

демана — Мазуги // Физиол. журн. — 1989. — Т. 35, № 5. — С. 18-23.

17. Зв'язок пошкодження S₃-сегментів проксимального відділу нефрону і внутрішньониркового колагеногенезу при сулемовій нефропатії / Ю. Є. Роговий, О. Л. Кухарчук, І. С. Давиденко та ін. // Бук. мед. вісн. — 1998. — Т. 2, № 3-4. — С. 136-141.

18. *The morphofunctional bases of development of interstitial component in poliuric stage of sublimite nephropathy* / Yu. E. Rogovoy, O. L. Kukcharchuk, I. S. Davidenko et al. // Вісн. морфології. — 1998. — N 1. — С. 126-127.

19. Роговий Ю. Є. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.04/ Буковин. держ. мед. акад. — Одеса, 2000. — 36 с.

20. Екологічні аспекти впливу ішемії з реперфузією на функціонально-біохімічний стан нирок / Ю. Є. Роговий, В. Ф. Мислицький, О. В. Бойко та ін. // Проблеми екології та медицини. —

1998. — Т. 2, № 3-4. — С. 22-23.

21. Роль системи сполучної тканини в патогенезі тубуло-інтерстиційного компонента / Ю. Є. Роговий, В. Ф. Мислицький, Л. О. Філіпова та ін. // Бук. мед. вісн. — 1998. — Т. 2, № 2. — С. 75-80.

22. Роговий Ю. Є. Особливості патогенезу тубуло-інтерстиційного компонента в мозковій речовині нирок при сулемовій нефропатії // Одес. мед. журн. — 1998. — № 5. — С. 22-24.

23. Роговий Ю. Є. Роль необмеженого протеолізу в патогенезі поліурічної стадії сулемової нефропатії // Там же. — 1999. — № 3. — С. 22-25.

24. Роговий Ю. Є. Функціонально-біохімічні особливості формування тубуло-інтерстиційного компонента при сулемовій нефропатії // Урологія і нефрологія. — 1997. — № 4. — С. 15-17.

25. Фибронектин и его значение при пиелонефрите / А. В. Руденко, В. Г. Майданник, Г. Н. Дранник и др. // Там же. — 1993. — № 3. — С. 13-16.

26. Тубуло-интерстициальный компонент хронического гломеруло-нефрита. Клинико-морфологические сопоставления / Н. Л. Тов, М. Ф. Валентик, Г. М. Вакулин и др. // Терапевт. арх. — 1985. — Т. 57, № 6. — С. 32-36.

27. Федорук А. С., Гоженко А. И., Роговий Ю. Е. Защитное воздействие α-токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1998. — № 4. — С. 35-38.

28. Cogan M. G. Disorders of proximal nephron function // Amer. J. Med. — 1982. — Vol. 72, N 2. — P. 275-288.

29. Klahr Saulo Chronic renal failure: management // Lancet. — 1991. — N 8764. — P. 423-427.

30. *Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS)* / H. Shiiki, T. Nishino, H. Uyama et al. // Clin. Nephrol. — 1996. — Vol. 46, N 6. — P. 362-368.

УДК 617.7-001.4-002-092

Я. І. Пенішкевич

ЗМІНИ ВМІСТУ ЕЙКОЗАНОЇДІВ У ВОЛОЗІ ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА ЗА ПРОНИКНОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ: ВПЛИВ ПАРАЦЕТАМОЛУ, ДИКЛОФЕНАКУ І ДЕКСАМЕТАЗОНУ

Буковинська державна медична академія

Вступ

У літературі є чимало даних про вміст ейкозаноїдів в оці та їх вплив на функцію зорового аналізатора. Перш за все, висвітлено зв'язок між змінами концентрації простагландинів E та білка в тканинах ока після лазеркоагуляції тканин ока, що свідчить про порушення функції гематоофтальмічного бар'єру [1]. Проліферативна дія простагландину E₂ встановлена на культурі мюллерівських клітин людини, де він стимулює продукцію ендотеліального фактора росту і фактора росту фібробластів [2]. За даними Kahler C.M. et al. [3], інстиляції в око простагландину E₂

при проліферативній вітродетринопатії викликають інтраокулярний фіброз.

Однак, незважаючи на певні успіхи щодо вивчення ролі ейкозаноїдів у запальному процесі травмованого ока [4], деякі питання патогенезу післятравматичного запалення залишаються не з'ясованими. Зокрема, не встановлено особливості впливу стероїдів і нестероїдних протизапальних засобів на вміст ейкозаноїдів в оці у динаміці післятравматичного запалення, визначення яких дозволить удосконалити лікувальну тактику при травмах ока.

Мета цієї роботи — дослідити вплив парацетамолу,

диклофенаку і дексаметазону на динаміку змін вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока за проникної травми рогівки.

Матеріали та методи дослідження

Нами досліджено 25 очей 25 кроликів породи шиншила (маса тіла 2,5–3,0 кг). Моделювання травми ока проводили під місцевою анестезією (ретробульбарне уведення 1,5 мл 2%-го розчину новокаїну з дво-разовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,25%-го розчину дикаїну). Проникну травму рогівки наносили за асептичних умов сколеним



лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний розтин довжиною 4 мм. Проводили елементарну хірургічну обробку рани (ушивання роگیвки) за асептичних умов. Перед початком операції виконували ретробульбарну анестезію 2%-м розчином новокаїну (2 мл) та інстилювали в кон'юнктивальну порожнину 0,25%-й розчин дикаїну. Вологу з передньої камери брали за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцом кількістю 0,35 мл під місцевою анестезією.

Консервативне лікування травми ока полягало у призначенні щоденних п'ятиразових інстиляцій 1%-го розчину парацетамолу, 0,1%-го розчину диклофенаку або 0,1%-го розчину дексаметазону впродовж 2 тиж. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальну порожнину закапували 20%-й сульфацил натрію (альбуцид), тобто проводили щоденні триразові інстиляції.

Вміст у волозі передньої камери травмованого ока лейкотрієну V_4 , простагландинів E_2 , 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$, $F_{2\alpha}$ та тромбоксану B_2 визначали радіоімунологічним методом за допомогою реактивів фірми "Amersham" (Велика Брита-

нія). Екстракцію ейкозаноїдів проводили етилацетатом на мікроколонках C_8 Amrger (Велика Британія).

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

Результати дослідження та їх обговорення

Як свідчать дані, подані у табл. 1, за проникної травми роگیвки жоден з препаратів у першу добу лікування не викликав нормалізації рівня ПГЕ $_2$, хоча парацетамол і диклофенак зменшували його на 47,4 та 38,0 % відповідно. Вміст у волозі передньої камери травмованого ока ПГФ $_{2\alpha}$ знижувався тільки під впливом диклофенаку і дексаметазону — на 22,4 та 26,4 %, відповідно, але теж залишався суттєво більшим за контроль. Крім того, обидва останні препарати призводили до зменшення кількості у травмованому оці 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ (відповідно на 35,7 та 42,3 %). Такого ефекту парацетамол не викликав. Усі три інгібітори окислювального метаболізму арахідонової кислоти зменшували рівень у волозі передньої камери травмованого ока тром-

боксану B_2 , причому дексаметазон — до контрольних величин, тимчасом як рівень лейкотрієну V_4 нормалізувався лише при уведенні диклофенаку і дексаметазону.

Відсутність впливу парацетамолу на вміст у травмованому оці ПГФ $_{2\alpha}$ та 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ слід віднести до позитивних ефектів, оскільки останні мають цитопротекторну дію. Отже, їх високий інтраокулярний вміст перешкоджає розвитку вторинної альтерації.

На третю добу лікування (табл. 2) усі препарати сприяли зменшенню вмісту у травмованому оці ПГЕ $_2$ до рівня, який вірогідно від контрольних показників не відрізнявся. Парацетамол нормалізував вміст ПГФ $_{2\alpha}$ у волозі передньої камери ока, тимчасом як при уведенні диклофенаку та дексаметазону відбувалося зниження кількості цього простаноїду відносно контролю відповідно на 29,8 та 24,5 %. Останні два препарати викликали, крім того, зменшення відносно показників у псевдолікованих тварин рівня 6-кето-ПГФ $_{1\alpha}$ — в 1,7 та 2 рази відповідно. Водночас під впливом усіх трьох препаратів відбувалася нормалізація внутрішньо-

Таблиця 1

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою роگیвки на 1-шу добу досліджень, $\bar{x} \pm Sx$, $n=5$

Серія досліджу	ПГЕ $_2$	ПГФ $_{2\alpha}$	6КПГФ $_{1\alpha}$	ТхВ $_2$	ЛТВ $_4$
Контроль	39,45±1,88	348,56±11,59	13,75±0,99	10,83±0,78	2,25±0,17
Травма (плацебо), 1-ша група	224,89±29,75 P<0,001	596,72±45,33 P<0,001	38,46±5,98 P<0,01	25,71±2,43 P<0,001	6,19±1,07 P<0,01
Травма + парацетамол, 2-га група	118,34±9,52 P<0,001 P $_1$ <0,01	517,05±46,83 P<0,01	33,57±3,60 P<0,001	19,28±1,83 P<0,001 P $_1$ <0,05	3,98±0,34 P<0,001
Травма + диклофенак, 3-тя група	139,45±11,00 P<0,001 P $_1$ <0,05	462,92±40,38 P<0,05 P $_1$ <0,05	24,74±2,65 P<0,01 P $_1$ <0,05	18,50±1,97 P<0,01 P $_1$ <0,05	2,10±0,28 P $_1$ <0,01 P $_2$ <0,001
Травма + дексаметазон, 4-та група	172,63±11,56 P<0,001	439,08±37,60 P<0,05 P $_1$ <0,05	22,19±2,35 P<0,01 P $_{1,2}$ <0,05	13,74±1,56 P $_1$ <0,001 P $_2$ <0,05	3,30±0,52 P $_1$ <0,05

Примітка. У табл. 1-3: P — ступінь вірогідності відмінностей показників відносно контролю; P $_1$ — ступінь вірогідності відмінностей показників відносно даних тварин 1-ї групи; P $_2$ — ступінь вірогідності відмінностей показників відносно даних тварин 2-ї групи; n — кількість спостережень.

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою рогівки на 3-тню добу досліджень, $\bar{x} \pm Sx$, $n=5$

Серія досліджу	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6 КПГФ _{1α}	ТxB ₂	ЛТВ ₄
Контроль	44,26±1,96	312,98±12,74	17,41±1,77	12,39±1,10	2,02±0,15
Травма (плацебо), 1-ша група	88,51±8,36 P<0,001	375,02±33,47	32,44±3,85 P<0,01	21,96±2,52 P<0,01	2,19±0,28
Травма + парацетамол, 2-га група	53,19±4,00 P ₁ <0,01	324,65±28,18	25,90±2,63 P<0,05	16,77±1,80	1,96±0,23
Травма + диклофенак, 3-тя група	48,66±4,72 P ₁ <0,001	219,80±18,61 P<0,01 P _{1,2} <0,01	19,17±1,88 P ₁ <0,01	13,28±1,45 P ₁ <0,05	1,74±0,20
Травма + дексаметазон, 4-та група	66,40±5,28 P ₁ <0,05	236,17±21,00 P<0,05 P _{1,2} <0,01	16,42±1,83 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05	11,05±1,27 P ₁ <0,001	2,26±0,29

очного вмісту тромбоксану B₂ і лейкотрієну B₄.

На чотирнадцяту добу лікування (табл. 3) проникної травми рогівки парацетамол, диклофенак і дексаметазон нормалізували рівні у травмованому оці ПГЕ₂, 6-кето-ПГФ_{1α} і тромбоксану B₂. При застосуванні парацетамолу вміст ПГФ_{2α} у волозі передньої камери травмованого ока відповідав контролю, а при використанні диклофенаку і дексаметазону був меншим за такий у 2,4 та 2,9 разу відповідно. Диклофенак, крім того, в 1,8 разу знижував інтраокулярний рівень лейкотрієну B₄.

Таким чином, особливістю впливу парацетамолу на окислювальний метаболізм арахідонової кислоти у гострому періоді післятравматичного запалення при проникному пораненні рогівки є збереження високого рівня цитопротекторних простагландинів за зниження вмісту в травмованому оці прозапальних ейкозаноїдів і тромбоксану B₂.

Відомо, що лікарськими засобами, які мають найбільш виражену протизапальну дію, є глюкокортикоїди, які блокують метаболізм арахідонової кислоти [5, 6] внаслідок пригнічення активності фосфоліпази A₂. Кортикостероїди доз-

воляють значно знизити запальні ексудативні інтраокулярні прояви та розвиток внутрішньоочного фіброзу [7].

Водночас застосування кортикостероїдів може викликати підвищення внутрішньоочного тиску [8], вони ускладнюють перебіг глаукоми [9] і є одним із факторів катарактогенезу [10]. Тривале місцеве застосування глюкокортикоїдів особами зі спадковою схильністю може спричинити внутрішньоочну гіпертензію, а кортизонова катаракта розвивається як у разі системного, так і локального застосування глюкокортикоїдів [11]. До інших офтальмологічних ускладнень кортикостероїдної терапії належить сповільнене загоєння рогівки після операцій та травм, прогресуюче стоншення стріми рогівки, що може призвести до утворення виразки рогівки та її перфорації внаслідок стимуляції колагенази [12].

Іншими засобами зменшення запальних явищ є нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП), механізм дії яких пов'язаний із гальмуванням циклооксигенази (ЦОГ). Існує дві ізоформи циклооксигенази (ЦОГ): ЦОГ-1 забезпечує синтез ПГ, що регулюють фізіологічну активність клітин, тимчасом як

ЦОГ-2 бере участь у синтезі ПГ, що залучаються до процесів запалення та клітинної проліферації. Саме пригнічення експресії ЦОГ-2 до деякої міри пояснює протизапальну дію кортикостероїдів і НСПЗП [13].

Варто зазначити, що між циклооксигеназним та ліпоксигеназним шляхами перетворення арахідонової кислоти існують антагоністичні взаємовідношення: пригнічення синтезу лейкотрієнів призводить до посиленого утворення ейкозаноїдів циклооксигеназної гілки — простагландинів і тромбоксану, які є прогікоксантами [13]. Тому в медичній практиці широко використовують препарати, що мають антиліпоксигеназні та антициклооксигеназні властивості [14], наприклад, інгібітор 5-ліпоксигенази кверцетин застосовують у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою — інгібітором циклооксигенази [15].

Результати нашого дослідження свідчать, що парацетамол поєднує їх ефекти, тобто за проникної травми рогівки цей препарат має здатність пригнічувати утворення як ПГЕ₂, тромбоксану B₂, так і лейкотрієну B₄. При цьому залишаються нормальними рівні цитопротекторних простааноїдів — ПГФ_{2α} та 6-кето-ПГФ_{1α}.

Вплив інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти на динаміку вмісту ейкозаноїдів у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою рогівки на 14-ту добу досліджень, $\bar{x} \pm Sx$, $n=5$

Серія досліджу	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}	6 КПГФ _{1α}	ТхВ ₂	ЛТВ ₄
Контроль	50,17±3,22	362,33±13,75	12,56±1,15	9,55±0,96	2,97±0,31
Травма (плацебо), 1-ша група	51,25±4,72	351,62±31,14	11,77±1,93	10,69±1,71	3,08±0,33
Травма + парацетамол, 2-га група	55,70±3,99	330,41±26,83	10,69±0,98	9,75±1,02	2,84±0,36
Травма + диклофенак, 3-тя група	46,92±3,74	151,00±13,53 P<0,001 P _{1,2} <0,001	8,76±0,90	8,91±0,83	1,69±0,25 P<0,01 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
Травма + дексаметазон, 4-та група	39,75±4,04 P ₂ <0,05	119,32±9,51 P<0,001 P _{1,2} <0,001	10,82±1,14	9,55±0,92	2,13±0,19 P ₁ <0,05

Висновки

1. У разі проникного поранення рогівки у волозі передньої камери травмованого ока значно зростає вміст ПГЕ₂, тромбоксану В₂ і лейкотрієну В₄ за помірного підвищення кількості ПГФ_{2α} та 6-кето-ПГФ_{1α}.

2. Диклофенак і дексаметазон нормалізують рівень у травмованому оці ПГЕ₂, 6-кето-ПГФ_{1α} і тромбоксану В₂, але значно зменшують вміст ПГФ_{2α} у волозі передньої камери травмованого ока.

3. Особливістю впливу парацетамолу на окислювальний метаболізм арахідонової кислоти в гострому періоді після-травматичного запалення у разі проникного поранення рогівки є збереження високого рівня цитопротекторних ПГФ_{2α} та 6-кето-ПГФ_{1α} і зниження вмісту в травмованому оці прозапальних ейкозаноїдів (ПГЕ₂, лейкотрієн В₄) і тромбоксану В₂.

ЛІТЕРАТУРА

1. Guimaraes-Filho S. R., Simal C. J., Almeida H. G. Comparison of the antiinflammatory effects of topically applied aspirin and indomethacin following photocoagulation of the rabbit iris // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 1992. — Vol. 25, N 1. — P. 67-73.
2. Prostaglandin E2 induces vas-

cular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor mRNA expression in cultured rat Muller cells / T. Cheng, W. Cao, R. Wen et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1998. — Vol. 39, N 3. — P. 581-591.

3. Kahler C. M., Herold M., Kaufmann G. Induction of arachidonic acid metabolite release by human fibroblasts in proliferative vitreoretinopathy // *Eur. J. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 341, N 1. — P. 111-117.

4. Леус Н. Ф., Лозай И. М. Простагландини и родственные им соединения в офтальмологии // *Офтальмолог. журн.* — 1999. — № 4. — С. 264-271.

5. Burnstine M. A., Elnor S. G., Elnor V. M. Orbital fibroblast chemokine modulation: effects of dexamethasone and cyclosporin A // *Br. J. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 82, N 3. — P. 318-322.

6. Differential inhibition of collagenase and interleukin-1α gene expression in cultured corneal fibroblasts by TGF-beta, dexamethasone and retinoic acid / J. A. West-Mays, J. R. Cook, P. M. Sadow et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1999. — Vol. 40, N 5. — P. 887-896.

7. Steroid-pulse therapy may suppress inflammation in severe sympathetic ophthalmia / H. Hebestreit, H. I. Huppertz, J. E. Sold, J. Dammrich // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* — 1997. — Vol. 34, N 2. — P. 124-126.

8. Becker B., Iahn V. A. Topical corticosteroids and relative glaucoma // *Amer. J. Ophthalmol.* — 1994. — Vol. 57, N 1. — P. 43-51.

9. Corticosteroid treatment and trabecular meshwork proteases in cell and organ culture supernatants / R. K. Snyder, K. Stamer, T. R. Kramer, R. E. Settor // *Exr. Eye Res.* — 1993. — Vol. 57, N 5. — P. 461-468.

10. Concanavalin A-induced posterior subcapsular cataract: A new model of cataractogenesis / A. Gwon, M. Christine, G. Lawrence, C. Cunan // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1993. — Vol. 34, N 8. — P. 3478-3488.

11. Hodge W. G., Whitcher J. P., Satariano W. Risk factors for age-related cataracts // *Epidemiol. Rev.* — 1995. — Vol. 17, N 2. — P. 336-346.

12. Effect of corticosteroids on healing of the corneal endothelium in cats / A. Solomon, Y. Solberg, M. Belkin, N. Landshman // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 235, N 5. — P. 325-329.

13. Лукьянчук В. Д., Савченкова Л. В., Семенова И. А. Биохемилюминесцентный анализ фармакотерапевтической активности ацетилсалициловой кислоты в комбинации с кверцетином при гипоксическом синдроме // *Эксперим. и клин. фармакология.* — 1997. — Т. 60, № 1. — С. 62-64.

14. Гурджян Т. А. Новые аспекты медикаментозной терапии воспалительных заболеваний глаз // *Тр. VII съезда офтальмологов России.* — Ч. 2. — М., 2000. — С. 144-145.

15. Савченкова Л. В. Роль эндогенных простаноидів у патогенезі гіпоксичного синдрому та фармакотерапія деякими інгібіторами метаболізму арахідонової кислоти // *Журн. АМН України.* — 1998. — Т. 4, № 3. — С. 540-544.