

**Pasieshvili N.M.** The purpose of using of the antibacterial therapy under the intra-abdominal bleeding in the gynecology // Український медичний альманах. – 2001. – Том 4, №6. – С. 126-128.

The surgical treatment in ovary apoplexy or extra-uterine pregnancy in many cases does not accompany with the secondary infection. The blood clinical analysis alterations are the results of the blood quality re-logical alterations, immunodepression and stress.

Antibacterial therapy in these cases is not the pathogenical basis and the considerable complications in the anti-biobacterial therapy under intra-abdominal bleeding in surgical practice limits the purpose of the treatment.

**Key words:** inflammation, intra-abdominal bleeding.

УДК 617.7-001.4-002-092

© Пенішкевич Я.І., 2001

## ВПЛИВ ЕКЗОГЕННИХ ПРОСТАНОЇДІВ ТА ІНГІБІТОРІВ ЇХ СИНТЕЗУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ТРАВМОВАНОМУ ОЦІ ЗА ПРОНИКНОГО ПОРАНЕННЯ СКЛЕРИ, УСКЛАДНЕНОГО ГЕМОФТАЛЬМОМ

Пенішкевич Я.І.

*Буковинська державна медична академія*

*Кафедра факультетської хірургії, очних та ЛОР хвороб (зав. – проф. Полянський І.Ю.)*

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

**Вступ.** Одним з пускових механізмів пошкодження клітинних мембран в зоні запалення є активація процесів пероксидного окислення ліпідів, що призводить до вивільнення протеолітичних ферментів та медіаторів запалення - серотоніну, гістаміну, брадикініну, простагландинів, які володіють переважно прооксидантною дією. Активація процесів ліпопероксидації у вогнищі запалення є ініціюючим моментом розвитку його першої стадії, або фази альтерації. Судинні реакції і гемокоагуляційні зсуви створюють зону ішемії, що викликає вторинну альтерацію за участю фосфоліпаз, протеїназ, лізосомальних ферментів і продуктів ліпопероксидації, що накопичуються внаслідок збільшення генерації активних форм кисню за ішемічними і реперфузійними механізмами [4,10]. Розвиток запалення включає каскад місцевих і системних мембрано-медіаторних, імунних і нейрогуморальних реакцій. Структурні зміни в білкових молекулах та накопичення продуктів вільнорадикального переокислення ліпідів знижують позитивний заряд поверхні мембран, ущільнюють білкову структуру, посилюють білково-ліпідні контакти в них [1], що може призводити до порушення гемато-офтальмічного бар'єру [3]. Саме тому пошук нових офтальмологічних антиоксидантних препаратів та дослідження впливу на процеси ліпопероксидації відомих лікарських засобів залишається актуальним [2].

**Мета роботи.** Встановити вплив парацетамолу, диклофенаку, дексаметазону, простагландинів  $E_1$ ,  $E_2$  та  $F_{2\alpha}$  на вміст малонного альдегіду у волозі передньої камери травмованого ока за проникного поранення склери з гемофтальмом.

**Матеріали та 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). Проникну травму склери виконували за асептичних умов сколенням лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний розтин довжиною 4 мм. У скловидне тіло вводили 0,1 мл автокрові з ушної вени. Проводили елементарну хірургічну обробку рани (ушивання склери) 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.

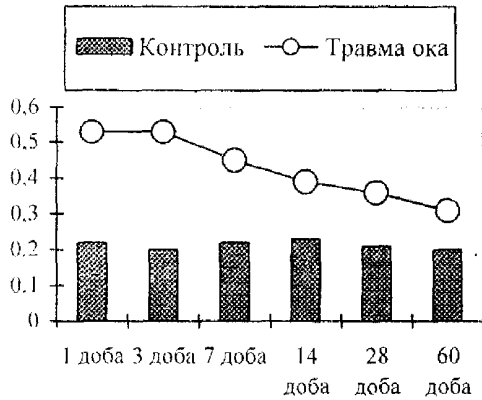
Простагландини ( $PG$ )  $E_1$  та  $F_{2\alpha}$  вводили методом інстиляції в дозах, відповідно: 115 нг 2 рази на день, та 250 нг 3 рази на день.  $PG E_1$  закрапували впродовж трьох днів, а  $PG F_{2\alpha}$  - два тижні.  $PG E_2$  у дозі 20 мкг заклали за повіку у вигляді мазі 1 раз на день протягом трьох днів.

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).

Вміст малонового альдегіду у волозі передньої камери ока визначали за методикою І.Д.Стальної, Т.Г.Гарішвілі [11].

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

**Результати досліджень та їх обговорення.** Малоновий альдегід у волозі передньої камери ока за травми склери з гемофтальмом визначався у кількості, яка істотно перевищувала контрольні показники (рис. 1).



**Рис. 1.** Динаміка змін вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери ока за проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом (нмоль/мг білка).

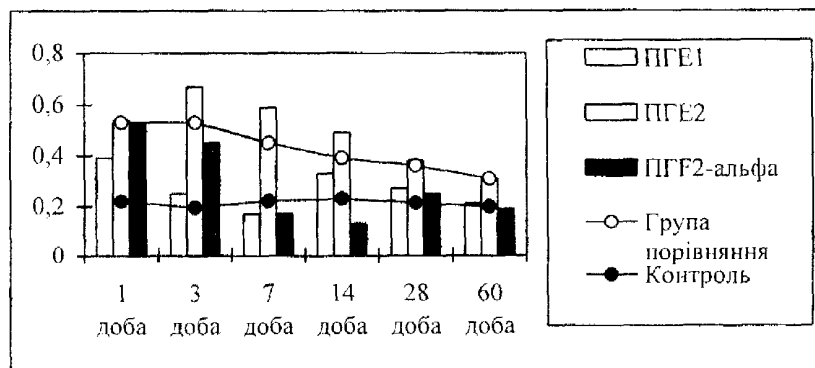
На першу добу досліджу вміст малонового альдегіду був більшим за дані контролю на 142,0% ( $p < 0,01$ ), а максимальний його рівень відмічався на третю добу експерименту, коли він перевищував контроль на 170,4% ( $p < 0,001$ ). Надалі рівень малонового альдегіду поступово знижувався, проте залишався вищим за контрольні величини: на сьому добу - на 102,7% ( $p < 0,01$ ), на чотирнадцяту - на 69,6% ( $p < 0,01$ ), на двадцять восьму - на 69,0% ( $p < 0,01$ ) і на шестидесяту добу - на 56,6% ( $p < 0,01$ ).

Інстиляції у травмоване око ПГЕ<sub>1</sub> зменшували вміст малонового альдегіду у волозі передньої камери дослідних тварин впродовж всього періоду спостереження (табл. 1, рис. 2). На третю добу відбувалося достовірне зниження рівня малонового альдегіду на 52,8%, на сьому - на 62,2%. Введення ПГЕ<sub>2</sub> викликало підвищення кількості малонового альдегіду у волозі передньої камери протягом всього періоду досліджу, але достовірні зміни відмічались лише на сьому добу (підвищення в 1,3 раза відносно даних тварин, які отримували плацебо). Малоновий альдегід у волозі передньої камери травмованого ока визначався в меншій кількості у тварин, яким інстилювали ПГФ<sub>2α</sub>, але достовірні зміни також спостерігалися з сьомої доби експерименту, коли рівень малонового альдегіду був нижчим ніж у тварин, які отримували плацебо, на 62,2%. На чотирнадцяту добу це зменшення становило 66,7%, на двадцять восьму - 30,6, на шестидесяту - на 38,7%.

**Таблиця 1.** Динаміка змін вмісту малонового альдегіду (нмоль/мг білка) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів та при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом ( $\bar{x} \pm Sx$ ).

Серії досліджень	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба	60 доба
Група порівняння, n=5	0,58±0,08	0,58±0,08	0,49±0,04	0,43±0,03	0,39±0,03	0,34±0,02
ПГЕ <sub>1</sub> , n=5	0,43±0,02	0,27±0,02**	0,19±0,02***	0,36±0,02	0,30±0,02*	0,23±0,02**
ПГЕ <sub>2</sub> , n=5	0,59±0,05	0,73±0,03	0,65±0,03*	0,54±0,04	0,42±0,02	0,34±0,02
ПГФ <sub>2α</sub> , n=5	0,57±0,03	0,49±0,04	0,19±0,02***	0,14±0,01***	0,27±0,02*	0,21±0,03**
Парацетамол, n=5	0,38±0,04	0,38±0,04	0,35±0,03*	0,31±0,03*	0,30±0,02*	0,26±0,03
Диклофенак, n=5	0,31±0,03**	0,31±0,03*	0,24±0,03**	0,22±0,03**	0,25±0,03*	0,26±0,03
Дексаметазон, n=5	0,34±0,06*	0,33±0,05*	0,26±0,03**	0,23±0,03**	0,24±0,02*	0,27±0,03

**Примітка:** p - ступінь вірогідності різниць показників відносно групи порівняння (травма ока без лікування); \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ . n - число спостережень.



**Рис. 2.** Вплив простагландинів E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> та F<sub>2α</sub> на зміну вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери ока за умов проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом (нмоль/мг білка).

За місцевого призначення інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти у тварин з ускладненою гемофтальмом травмою склери спостерігалось (табл. 1, рис. 3) зниження вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери. Па-

рацетамол зменшував рівень малонового альдегіду в 1,3-1,5 раза, диклофенак – в 1,6-2,1 раза, дексаметазон – в 1,6-1,9 раза. Наприкінці спостереження рівень малонового альдегіду в травмованому оці нормалізувався за дії всіх трьох препаратів.

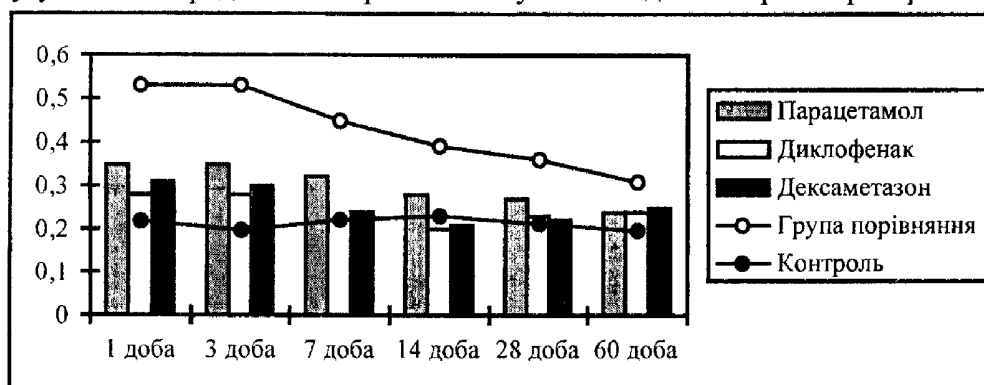


Рис. 3. Вплив блокади синтезу простагландинів на зміну вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери ока за умов проникної травми склери, обтяженої гемофтальмом (нмоль/мг білка).

Відомо, що реактивні запальні післятравматичні процеси в оці викликають зміни біохімічного складу вологи передньої камери, які можуть бути критеріями оцінки обмінних процесів, що відбуваються в оці, ступеня післятравматичного реактивного запалення та його завершеності [6], оскільки ушкодження ока, яке призводить до загибелі клітин або до істотних змін проникності клітинних мембран, сприяє виходу підвищеної кількості біологічно активних речовин у міжклітинний простір, а потім і у вологу передньої камери [7]. На нашу думку, в цьому випадку має місце реалізація дренажних ефектів внутрішньоочної рідини, яка в нормі виводить продукти метаболізму через шлемів канал і увеосклеральний тракт [5].

Однією з причин активації процесів пероксидного окислення ліпідів при травмі ока є порушення гемато-офтальмічного бар'єру з виходом елементів крові в очні тканини [8]. Показано, що при травмі ока з крововиливом у скловидне тіло істотно підсилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів, у той час, як резерв антиоксидантів швидко вичерпується, що призводить до розвитку тяжких форм патологічного процесу [9].

Щодо значення ейкозаноїдів у процесах ліпопероксидації, доцільно навести результати роботи Chemtob S. et al. [12], які встановили, що початкове післяішемічне збільшення ретинального і хоріоїдального кровотоку змінювалося феноменом no-reflow. Зменшенню кровотоку запобігали скавенджери кисневих

радикалів, інгібітори циклооксигенази і тромбоксансинтетази. Через 5 хв автори виявили підвищення продукції малонового альдегіду, тромбоксану  $B_2$ , простагландину  $E_2$  і 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ . Протягом наступних 60 хв (період no-reflow) рівні простагландину  $E_2$  і 6-keto- $PGF_{1\alpha}$  досягали вихідних величин, тоді як генерація малонового альдегіду і тромбоксану  $B_2$  продовжувала зростати, що свідчить про безпосередній зв'язок окислювального метаболізму арахідонової кислоти з процесами ліпопероксидації.

За результатами нашого дослідження,  $PGE_2$  сприяв збільшенню пероксидного окислення ліпідів на сьому добу спостереження, тоді як  $PGE_1$ ,  $PGF_{2\alpha}$  та інгібітори синтезу простаноїдів зменшували інтенсивність ліпопероксидації у травмованому оці.

#### Висновки.

1. За проникного поранення склери з крововиливом у скловидне тіло відбувається значне і довготривале підвищення вмісту малонового альдегіду у волозі передньої камери травмованого ока.

2. Простагландин  $E_2$  сприяє короткочасному збільшенню інтенсивності ліпопероксидації, а простагландини  $E_1$  та  $F_{2\alpha}$  швидко нормалізують рівень малонового альдегіду в травмованому оці.

3. Парацетамол, диклофенак і дексаметазон за проникного поранення склери з гемофтальмом виявляють високу ефективність щодо корекції локальної інтенсифікації пероксидного окислення ліпідів.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Губский Ю.И., Тринус Ф.П., Бухтиарова 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.
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. Современная офтальмология: рук-во для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 672 с.

4. Насыров Х.М., Кондратенко Р.М. К прооксидантному действию медиаторов воспаления // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1992. - № 3. - С. 12-14.
5. Нестеров А.П. Глаукома. - М.: Медицина, 1995. - 256 с.
6. Орлова Н.С., Важенина Т.Н. Актуальні проблеми патології судинного тракту ока при його захворюваннях та лошкодженнях // Праці 8-ої міжнар. конф. офтальмологів. - Одеса, 1996. - С. 142.
7. Павлюченко К.П., Акимова О.Г., Борзенко Б.Г. Активность некоторых ферментов периферической крови, камерной влаги и хрусталика после экстракции возрастной катаракты, осложненной вторичной катарактой // Офтальмол. журн. - 1999. - №4. - С. 253-257.
8. Родин С.С. Современные подходы к лечению экзогенного бактериального эндофтальмита // Офтальмол. журн. - 1992. - № 4. - С. 235-238.
9. Ромашенко А.Д., Гундорова Р.А., Касавина Б.С., Гамм Э.Г. Роль пероксидного окисления липидов в патогенезе развития травматического гемофтальма // Вестн. офтальмол. - 1981. - Т. и флогогенного реагирования моно- и полинуклеарных фагоцитов при их взаимодействии со *Staphylococcus aureus* // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1998. - № 1. - С. 22-26.
10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.
11. Chemtob S., Hardy P., Abran D. et al. Peroxide-cyclooxygenase interactions in postasphyxial changes in retinal and choroidal hemodynamics // J. Appl. Physiol. - 1995. - V. 78, № 6. - P. 2039-2046.

**Пенишкевич Я.И.** Влияние экзогенных простагландинов и ингибиторов их синтеза на интенсивность перекисного окисления липидов травмированного глаза при проникающем ранении склеры, осложненного гемофтальмом // Украинський медичний альманах. - 2001. - Том 4, №6. - С. 128-131.

В эксперименте на кроликах исследовано влияние парацетамола, диклофенака, дексаметазона и простагландинов  $E_1$ ,  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$  на динамику изменений содержания малонового альдегида влаги передней камеры глаза при проникающем ранении склеры, осложненного гемофтальмом. Установлено, что при проникающем ранении склеры с кровоизлиянием в стекловидное тело наблюдается значительное и продолжительное повышение содержания малонового альдегида во влаге передней камеры травмированного глаза. Простагландин  $E_2$  способствует кратковременному увеличению интенсивности липопероксидации, а простагландины  $E_1$  и  $F_{2\alpha}$  быстро нормализуют уровень малонового альдегида в травмированном глазу. Парацетамол, диклофенак и дексаметазон при проникающем ранении склеры, осложненного гемофтальмом демонстрируют высокую эффективность коррекции локальной интенсификации перекисного окисления липидов.

**Ключевые слова:** глаз, травма, липопероксидация, эйкозаноиды, лечение.

**Penishkevich Ya.I.** The exogenic prostanoids and their synthesis inhibitors influence on lipid peroxidation intensity on eyes with a penetrating injury of sclera, complicated by hemophthalm // Украинський медичний альманах. - 2001. - Том 4, №6. - С. 128-131.

The influence of paracetamol, diclofenac, dexamethasone and prostaglandins  $E_1$ ,  $E_2$  and  $F_{2\alpha}$  on dynamic of the anterior chamber aqueous humor malonic aldehyde content changes on rabbit eyes with a penetrating injury of sclera, complicated by hemophthalm was studied in experiment. It's concluded, that the anterior chamber aqueous humor considerable and continuous malonic aldehyde content increase on eyes with a penetrating injury of sclera, complicated with vitreous hemorrhage is observed. Prostaglandin  $E_2$  promotes short-lived increase of lipid peroxidation intensity, while prostaglandins  $E_1$  and  $F_{2\alpha}$  causes fast normalization of malonic aldehyde level on injured eyes. Paracetamol, diclofenac and dexamethasone effectively correct local lipid peroxidation on eyes with a penetrating injury of sclera, complicated by hemophthalm.

**Key words:** an eye, trauma, lipid peroxidation, eicosanoids, treatment.