

14.00.16 / Киевський гос. медичний інститут. – К., 1987. – 38 с. 4. *Кухарчук О.Л.* Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одеський мед. ін-т. – Одеса, 1996. – 37 с. 5. *Мареєв В.Ю., Скворцов А.А., Челмакіна С.М. и др.* Способны ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? // Кардиология. – 1999. – № 2. – С.27-34. 6. *Михеева А.И., Богодарова И.А.* Сульфасалициловый метод определения белка в моче // Лаб. дело. – №5. – С.17-18. 7. *Рачинский И.Д.* Некоторые механизмы патогенеза хронической недостаточности кровообращения у больных ишемической болезнью сердца // Укр. кардиол. ж. – 1995. – № 1. – С.30-33. 8. *Роговий Ю.Є.* Закономірності формування патології проксимального відділу нефрону під дією ксенобіотиків // Труды научн. конф. “Медико-екологічні проблеми охорони здоров’я в Україні”. – Чернівці, 1994. – С.51. 9. *Рябов С.И., Наточин Ю.В.* Функциональная нефрология. – СПб: Лань, 1997. – 298 с. 10. *Хехт А.* Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы. – М.: Медицина, 1975. – 76 с.

A CHARACTERISTIC OF THE EFFECT OF LOZARTAN – INDUCED AT1-RECEPTOR BLOCK ON THE FUNCTIONAL STATE OF RATS WITH HEART FAILURE

A.L.Kukharchuk, T.M.Chipko

Abstract. A disturbance of the excretory renal function and proximal tubular transport of ions and sodium has been established in experiments on rats with heart failure (the model of abdominal aortostenosis). It has been demonstrated that losartan inhibits the mechanism of the tubuloglomerular feedback that is accompanied by the normalization of the proximal reabsorption of sodium ions and the rate of the glomerular filtration.

Key words: losartan, kidneys, filtration, sodium, function.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 20.09.2002 року

УДК 617.715-001-085]-019

О.Л.Кучук

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ММ-706 І ДЕКСАМЕТАЗОНУ НА ПРОТЕОЛІЗ І ФІБРИНОЛІЗ У ТКАНИНІ КРИШТАЛИКА ПРИ ПОДВІЙНІЙ ПРОНИКНІЙ ТРАВМІ СКЛЕРИ

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

Резюме. В експерименті на щурах із подвійною проникною травмою склери з’ясовано вплив препарату ММ-706 і дексаметазону на динаміку змін процесів необмеженого протеолізу та фібринолізу в тканині кришталика пошкодженого ока в ранньому післятравматичному періоді. Встановлено, що одночасне введення тваринам ММ-706 і дексаметазону значно зменшує інтенсивність протеолітичної деградації низько- і високомолекулярних білків у тканині кришталика травмованого ока та істотно підвищує колагеназну активність. Дексаметазон збільшує інтенсивність ензиматичного лізису фібрину, а пригнічення неферментативного фібринолізу відбувається під впливом обох препаратів.

Ключові слова: травма, око, протеоліз, фібриноліз, лікування.

Вступ. Травми органа зору найбільш поширені серед осіб працездатного молодого віку, що несе значні соціально-економічні збитки, внаслідок сліпоти та інвалідності травмованих [5, 9]. Отже, постійно зростає інтерес до вивчення післятравматичного процесу та його лікування [1]. Одним з напрямків вивчення післятравматичного процесу є дослідження протеолітичних процесів у травмованому оці. Значна запальна реакція в ранньому післятравматичному періоді зумовлена високою активністю протейназ, що може мати пошкоджуючу дію на тканини і

сприяти розвитку інфекції [3]. Доцільно визначати вплив лікарських засобів на стан системи необмеженого фібринолізу та протеолізу.

Мета. З'ясувати вплив препарату ММ-706 і дексаметазону на динаміку змін процесів необмеженого протеолізу та фібринолізу в тканині кришталика пошкодженого ока в ранньому післятравматичному періоді.

Матеріал і методи. У роботі використано 40 самців і самок білих шурів (маса тіла 0,17-0,20 кг). Моделювання травми ока та епуклеацію проводили під нембуталовим наркозом (40 мг/кг маси тіла). Проникне поранення склери виконували за асептичних умов.

Визначення протеолітичної і фібринолітичної активності тканин кришталика проводили за лізисом азоціолук з використанням азоальбуміну, азоказеїну, азоколу й азофібрину фірми "Simko Ltd" (Україна) [7].

З лікувальною метою використовували дексаметазон (0,1%-ний розчин, по 2 краплі 1 раз в день протягом семи діб) та препарат ММ-706 (0,01%-ний розчин 1 раз в день протягом семи діб).

Результати досліджень опрацьовували методами статистичного аналізу з визначенням критерію Ст'юдента за допомогою програми "Excel-7" на РС IBM 586.

Результати дослідження та їх обговорення. Одним з найчастіших ускладнень післятравматичного запалення ока є зниження прозорості кришталика, що нерідко закінчується розвитком катаракти. Плівчаста катаракта, що є наслідком травматичного увеїту, пов'язана з альтераційним запаленням та наступним утворенням фіброзної тканини на основі нелізованих відкладань фібрину [4]. Інтенсивність альтерації тканин у ділянці післятравматичного запалення багато в чому залежить від стану необмеженого протеолізу та фібринолізу.

Аналіз змін необмеженого протеолізу показав (табл. 1), що в тканині кришталика шурів із подвійною проникною травмою склери інтенсивність протеолітичного розпаду низько- і високомолекулярних білків перевищувала контрольні дані в 2,89 та 3,04 рази відповідно. Інтенсивність колагенолізу при цьому також зростала, але в меншому ступені - на 59,4%.

Зміни тканинного фібринолізу (табл. 1) характеризувалися значним пригніченням сумарної фібринолітичної активності, що відбувалось як внаслідок зменшення ферментативного фібринолізу (у 2,38 рази), так і в результаті зниження інтенсивності неензиматичного лізису фібрину (у 2,43 рази).

Таким чином, при пораненнях заднього сегмента ока вже в ранньому періоді післятравматичного запалення складаються передумови для катарактогенезу. За умов подвійної проникної травми ока цьому сприяє висока інтенсивність протеолітичної альтерації структур кришталика та пригнічення ферментативного фібринолізу.

Передумовою для ейкозаноїдної терапії захворювань ока були дані S.Madhu et al. [14] про те, що природні простагландини вільно проникають крізь склеру і рогівку та не підлягають при цьому метаболічним перетворенням. Відомо, що навіть не всі стероїди є ефективними в протизапальній терапії очної патології [12]. Нестероїдні протизапальні засоби ефективно зменшують синтез простагландинів, але при цьому відбуваються істотні порушення функції зорового аналізатора, що доведено електроретинографічно [13].

Пошук оптимальних терапевтичних засобів ейкозаноїдної природи в офтальмології продовжується [2,8,11]. На нашу думку, застосування простаноїдів для монотерапії патології ока і в подальшому буде давати певні ускладнення, оскільки при цьому не змінюється спектр ендогенних ейкозаноїдів, що безпосередньо впливають, а нерідко і визначають перебіг патологічного процесу в оці. Ці недоліки можна усунути шляхом спрямованої корекції окиснювального метаболізму арахідонової кислоти двома препаратами - стабільним негалогенізованим аналогом простацикліну ММ-706 і дексаметазоном. Одночасне застосування цих препаратів дозволяє, по-перше, зменшити генерацію ейкозаноїдів у зоні запалення (дексаметазон інгібує фосфоліпази А та С), по-друге, створити екзогенний пул ММ-706, який має мембранопротекторні, антиагрегантні та антиоксидантні властивості [6]. Підставою для використання стабільного похідного простацикліну при травмах ока стали результати роботи S.Chemtob et al. [10], які показали, що інгібітори циклооксигенази запобігають післяшемічному збільшенню продукції малонового альдегіду в сітківці, а нейтралізатори кисневих радикалів - зміні синтезу ейкозаноїдів.

Призначення стабільного аналога простацикліну ММ-706 шурам із подвійною проникною травмою склери (табл. 1) зменшувало інтенсивність протеолітичного розпаду низькомолекулярних білків у кришталику ураженого ока на 32,7%, проте лізис азоальбуміну залишався майже в 2 рази вищим за контроль. Протеолітична деградація високомолекулярних білків знижувалась на 28,5%, але також не

Таблиця 1

Вплив ММ-706 і дексаметазону на стан необмеженого протеолізу і фібринолізу в тканині кришталика травмованого ока при подвійному проникному пораненні склери ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль n=8	Подвійна проникна травма склери n=8 <i>група порівняння</i>	Подвійна проникна травма склери + ММ-706 n=8 <i>1 група</i>	Подвійна проникна травма склери + дексаметазон n=8 <i>2 група</i>	Подвійна проникна травма склери + дексаметазон + ММ-706 n=8 <i>3 група</i>
Лізіс азоальбуміну, E ₄₄₀ /г тканини за год	76,33±2,43	220,44±9,37 p<0,001	148,27±3,34 p<0,001 p ₁ <0,001	164,62±4,46 p<0,001 p ₁ <0,001	95,71±3,66 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Лізіс азоказеїну, E ₄₄₀ /г тканини за год	63,18±2,07	191,77±7,34 p<0,001	137,02±3,57 p<0,001 p ₁ <0,001	176,51±5,20 p<0,001	77,19±2,84 p<0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Лізіс азоколу, E ₄₄₀ /г тканини за год	12,54±0,58	19,99±0,86 p<0,001	19,54±0,68 p<0,001	21,43±0,72 p<0,01	22,74±0,70 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
Сумарна фібри- нолітична актив- ність, E ₄₄₀ /г тканини за год	18,45±0,63	7,67±0,41 p<0,001	6,22±0,28 p<0,001 p ₁ <0,05	10,04±0,53 p<0,001 p ₁ <0,01	11,26±0,49 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Ферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /г тканини за год	8,99±0,39	3,78±0,16 p<0,001	4,03±0,20 p<0,001	7,72±0,32 p<0,05 p ₁ <0,001	9,16±0,36 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Неферментативна фібринолітична активність, E ₄₄₀ /г тканини за год	9,46±0,27	3,88±0,28 p<0,001	2,19±0,12 p<0,001 p ₁ <0,001	2,32±0,24 p<0,001 p ₁ <0,001	2,09±0,15 p<0,001 p ₁ <0,001

- Примітки:** 1. p - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю;
2. p₁ - ступінь вірогідності різниць показників відносно даних групи порівняння;
3. p₂ - ступінь вірогідності різниць показників відносно даних 1-ї групи тварин;
4. p₃ - ступінь вірогідності різниць показників відносно даних 2-ї групи тварин;
5. n - число спостережень

досягала контрольного рівня. Колагеназна активність у тканині кришталика травмованого ока не змінювалась і значно перевищувала контрольні дані. Сумарна фібринолітична активність під впливом ММ-706 змін також не зазнавала, однак при цьому відбувалась перебудова її структури - відносно даних тварин, що отримували інстиляції фізіологічного розчину (група порівняння) ферментативний фібриноліз дещо збільшувався, а інтенсивність неензиматичного лізису фібрину вірогідно зменшувалась на 43,6%.

Лікування дексаметазоном гальмувало лізіс азоальбуміну на 25,3%, а інтенсивність лізису азоказеїну та азоколу відносно даних групи порівняння вірогідних змін не зазнавала. Ферментативна фібринолітична активність під впливом дексаметазону суттєво збільшувалась і майже досягала контрольного рівня. Неферментативний фібриноліз зменшувався лише на 40,2%, у результаті чого сумарна інтенсивність лізису фібрину зростала в 1,31 раза.

Таким чином, одночасне введення тваринам ММ-706 і дексаметазону за умов подвійного проникного поранення склери значно зменшує інтенсивність протеолітичної деградації низько- і високомолекулярних білків у тканині кришталика травмованого ока та істотно підвищує колагеназну активність. Дексаметазон суттєво збільшує інтенсивність ензиматичного лізису фібрину, а пригнічення неферментативного фібринолізу відбувається під впливом обох препаратів.

Висновки.

1. За подвійної проникної травми склери в ранньому періоді післятравматичного запалення спостерігається зростання інтенсивності протеолітичної альтерації тканини кришталика та пригнічення ферментативного фібринолізу, що може призвести до катарактогенезу.

2. Найбільшу ефективність щодо корекції порушень електроретинографічних характеристик травмованого ока виявляє лікування з одночасним використанням препарату ММ-706 і дексаметазону.

Література. 1. Гундорова Р.А., Мошетьова Л.К., Максимов И.Б. Приоритетные направления в проблеме глазного травматизма // Труды VII съезда офтальмологов России. – Ч. 2. – Москва, 2000. – С. 55-60. 2. Гюрджян Т.А. Новые аспекты медикаментозной терапии воспалительных заболеваний глаз // Труды VII съезда офтальмологов России. – Ч. 2. – Москва, 2000. – С. 144-145. 3. Даниличев В.Ф. Патология глаз. Ферменты и ингибиторы. – С.-Пб.: Стройлеспечать, 1996. – 240 с. 4. Даниличев В.Ф. Современная офтальмология: руководство для врачей. – С.-Пб.: Питер, 2000. – 672 с. 5. Крыжановская Т.В. Травмы глаз как причина инвалидности в современных условиях. Состояние, тенденции, проблемы // Праці наукової конференції офтальмологів, присвяченої 90-річчю акад. Н.О.Пучковської. – Одеса, 1998. – С. 424. 6. Кухарчук А.Л., Гоженко А.И., Лилле Ю.Е., Лоппе М. Влияние простаглицина и его синтетического аналога ММ-706 на функциональное состояние почек при судемовой нефропатии // Эксперим. и клин. фармакол. – 1992. – Т.55, № 5. – С.36-39. 7. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05. / Одеський мед. ін-т. – Одеса, 1996. – 37 с. 8. Леус Н.Ф., Логой И.М. Простагландини и родственные им соединения в офтальмологии // Офтальмол. ж. – 1999. – №4. – С. 264-271. 9. Либман Е.С., Шахова Е.В. Состояние и динамика слепоты и инвалидности вследствие патологии органа зрения в России // Труды VII съезда офтальмологов России. – Ч. 2. – Москва, 2000. – С. 209-214. 10. Chemtob S., Hardy P., Abran D. Peroxide-cyclooxygenase interactions in postasphyxial changes in retinal and choroidal hemodynamics // J. Appl. Physiol. – 1995. – V.78, №6. – P. 2039-2046. 11. Enyedi L.B., Freedman S.F., Buckley E.G. The effectiveness of latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma // J. Aapos. – 1999. – V.3, №1. – P. 33-39. 12. Garcia-Cabanes C., Palmero M., Bellot J.L., Orts A. PGF₂ synthesis by corneal endothelial cells: effect of glucocorticoids and NSAIDs // Ophthalmic. Res. – 1999. – V.31, №1. – P. 42-46. 13. Hanna N., Lachapelle P., Roy M.S. Alterations in the electroretinogram of newborn piglets by propionic acid-derivative nonsteroidal antiinflammatory drugs but not by indomethacin and diclofenac // Pediatr. Res. – 1995. – V.37, №1. – P. 81-85. 14. Madhu C., Rix P., Nguyen T. Penetration of natural prostaglandins and their ester prodrugs and analogs across human ocular tissues in vitro // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 1998. – V.14, №5. – P. 389-399.

THE INFLUENCE OF MM-706 REMEDY AND DEXAMETHASONE ON PROTEOLYSIS AND FIBRINOLYSIS IN THE LENS TISSUE WITH A DOUBLE PENETRATING INJURY OF THE SCLERA

O.P.Kuchuk

Abstract. The influence of the MM-706 remedy and dexamethasone on the dynamics of changes of the processes of unlimited proteolysis and fibrinolysis in the lens tissue of a traumatized eye in early posttraumatic period was studied in an experiment on rats with a double penetrating injury of the sclera. It was established, that a simultaneous local introduction of MM-706 and dexamethasone significantly decreased the intensity of proteolytic degradation of low- and high-molecular proteins in the lens tissue of the damaged eye and essentially increased the collagenase activity. Dexamethasone substantially increased the intensity of enzymatic lysis of fibrin and a depression of nonenzymatic fibrinolysis took place under the influence of both remedies.

Key words: injury, eye, proteolysis, fibrinolysis, treatment.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 6.06.2002 року