,51 ●●● ***	29,87±1,45 ●●● **	27,74±1,45 ●●●	27,12±1,52 ●●●
Травма + дексаметазон, n=5	25,86±1,46 ●●●	48,43±1,61 ●●● ***	33,34±1,70 ●●● ***	30,72±1,59 ●●● **	27,74±1,59 ●●●	25,25±1,52 ●●●

Примітки:

● – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю:

● – $p < 0,05$; ●● – $p < 0,01$; ●●● – $p < 0,001$;

* – ступінь достовірності різниць показників відносно даних групи тварин з травмою ока без лікування:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

n – число спостережень.

Впродовж двадцяти восьми днів у тварин, які отримували ПГГ_{2α}, НФА зменшувалася на 32,1-470,0%, але контрольного рівня в жодному з періодів спостереження не досягала і наприкінці дослідження була в 2,6 рази більшою за контрольні показники.

Парацетамол, диклофенак і дексаметазон також виявилися неефективними щодо нормалізації неферментативного фібринолізу у волозі передньої камери травмованого ока, хоча і зменшували НФА з третьої по чотирнадцяту добу експерименту.

Гіперрегенеративні процеси з формуванням значних фіброзних шварт і травматичних кіст спостерігаються у 68% проникних поранень ока [6]. Причинами розвитку сполучної тканини можуть бути процеси організації запальних ексудатів, гемофтальму та сторонніх тіл, а також хронічні післятравматичні увеїти [11].

У зв'язку з цим, варто зауважити, що травма ока, ускладнена ендотоксин-індукованим увеїтом, значно змінює інтраокулярний вміст прозапальних цитокинів, які, в свою чергу, істотно впливають на інтенсивність ферментативного фібринолізу [4, 13].

За даними Tsuji F., Shirasawa E. [20], введення ендотоксину в передню камеру ока викликає гострий увеїт, що супроводжується клітинною інфільтрацією очних тканин і появою у волозі передньої камери фактора активації тромбоцитів. Останній значно збільшує синтез простагландинів в рогівковому епітелії [12]. Tsuji F. et al. [19] показали, що клітинна інфільтрація тканин ока кролика, яка розвивається після введення 1 мкг ендотоксину, супроводжується значним збільшенням інтраокулярного вмісту простагландину E₂. За результатами дослідження Naveh N. et al. [18] у кроликів при ендотоксин-індукованому увеїті вміст простагландину E₂ в скловидному тілі через 36 год зростає в 7 разів, а рівень лейкотриєну B₄ зазнає п'ятиразового збільшення.

Проліферативна дія простагландину E₂ встановлена на культурі Мюлерівських клітин людини,

де він стимулює продукцію ендотеліального фактора росту і фактора росту фібробластів [14]. Це підтверджується даними Kahler C.M. et al. [17] про те, що інстиляції в око простагландину E₂ при проліферативній вітроретинопатії викликають інтраокулярний фіброз.

Відомо, що тривале вивільнення біологічно активних речовин сприяє пошкодженню ендотелію капілярів та венул з виходом через гематофтальмічний бар'єр альбумінів, глобулінів та фібриногену, що у подальшому призводить до утворення в оці сполучнотканинних мембран [10,16]. Клінічно порушення проникності бар'єру проявляється ексудацією та геморагіями з великою ймовірністю розвитку ускладнень, що пов'язані з механізмами післятравматичного запалення [3]. Одним з таких є інтраокулярний фіброзогенез, інтенсивність якого значно зростає у разі пригнічення ферментативного фібринолізу [2].

Результати нашого дослідження свідчать про можливість корекції гіперпроліферативних змін у травмованому оці за допомогою простагландинів E₁ та F_{2α}.

Висновки. 1. За проникної травми рогівки з введенням ендотоксину в передню камеру ока інтенсивність локального інтраокулярного ферментативного фібринолізу значно знижується, що триває з першої по шестидесяту доби післятравматичного періоду.

2. Простагландини E₁ та F_{2α} в гострому періоді післятравматичного запалення нормалізують ферментативний фібриноліз і зменшують неферментативну фібринолітичну активність, тоді як за дії ПГЕ₂ збільшення ензиматичного лізису фібрину поєднується з надмірною активацією неферментативного фібринолізу.

3. За проникної травми рогівки, ускладненої введенням ендотоксину в передню камеру ока парацетамол, диклофенак і дексаметазон виявляються неефективними щодо корекції порушень інтраокулярного фібринолізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боброва Н.Ф. Классификация и тактика хирургического лечения сочетанных травм переднего отдела глаза у детей // Офтальмол. журн. – 1992. – №2. – С. 91-95.
2. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.: Здоров'я, 1993. – 344 с.
3. Вит В.В., Дмитриев С.К. Гематофтальмический барьер при травме глаза // Офтальмол. журн. – 1997. – №2. – С. 143-148.
4. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наукова думка, 1998. – 313 с.
5. Галимова Р.З., Бейсенбаева Б.С. Гиперрегенеративные процессы после проникающих ранений глаз // Офтальмол. журн. – 1996. – №1. – С. 55-57.
6. Гундорова Р.А., Полякова Л.Я., Малаев А.А. Показания и последовательность витрэктомии и склеропластических операций при посттравматической отслойке сетчатки и патологии стекловидного тела // Офтальмол. журн. – 1990. – №7. – С. 390-392.
7. Даниличев В.Ф. Современная офтальмология: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 672 с.
8. Даниличев В.Ф., Максимов И.Б. Травмы и заболевания глаз. Применение ферментов и пептидных биорегуляторов. – Минск: Наука і техника, 1994. – 223 с.
9. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нірок: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський мед. Ін-т. – Одеса, 1996. – 37 с.
10. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней. – М.: Медицина, 1998. – 336 с.
11. Хорошилова-Маслова И.П., Андреева Л.Д. Изучение коллагенового профиля в новообразованной соединитель-

ной ткани в посттравматических глазах // Офтальмол. журн. – 1997. – №2. – С. 115-120.

12. Bazan H.E., Tao Y., DeCoster M.A., Bazan N.G. Platelet-activating factor induces cyclooxygenase-2 gene expression in corneal epithelium. Requirement of calcium in the signal transduction pathway // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1997. – V.38, №12. – P. 2492-2501.
13. Bellot J.L., Palmero M., Alcoriza N. Concomitant treatment with a 5-lipoxygenase inhibitor improves the anti-inflammatory effect of the inhibition of nitric oxide synthase during the early phase of endotoxin-induced uveitis in the rabbit // Ophthalmic Res. – 1997. – V.29, №4. – P. 227-236.
14. Cheng T., Cao W., Wen R. et al. Prostaglandin E₂ induces vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA expression in cultured rat Muller cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1998. – V.39, №3. – P. 581-591.
15. Garcia-Arumi J., Corcostegui B., Cavero L., Sararols L. The role of vitreoretinal surgery in the treatment of posttraumatic macular hole // Retina. -1997. – V.17, №5. – P. 372-377.
16. Inoue M., Shirabe H., Yamamoto M. Blood-aqueous barrier disruption in experimental anterior segment ischemia in rabbit eyes // Ophthalmic. Res. – 1999. – V.31, №3. – P. 213-219.
17. Kahler C.M., Herold M., Kaufmann G. Induction of arachidonic acid metabolite release by human fibroblasts in proliferative vitreoretinopathy // Eur. J. Pharmacol. – 1998. – V.341, №1. – P. 111-117.
18. Naveh N., Nussbaum A., Desatnik H., Bartov E. Angiogenic activity of vitreous extract obtained from rabbit eyes with endotoxin-induced uveitis // Ophthalmic Res. – 1995. – V.27, №1. – P. 23-31.
19. Tsuji F., Sawa K., Ikuse T., Shirasawa E. The effects of betamethasone derivatives on endotoxin-induced uveitis in guinea pigs // Inflamm. Res. – 1997. – V.46, №12. – P. 486-490.
20. Tsuji F., Shirasawa E. The role of platelet-activating factor in cell infiltration in endotoxin-induced uveitis in guinea pigs // Curr. Eye Res. – 1998. – V.17, №5. – P. 501-505.

SUMMARY

PROSTAGLANDINS AND THEIR SYNTHESIS INHIBITORS INFLUENCE ON DYNAMICS OF LOCAL FIBRINOLYSIS CHANGES IN THE ANTERIOR CHAMBER AQUEOUS HUMOR OF EYES WITH A PENETRATING INJURY OF CORNEA, COMPLICATED BY ENDOTOXIN INJECTION INTO THE ANTERIOR CHAMBER

Penishkevich Ya.I.

The influence of prostaglandins E₁, E₂ and F_{2α}, paracetamol, diclofenac and dexamethasone on dynamics of fibrinolytic activity changes in eyes with a penetrating injury of cornea, complicated by endotoxin injection into the anterior chamber was studied. It's found, that the intensity of local intraocular enzymatic fibrinolysis is considerably decreased during the first – sixtieth days of posttraumatic period. Prostaglandins E₁ and F_{2α} normalize the enzymatic fibrinolysis in acute period of a posttraumatic inflammation and decrease nonenzymatic fibrinolytic activity, whereas PGE₂ increases the enzymatic fibrinolysis with combined excessive activation of nonenzymatic fibrinolysis. Paracetamol, diclofenac and dexamethasone appear unefficient in correction of intraocular fibrinolysis violations on eyes with a penetrating injury of cornea, complicated by endotoxin injection into the anterior chamber.

Key words: an eye, trauma, fibrinolysis, eicosanoids, treatment