

10. Hotchkiss M. L., Robin A. L., Pollack I. P., Quigley H. A. // Ophthalmology. — 1984. — N 8. — P. 968-974.
11. Hurvitz L. M., Spaeth G. L., Zakhour I. // Ophthalm. Surgery. — 1984, N 5. — P. 394-399.
12. McCarty-MF // Med-Hypotheses. 1996 Oct; 47 (4): P. 273-5.
13. Nakazawa-K.; Morita-A; Makano-H; Mano-C; Tozawa-N. // J.-Biochem-Tokyo. 1996 Jul; 120 (1): P. 117-25.
14. Praus R., Obenberger J. // Ceskoslovenska oftalmologie. — 1985. — Vol. 41. — P. 7-12.

Поступила 18.05.2001.

STUDY OF DYNAMICS OF ENDOGENIC N-ACETYLGLUCOSAMINE IN EXPERIMENTAL ASEPTIC EYE INFLAMMATION

N. V. Bezdetko

The changes of N-acetylglucosamine — structural component of a connective tissue — was studied on the model of the experimental aseptic inflammation of the eye. There were studied 28 rabbits. The degree of inflammatory reaction were studied by clinical investigations included biomicroscopy, measurement IOP. The content of acetylglucosamine was studied by spectrophotometer method. It is shown, that the development of experimental inflammation of the eye is accompanied by decrease of a level N-acetylglucosamine in eye and parallel increase it in blood. Changes of a level N-acetylglucosamine correlates with degree of clinical manifestations experimental inflammation of the eye.

УДК 617.7-001.4-002-092

ЗМІНИ ЛОКАЛЬНОГО ФІБРИНОЛІЗУ У КРОЛИКІВ З ПРОНИКАЮЧОЮ ТРАВМОЮ РОГІВКИ, УСКЛАДНЕНОЮ ГІФЕМОЮ: ВПЛИВ ПРОСТАГЛАНДИНІВ ТА ІНГІБІТОРІВ ЇХ СИНТЕЗУ

Я. І. Пенішкевич, кад. мед. наук

Буковинська державна медична академія

В эксперименте на кроликах исследовано влияние парацетамола, диклофенака, дексаметазона и простагландинов E_1 , E_2 и $F_{2\alpha}$ на динамику изменений ферментативного фибринолиза влаги передней камеры глаза при проникающем ранении роговицы, осложненном гифемой. Установлено значительное и продолжительное угнетение ферментативного фибринолиза травмированного глаза за счет увеличения интенсивности низкоэффективного неферментативного лизиса фибрина. В остром периоде посттравматического воспаления ПГЕ₁ вызывает дополнительное снижение ферментативной фибринолитической активности влаги передней камеры травмированного глаза, а ПГФ_{2 α} сразу нормализует интенсивность ферментативного фибринолиза. Неферментативная фибринолитическая активность под воздействием обоих простагландинов снижается, однако не нормализуется, а ПГЕ₂ дополнительно увеличивает неэнзиматический лизис фибрина. Диклофенак и дексаметазон с третьих, а парацетамол с седьмых суток лечения проникающего ранения роговицы, осложненного гифемой, повышают ферментативный фибринолиз и угнетают неферментативную фибринолитическую активность. Ни один из этих препаратов не нормализует интенсивность внутриглазного лизиса фибрина.

Ключові слова: травми ока, гіфема, фібриноліз, простагландини, лікування.

Ключевые слова: травма глаз, гифема, фибринолиз, простагландины, лечение.

Відомо, що фібронектин є головною екстрацелюлярною матричною складовою епіретинальних мембран, в той час як в преретинальній мембрані виявлено білки системи згортання крові — фактор XIIIa та протеїн S, а в субретинальній рідині — плазмін. Вважається, що прокоагулянти, плазмін та його активатори, що виробляються клітинами пігментного епітелію, впливають на процеси фібробластної проліферації [9].

Особливого значення стан тканинного фібринолізу набуває в разі інтраокулярного крововиливу. За даними І. П. Метеліциної та співавт. [10], при травматичних внутрішньоочних крововиливах спостерігається зміна динамічної рівноваги між прокоагулянтними та фібринолітичними властивостями

© Я. І. Пенішкевич, 2002

ми тканин ока. Експериментально встановлено, що при цьому фібринолітичний потенціал крові не змінюється. Водночас, визначення загальної фібринолітичної активності водянистої вологи в динаміці спонтанного лізису фібринових згустків у передній камері ока виявило п'ятидесятивідсоткове пригнічення фібринолізу з третьої до шістнадцятої доби після моделювання гіфеми.

Це свідчить про важливість застосування фібринолітиків, а також препаратів, які здатні підвищувати інтенсивність локального тканинного фібринолізу, в лікуванні проникаючих травм переднього сегмента ока.

Мета роботи: з'ясувати залежність локальних змін фібринолізу від окислювального метаболізму арахідонату при проникаючій травмі рогівки, ускладненої гіфемою.

МАТЕРАЛІ 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 дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,25% розчину дикаїну). Проникаючу травму рогівки виконували за асептичних умов скоєним лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний розтин довжиною 4 мм. У передню камеру ока вводили 0,1 мл аутокрові з вушної вени. 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. Вологу передньої камери добували за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцем у кількості 0,35 мл, під місцевою анестезією.

Для визначення впливу простагландинів різних класів на локальний фібриноліз у травмованому оці простагландини (ПГ) E_1 та $F_{2\alpha}$ вводили методом інстиляції в дозах 115 нг 2 рази на день, та 250 нг 3 рази на день. ПГЕ₁ закрапували впродовж трьох діб, а ПГФ_{2 α} — два тижні. ПГЕ₂ 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 диклофенаку або 0,1% розчину дексаметазону впродовж двох тижнів. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальну порожнину закрапували 20% сульфацил натрію (щоденні триразові інстиляції). Вибір препаратів для лікування визначався тим, що всі три препарати істотно впливають на окислювальний метаболізм арахідонової кислоти, а через це, можливо, і на стан тканинного фібринолізу. В літературі відомостей щодо впливу парацетамолу, дексаметазону і диклофенаку на фібринолітичну активність тканин немає.

Визначення фібринолітичної активності у волозі передньої камери ока проводили за лізисом азосполук [8]. 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 позначенням «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 пробірки «НФА», крім того,

додавали 5 мг епсилон-амінокапронової кислоти для пригнічення активності плазміну. У дублікати пробірок «РП» (розчин порівняння) замість вологи передньої камери ока додавали 0,05 мл боратного буфера. Усі пробірки одночасно інкубували у водяному термостаті «ТПС-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 кожну пробірку 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 мкг азофібрину 1 год інкубації 1 мл вологи передньої камери ока. Ферментативний фібриноліз визначали як різницю між сумарною і неферментативною фібринолітичною активністю тканини.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Після проникаючої травми рогівки з гіфемою ферментативний фібриноліз (табл. 1) на першу добу експерименту був меншим за контроль на 37,4%, на третю — в 2,2 рази, на сьому — на 44,9%, на чотирнадцяту — в 2,4 рази, на двадцять восьму — на 41,6%, на шестидесяту — на 45,1%.

На першу добу використання ПГЕ₁ відбувалося надмірне пригнічення ферментативної фібринолітичної активності (ФФА), яка знижувалася відносно контрольних показників майже втричі. На третю добу лікування ферментативний фібриноліз на 78,4% перевищував такий у тварин, що отримували плацебо, проте з сьомої доби спостерігалось його зменшення, що тривало до кінця періоду спостереження. Після призначення тваринам ПГЕ₂ нормалізація ФФА відбувалася тільки на третю добу експерименту, а в інші періоди дослідження інтенсивність ферментативного фібринолізу в травмованому оці була значно меншою за контрольні величини. Простагландин $F_{2\alpha}$ сприяв нормалізації ФФА на першу і двадцять восьму доби спостереження і істотно збільшував ензиматичний лізис фібрину в травмованому оці в інші періоди експерименту, за виключенням чотирнадцятої доби, коли ФФА знижувалася відносно контролю на 21,1%.

При використанні парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону ферментативна фібринолітична активність у волозі передньої камери травмованого ока впродовж всього спостереження залишалася істотно меншою за контрольні показники.

Неферментативний фібриноліз у тварин з проникаючою травмою рогівки, ускладненою крововиливом у передню камеру ока (табл. 2), навпаки, значно зростав і перевищував контроль на першу добу в 3,4 рази, на третю — в 6,3 рази, на сьому — в 6,1 рази, на чотирнадцяту — в 3,6 рази, на двадцять восьму — в 3,4 рази, на шестидесяту — в 3,7 рази.

Зміни 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 проникаючої травми рогівки, ускладненої гіфеомою ($x \pm Sx$)

Серії досліджень	1 доба	3 доба	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	14,26±1,52 ●●	10,20±1,76 ●●●	12,37±1,92 ●●	10,76±1,19 ●●●	14,11±1,15 ●●●	9,88±0,55 ●●●
Травма + ПГЕ ₁ , n = 5	7,81±0,22 ●●● **	18,20±1,08 ● **	11,71±0,25 ●●●	20,14±0,47 ●●● ***	6,43±0,46 ●●● ***	
Травма + ПГЕ ₂ , n = 5	16,61±1,21 ●●	23,55±1,52 ***	12,13±1,50 ●●●	9,54±1,06 ●●●	8,90±0,47 ●●● **	7,12±0,96 ●●● *
Травма + ПГФ _{2α} , n = 5	22,04±0,72 **	28,20±1,33 ● ***	35,74±1,40 ●●● ***	20,30±1,35 ● ***	27,48±1,56 ***	25,61±0,84 ●● ***
Травма + парацетамол, n = 5	14,80±0,40 ●●●	13,62±0,35 ●●●	16,81±0,97 ●●	17,35±0,96 ●●● **	16,44±0,11 ●●●	9,56±0,08 ●●●
Травма + диклофенак, n = 5	14,84±0,22 ●●●	16,74±0,08 ●● **	19,59±0,23 ●● **	21,35±0,34 ●● ***	16,80±0,12 ●●● *	11,02±0,07 ●●●
Травма + дексаметазон, n = 5	14,77±0,10 ●●●	16,86±0,02 ●● **	15,65±0,02 ●●●	18,84±0,40 ●●● ***	15,99±0,16 ●●●	9,40±0,14 ●●●

Примітки:

● — достовірність різниці показників відносно контролю;

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

* — достовірність різниці показників відносно даних групи тварин з травмою ока без лікування;

** — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,01$; n — число спостережень.

Інтенсивність неензиматичного лізису фібрину в тварин, які отримували ПГЕ₁, знижувалася протягом всього періоду експерименту, а на сьому добу досягала контрольного рівня. Простагландин Е₂ викликав додаткове підвищення інтенсивності неензиматичного лізису фібрину в травмованому оці з третьої по чотирнадцяту добу спостереження, а в інші періоди НФА не відрізнялася від такої в псевдолікованих тварин. Застосування ПГФ_{2α} на початку лікування сприяло зниженню, але не нормалізувало неферментативний фібриноліз у волозі передньої камери пораненого ока, а наприкінці досліді НФА в 2,7 рази перевищувала контрольні показники.

Усі три інгібітори окислювального метаболізму арахідонової кислоти показали низьку ефективність щодо корекції змін неферментативного фібринолізу в травмованому оці: зменшення НФА з третьої по чотирнадцяту доби лікування було недостатнім для її нормалізації і на шестидесяту добу спостереження інтенсивність неензиматичного лізису фібрину в тварин, які отримували парацетамол, диклофенак і дексаметазон, перевищувала контроль в 3,2; 3,1 та 3,3 рази, відповідно.

Відомо, що причинами інтраокулярного розвитку сполучної тканини можуть бути процеси організації запальних ексудатів з фібриновими згустками та гемофтальму [11]. Процес розсмоктуван-

ня аутокрові включає гемоліз, фагоцитоз і фібриноліз [5]. Фібринолізу відводять особливо важливе значення, тому і в лікуванні різних офтальмологічних хвороб широко застосовуються його активатори: рекомбінантний тканинний активатор плазміногену, урокіназа, гірудин [13, 14, 15].

В. Ф. Данилічев, І. Б. Максимов [7] зазначають, що гемофтальм у своєму розвитку проходить декілька періодів. Рідка частина крові зазвичай видаляється лімфатичними та кровоносними судинами, а форменні елементи крові поглинаються фагоцитами. Нерозсмоктана кров згортається з наступною організацією згустків, внаслідок чого утворюються сполучнотканинні тяжі та шварти.

У перші дні після травми ока, ускладненої крововиливом, у тканинах ока збільшується вміст протеаз [3], які знижують інтенсивність репаративних процесів, але не впливають на фактор І і [4]. Це узгоджується з отриманими нами даними про підвищення неензиматичного лізису фібрину, оскільки тільки плазмін специфічно гідролізує фібрин [2].

При проникаючих пораненнях 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 крововиливів і призводять до утворення шварт, що є тяжким ускладненням післятравматичного запалення [12].

Таблиця 2

Зміни 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 проникаючої травми рогівки, ускладненої гіфемою ($x \pm Sx$)

Серії досліджень	1 доба	3 доба	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	30,14±1,18 ●●●	61,71±1,64 ●●●	47,74±1,39 ●●●	38,24±1,41 ●●●	29,88±1,55 ●●●	26,05±1,51 ●●●
Травма + ПГЕ ₁ , n = 5	15,12±1,10 ●●● ***	12,34±0,65 ● ***	9,44±1,02 ***	21,26±1,39 ●●● ***	20,28±1,18 ●●● **	14,10±1,13 ●●● ***
Травма + ПГЕ ₂ , n = 5	32,52±1,34 ●●●	76,58±1,37 ●●● ***	55,20±1,57 ●●● ***	44,28±1,44 ●●● *	33,82±1,55 ●●●	25,77±1,35 ●●●
Травма + ПГФ _{2α} , n = 5	16,74±1,38 ●●● ***	18,51±1,43 ●●● ***	23,51±1,51 ●●● ***	53,75±1,98 ●●● ***	25,56±1,21 ●●●	19,39±1,49 ●●● *
Травма + парацетамол n = 5	26,55±1,57 ●●●	41,50±1,76 ●●● ***	32,12±1,61 ●●● ***	28,08±1,57 ●●● **	25,07±1,51 ●●●	22,83±1,45 ●●●
Травма + диклофенак, n = 5	25,83±1,56 ●●●	39,71±1,49 ●●● ***	29,72±1,53 ●●● ***	26,45±1,55 ●●● ***	25,44±1,57 ●●●	22,75±1,55 ●●●
Травма + дексаметазон n = 5	25,91±1,57 ●●●	38,84±1,68 ●●● ***	33,04±0,1,56 ●●● ***	28,08±1,49 ●●● **	25,23±1,51 ●●●	23,63±1,47 ●●●

Примітки:

● — достовірність різниць показників відносно контролю;

● — p < 0,05; ●● — p < 0,01; ●●● — p < 0,001;

* — достовірність різниць показників відносно даних груп тварин з травмою ока без лікування;

* — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001; n — число спостережень.

Загоювання ран рогівки виникає внаслідок регенерації власних тканин, а також репаративної організації запальних елементів. Експериментально доведено, що вже в перші хвилини після травми рана заповнюється фібрином, серед ниток якого через 2-3 години з'являються мігруючі фіброцити та фібробласти [1]. Зокрема, пливчаста катаракта, що є наслідком травматичного увеїту, пов'язана з альтераційним запаленням та наступним утворенням фіброзної тканини на основі нелізованих відкладень фібрину [6].

Результати нашого дослідження свідчать про певну ефективність ПГФ_{2α}, парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону щодо підвищення інтенсивності ензиматичного лізису фібрину в травмованому оці після проникаючого поранення рогівки, обтяженого гіфемою.

ВИСНОВКИ

1. Після проникаючої травми рогівки, обтяженої гіфемою, значне і тривале пригнічення ферментативного фібринолізу в травмованому оці відбувається при збільшенні інтенсивності низькоефективного неферментативного лізису фібрину.

2. У гострому періоді післятравматичного запалення (перша доба після поранення) ПГЕ₁ викликає додаткове зниження ферментативної фібрино-

літичної активності у волозі передньої камери травмованого ока, а ПГФ_{2α} відразу нормалізує інтенсивність ферментативного фібринолізу. Під впливом обох простагландинів неферментативна фібринолітична активність зменшується, але не нормалізується, а ПГЕ₂ додатково збільшує неензиматичний лізис фібрину.

3. Діклофенак і дексаметазон з третьої, а парацетамол з сьомої доби лікування проникаючої травми рогівки з гіфемою підвищують ферментативний фібриноліз і пригнічують неферментативну фібринолітичну активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боброва Н. Ф. // Офтальмол. журн. — 1992. — N 2. — С. 91-95.
2. Братчик А. М. Клинические проблемы фибринолиза. — К.: Здоров'я, 1993. — 344 с.
3. Бутюкова В. А., Смолякова Г. П., Рослякова А. Г. // Офтальмол. журн. — 1994. — N 5. — С. 296-299.
4. Веремеенко К. Н. // Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. — К.: МОРИОН, 2000. — С. 21-53.
5. Гундорова Р. А., Малаев А. А., Южаков М. А. Травмы глаза. — М.: Медицина, 1986. — 368 с.
6. Даниличев В. Ф. Современная офтальмология: руководство для врачей. — СПб.: Питер, 2000. — 672 с.

7. Даниличев В. Ф., Максимов И. Б. Травмы и заболевания глаз. Применение ферментов и пептидных биорегуляторов. — Минск: Наука / техника, 1994. — 223 с.
8. 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.
9. Логай И. М., Метелицына И. П., Левицкая Г. В. // Офтальмол. журн. — 1999. — N 3. — С. 129-134.
10. Метелицына И. П., Левицкая Г. В., Петрецькая О. С. // Офтальмол. журн. — 1997. — N 1. — С. 70-75.
11. Хорошилова-Маслова И. П., Андреева Л. Д. // Офтальмол. журн. — 1997. — N 2. — С. 115-120.
12. Garcia-Arumi J., Corcostegui B., Cavero L., Sararols L. // Retina. — 1997. — V. 17, N 5. — P. 372-377.
13. Toth C. A., Nasir M. A., Ho C. L. et. al. // Retina. — 1997. — V. 17, N 4. — P. 315-320.
14. Wedrich A., Menapace R., Ries E. et al. // J. Cataract. Refract. Surg. — 1997. — V. 23, N 6. — P. 873-877.
15. WuDunn D. // Amer. J. Ophthalmol. — 1997. — V. 124, N 5. — P. 693-695.

Поступила 09.09.2001.

LOCAL FIBRINOLYSIS CHANGES ON RABBIT EYES WITH A PENETRATING INJURY OF THE CORNEA COMPLICATED BY HYPHEMA: INFLUENCE OF PROSTAGLANDINS AND THEIR SYNTHESIS INHIBITORS

Ya. I. Penishkevich

The influence of paracetamol, diclofenac, dexamethasone and prostaglandins E_1 , E_2 and $F_{2\alpha}$ on the dynamics of enzymatic fibrinolysis changes in the anterior chamber aqueous humor on rabbit eyes with a penetrating injury of the cornea complicated by hyphema was studied. It is found that a penetrating injury of the cornea complicated by hyphema is accompanied by a considerable and continuous inhibition of enzymatic fibrinolysis on the injured eyes due to increased intensity of low effective nonenzymatic fibrin lysis. PGE_1 causes an additional decrease of the anterior chamber aqueous humor enzymatic fibrinolytic activity on the injured eyes in acute period of posttraumatic inflammation. $PGF_{2\alpha}$ normalized the intensity of enzymatic fibrinolysis immediately. Both prostaglandins decrease but do not normalize the nonenzymatic fibrinolytic activity. PGE_2 additionally increases nonenzymatic fibrinolysis. Diclofenac and dexamethasone from the third while paracetamol from the seventh day of treatment increase enzymatic fibrinolysis and inhibit nonenzymatic fibrinolytic activity on eyes with a penetrating injury of the cornea complicated by hyphema. Any of these drugs does not normalize the intensity of intraocular fibrinolysis.

