

ВПЛИВ ПРОСТАНОЇДІВ ТА ІНГІБІТОРІВ ЇХ СИНТЕЗУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ТРАВМОВАНОМУ ОЦІ ЗА ПРОНИКНОГО ПОРАНЕННЯ РОГІВКИ, ОБТЯЖЕНОГО ГІФЕМОЮ

Кафедра факультетської хірургії, ЛОР та очних хвороб (зав. – проф. І.Ю.Полянський)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. В експерименті на кроликах досліджено вплив парацетамолу, диклофенаку, дексаметазону та простагландинів E_1 , E_2 і $F_2\alpha$ на динаміку змін вмісту малонового альдегіду вологи передньої камери ока за проникної травми рогівки, обтяженої гіфемою. Локальний рівень малонового альдегіду значно зростає, що триває впродовж чотирьох тижнів після травми. Простагландин E_2 не впливає, а простагландини E_1 та $F_2\alpha$ істотно зменшують інтенсивність ліпопероксидації у травмованому оці. При використанні парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону нормалізація вмісту малонового альдегіду відбувається на сьому добу лікування.

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

Вступ. Відомо [4], що за порушення гематофтальмічного бар'єра з виходом елементів крові в очні тканини в ушкодженному оці активуються процеси ліпопероксидації. При травмі ока з крововиливом у склисте тіло істотно посилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів, тоді як резерв антиоксидантів швидко вичерпується, що призводить до розвитку тяжких форм патологічного процесу. Структурні зміни білкових молекул (зменшення концентрації позитивно заряджених ϵ -аміногруп залишків лізину) та накопичення продуктів вільнорадикального переокиснення ліпідів знижують позитивний заряд поверхні мембран, ущільнюють білкову структуру, підсилюють білково-ліпідні контакти в них [3]. Водночас вивільняються протеолітичні ферменти та медіатори запалення – серотонін, гістамін, брадикінін, простагландини, які володіють переважно прооксидантною дією. Активізація процесів ліпопероксидації у вогнищі запалення набуває характеру хибного кола, що є стимулювальним моментом розвитку вторинної альтерації за участю фосфоліпаз, протеїназ, лізосомальних ферментів і продуктів ліпопероксидації, що накопичуються внаслідок збільшення генерації активних форм кисню за ішемічними і реперфузійними механізмами [8].

Отже, за проникних поранень ока, в разі крововиливів, особливого значення для ефективності лікування і попередження післятравматичних ускладнень набуває своєчасна корекція локальних змін ліпопероксидації.

Мета дослідження. Встановити вплив парацетамолу, диклофенаку, дексаметазону, простагландинів E_1 , E_2 та $F_2\alpha$ на вміст малонового альдегіду вологи передньої камери травмованого ока за проникного поранення рогівки, обтяженого гіфемою.

Матеріал і методи. Дослідження викопані 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%-ного розчину новокаїну з дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,25%-ного розчину дикаїну). Проникну травму рогівки виконували за асептичних умов сколеним лезом бритви, що фіксувалося лезотримачем. Формували лінійний розтин довжиною 4 мм. У передню камеру ока вводили 0,1 мл автокрові з вушної вени. Проводили елементарну хірургічну обробку рани (ушивання рогівки) за асептичних умов. Перед початком операції виконували ретробульбарну анестезію 2%-ним розчином новокаїну (2 мл) та інстилювали в кон'юнктивальну порожнину 0,25%-ний розчин дикаїну. Забір вологи передньої камери (0,35 мл) проводили за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцом, 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 впродовж 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.

Консервативне лікування травми ока полягало в призначенні щоденних п'ятиразових інстиляцій 1%-вого розчину парацетамолу, 0,1%-ного розчину диклофенаку або 0,1%-ного розчину дексаметазону впродовж двох тижнів. Для профілактики бактеріальної інфекції в кон'юнктивальну порожнину закапували 20%-ний натрію сульфацилу (щоденні триразові інстиляції).

Вміст малонового альдегіду вологи передньої камери ока визначали за методикою І.Д.Стальної, Т.Г.Гаршвілі.

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

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень малонового альдегіду вологи передньої камери ока на першу і третю доби спостереження перевищував контрольні показники відповідно в 2,2 та 2,9 рази. Надалі показник поступово знижувався з нормалізацією кількості малонового альдегіду в травмованому оці на шістдесятю добу експерименту (таблиця).

Таблиця

Динаміка змін вмісту малонового альдегіду (нмоль/мг білка) вологи передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів та при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми рогівки, обтяженої гіфемою ($\bar{x} \pm Sx$)

Серії досліджень	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба	60 доба
Контроль, n=5	0,24±0,02	0,22±0,01	0,24±0,02	0,25±0,02	0,23±0,02	0,22±0,02
Травма ока, n=5	0,53±0,02 ●●●	0,62±0,02 ●●●	0,45±0,02 ●●●	0,37±0,01 ●●	0,32±0,01 ●●●	0,27±0,01
Травма ока + ПГЕ ₁ , n=5	0,54±0,05 ●●●	0,40±0,04 ●● **	0,25±0,02 ***	0,30±0,02 *	0,13±0,01 ●● ***	0,09±0,01 ●●● ***
Травма ока + ПГЕ ₂ , n=5	0,59±0,02 ●●●	0,79±0,07 ●●●	0,58±0,05 ●●●	0,43±0,03 ●●	0,35±0,03 ●	0,32±0,01 ●● *
Травма ока + ПГФ _{2α} , n=5	0,47±0,03 ●●●	0,32±0,02 ●● ***	0,24±0,02 ***	0,17±0,02 ● ***	0,38±0,02 ●● *	0,12±0,02 ● ***
Травма ока + парацетамол, n=5	0,34±0,03 ● **	0,46±0,03 ●●● **	0,25±0,03 **	0,22±0,03 **	0,24±0,02 *	0,23±0,02
Травма ока + диклофенак, n=5	0,30±0,03 ***	0,39±0,03 ●●● ***	0,28±0,03 **	0,25±0,03 **	0,27±0,03	0,23±0,02
Травма ока + дексаметазон, n=5	0,32±0,02 ● ***	0,42±0,02 ●●● ***	0,30±0,03 **	0,27±0,03 *	0,27±0,03	0,25±0,01

Примітка. ● – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю:

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

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

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

n – число спостережень.

Простагландин E₁ не змінював вміст малонового альдегіду в травмованому оці на першу добу лікування, проте надалі спостерігалось його зменшення: на третю добу – на 35,1%, на сьому – на 43,9%, на чотирнадцяту – на 20,6%, на двадцять восьму – на 58,6%, на шістдесятю – на 68,0%. Наприкінці спостереження рівень малонового альдегіду вологи передньої камери травмованого ока був на 60,0% меншим за контрольні показники. Водночас ПГЕ₁ практично не впливав на кількість у травмованому оці малонового альдегіду. На першу добу інстиляцій ПГФ_{2α} змін рівня малонового альдегіду також не спостерігалось. Проте надалі відбувалось зниження вмісту цього продукту ліпопероксидації вологи передньої камери ока: на другу добу лікування – на 49,1%, на сьому – на 46,3%, на чотирнадцяту – на 52,9%, на двадцять восьму – на 20,7%. На шістдесятю добу експерименту кількість малонового альдегіду в травмованому оці була майже вдвічі меншою за контроль.

Усі три інгібітори окиснювального метаболізму арахідонової кислоти ефективно знижували вміст малонового альдегіду вологи передньої камери ока. На першу добу використання парацетамолу його рівень зменшувався на 35,4%, на третю – на 26,3%, на сьому – на 43,9%, на чотирнадцяту – на 41,2%, на двадцять восьму – на 62,7%, а на шістдесятю добу вміст малонового альдегіду вологи передньої камери травмованого ока не відрізнявся від контрольних величин і показників тварин групи порівняння. Відповідні зміни при введенні тваринам диклофенаку і дексаметазону становили 43,8 та 39,6% – на першу добу експерименту, 36,8 та 33,3% – на третю добу, 36,6 та 34,1% – на сьому добу, 32,4 та 26,5% – на чотирнадцяту добу спостереження. Нормалізація внутрішньоочного вмісту малонового альдегіду під впливом усіх трьох препаратів відбувалася на сьому добу лікування.

Таким чином, за проникної травми рогівки з гіфемою у волозі передньої камери істотно підвищується вміст продуктів ліпопероксидації, що триває до двадцять восьмої доби спостереження. Простагландин E_2 не змінює рівень малонового альдегіду у травмованому оці, тоді як ПГЕ₁, ПГФ₂α, парацетамол, диклофенак і дексаметазон ефективно корегують порушення ліпопероксидації вже на сьому добу лікування.

Відомо, що основним джерелом пероксидних радикалів та інших активних форм кисню у вогнищі запалення є нейтрофіли. Надмірне накопичення продуктів ліпопероксидації призводить до дестабілізації та пошкодження клітинних мембран, а також до руйнації ланцюгів ДНК з неспецифічним розривом її зв'язків, внаслідок чого запальний процес набуває затяжного характеру [1]. Поліморфноядерні лейкоцити є клітинами, що спеціалізуються на здійсненні захисних реакцій шляхом фагоцитозу, а також за рахунок секреції в навколклітинний простір біологічно активних речовин. Однак стимульовані нейтрофіли мають не тільки бактерицидний ефект, але й викликають неспецифічне ураження оточуючих клітин за киснево-залежними механізмами. Зокрема, пошкоджувальний ефект мієлопероксидазної системи пов'язаний як із генерацією синглетного кисню, що порушує нормальну проникність мембран, так і з продукцією гіпохлорит-іону, що змінює структуру білків. Підвищення активності мембранних фосфоліпаз із вивільненням арахідонової кислоти прискорює її метаболізм як за циклооксигеназним, так і за ліпоксигеназним шляхами з підвищенням продукції ейкозаноїдів: тромбоксанів, простагландинів та лейкотрієнів, які підсилюють запалення [6,7]. Водночас простагландини групи E_1 і простагландин E_2 запобігають вільнорадикальному пошкодженню біомембран [5], а простагландин E_2 зменшує генерацію прозапальних цитокінів [9].

Антиоксиданти – “пастки” вільних радикалів кисню – обривають ланцюгові реакції ліпопероксидації, що запобігає деградації мембранних структур [2]. Добре відомо, що інтравітреальне призначення супероксиддисмутази та каталази захищає сітківку від ішемічного пошкодження, а зниження активності супероксиддисмутази в передній камері ока асоціюється з розвитком катаракти [4].

Отримані нами результати свідчать, що за проникної травми рогівки з крововиливом у передню камеру ока ПГЕ₂ не відіграє істотної ролі в механізмах активації пероксидного окиснення ліпідів, а ПГЕ₁, ПГФ₂α, парацетамол, диклофенак і дексаметазон значно знижують вміст у травмованому оці малонового альдегіду, тобто володіють істотним антиоксидантним ефектом.

Висновки.

1. За проникної травми рогівки з крововиливом у передню камеру ока локальний рівень малонового альдегіду значно зростає, що триває впродовж чотирьох тижнів.
2. Простагландин E_2 не впливає, а простагландини E_1 та $F_2\alpha$ істотно зменшують інтенсивність ліпопероксидації в травмованому оці.
3. За використання парацетамолу, диклофенаку і дексаметазону нормалізація вмісту малонового альдегіду вологи передньої камери ока тварин з проникною травмою рогівки, ускладненою гіфемою, відбувається на сьому добу лікування.

Література. 1. Васильєва Л.С., Кузьменко В.В., Малышев В.В. Модификация асептического воспаления антиоксидантом ионолом // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1993. – №3. – С. 41-43. 2. Власова И.И., Азизова О.А. Роль ферментов цикла арахидонової кислоти в активации тромбоцитов липопротеинами низкой плотности // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1995. – Т.120, №10. – С. 376-379. 3. Губский Ю.И., Тринус Ф.П., Бухтичарова Т.А. и др. Структурная модификация мембран мононуклеарных клеток крови крыс в условиях экспериментального артрита и фармакотерапии нестероидными противовоспалительными средствами // Журн. АМН України. – 1999. – Т.5, №1. – С. 110-120. 4. Кашишцева Л.Т., Михайцева И.Н. Перекисное окисление липидов у больных сахарным диабетом с изменениями глазного дна // Офтальмол. журн. – 1996. – №1. – С. 52-55. 5. Пищенкова М.Г., Кузнецова Б.А., Шимкович М.В., Продинус И.А. Адаптация к физической нагрузке увеличивает активность системы про-

стагландинів груп E і I₂ и уменьшают стресс-реакцию // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1996. – Т.122, №12. – С. 622-624. 6. Савченко Л.В. Роль ендогенних простагланідів у патогенезі гіпоксичного синдрому та фармакотерапія деякими інгібіторами метаболізму арахідонової кислоти // Журн. АМН України. – 1998. – Т.4, №3. – С. 540-544. 7. Савченко Л.В., Лукьянчук В.Д. Современные представления о генезе гипоксического синдрома и принципах его фармакокоррекции // Журн. АМН Украины. – 1997. – Т.3, №4. – С. 554-566. 8. 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. 9. Fine A., Panchenko M.P., Smith B.D. et al. Discordant regulation of transforming growth factor- β receptors by prostaglandin E₂ // Biochim. Biophys. Acta. Gene Struct. Express. – 1995. – V.1261, №1. – P. 19-24.

THE INFLUENCE OF EXOGENIC PROSTANOIDS AND THEIR SYNTHESIS INHIBITORS ON LIPID PEROXIDATION INTENSITY IN EYES WITH A PENETRATING INJURY OF THE CORNEA, AGGRAVATED BY HYPHEMA

Ya.I.Penishkevich

Abstract. The influence of paracetamol, diclofenac, dexamethasone and prostaglandins E₁, E₂ and F₂ α on the dynamic of changes of the anterior chamber aqueous humor malonic aldehyde content on rabbit eyes with a penetrating injury of the cornea, aggravated by hyphema was studied in an experiment. The local malonic aldehyde level considerably increases, the process going on over a period of four weeks. Prostaglandin E₂ does not influence, and prostaglandins E₁ and F₂ α essentially decrease lipid peroxidation intensity in the injured eye. With the administration of paracetamol, diclofenac and dexamethasone the normalization of the malonic aldehyde content occurs on the seventh day of treatment.

Keywords: eye, trauma, lipid peroxidation, eicosanoids, treatment.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 16.10.2001 року