

MACULODYSTROPHY AND CATARACTOGENESIS IN PREMATURE AGING RATS OF OXYS LINE, THEIR ASSOCIATION WITH OXIDATIVE STRESS.

N. G. Kolosova, A. Zh. Fursova, P. A. Lebedev, O. G. Gusarevich

The abstract presents age changes in the retina and lens of OXYS rats and their association with oxidative stress. It is established that primary changes in the lens of OXYS rats develop before signs of maculodystrophy and occur against the background of oxidative stress, i. e. increased contents of POL products in blood compared with the control Vistar rats; it correlates with severity of cataract disease ($r = 0,41$, $p = 0,036$) and maculodystrophy ($r = 0,45$, $p = 0,021$). However, the contents of POL products in 3-month animals with progressive changes in the lens and retina are the same as in the control group. It is supposed to consider OXYS rats as a universal model for the study of the aging process of the eye, first of all, of combined pathology of the retina and lens.

УДК 617.715-001.5-085.844.6:615.28-07+577.11

ВПЛИВ ФОНОФОРЕЗУ ПАРАЦЕТАМОЛУ НА ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ПРОНИКНОМУ ПОРАНЕННІ СКЛЕРИ

М. А. Карлійчук, асист.

Буковинська державна медична академія

В експерименте на 25 очах 25 кроликів изучено вплив фонофореза парацетамолу на интензивність ліпопероксидації и состояние антиоксидантної системи во впаге передньої камери глаза при проникаючому раненні склери в динаміці лікування. Определено содержание малонового альдегіда, диеновых коньюгатов, активність супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Установлено, что фонофорез парацетамолу уменьшает интензивність ліпопероксидації и способствует нормалізації активності ферментів антиоксидантної зашиты во впаге передньої камери глаза в раннем периоде (3-7 день) посттравматического воспалительного процесса.

Ключові слова: фонофорез, парацетамол, проникне поранення ока, ліпопероксидація, антиоксидантний захист.

Ключевые слова: фонофорез, парацетамол, проникающее ранение глаза, ліпопероксидація, антиоксидантная зашита.

Дані літератури по патогенезу та лікуванню проникних поранень ока свідчать про те, що цей тип пошкодження органа зору є одним з найбільш тяжких [2, 6]. Пошкоджуюча дія проникного поранення призводить до порушення мікроциркуляції, вивільнення хімічних медіаторів, а також до зміни обміну речовин та клітинного складу як пораненої ділянки, так і ока в цілому. Такий важливий аспект проблеми післятравматичного запального процесу, як патогенетичні особливості його перебігу при застосуванні різних лікарських засобів, залишається маловивченим. Проте, ці дослідження мають особливе значення, тому що травма ока є однією з основних причин інвалідності по зору, становлячи від 25,6 до 52,6% первинної інвалідності [9].

Відомо, що при гострому травматичному увеїті відбувається місцева та системна активація процесів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ), а також ослаблення антиоксидантного захисту, що є однією з провідних патогенетичних ланок в реакціях органа зору на травму [1, 7, 11, 16]. Над-

мірне накопичення перекисних радикалів призводить до дестабілізації та пошкодження клітинних мембран, а також до руйнування ланцюгів ДНК з неспецифічним розривом її зв'язків, внаслідок чого запальний процес набуває затяжного характеру. Це обумовлює актуальність розширення арсеналу медикаментозної терапії хворих із проникними пораненнями ока, пошуку та впровадження в офтальмологічну практику нових ефективних засобів. Вивчення фармакодинамічних особливостей та механізмів дії парацетамолу виявило, що він володіє антиоксидантними властивостями, безпосередньо попереджуючи вільнорадикальний шлях катаболізму ліпопротеїдів низької щільності та утворення гідроперекисів жирних кислот [3, 19, 20]. Відомо, що ультразвук також сприяє активації антиоксидантних систем та підвищує стійкість тканин до перекисного окислення [13, 17]. Таким чином, наведені дані літератури свідчать про те, що

© М. А. Карлійчук, 2004.

препарат парацетамол та ультразвук володіють синергічною біологічною дією та можуть позитивно впливати на післятравматичний запальний процес при проникних пораненнях ока.

Мета роботи полягала у вивченні впливу фонофорезу парацетамолу на динаміку процесів ліпопероксидації та антирадикального захисту у волозі передньої камери ока в експерименті.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ. Робота виконана на 25 кроликах породи шиншила масою 2-2,5 кг (вік — 1-1,5 року). Моделювання травми ока (проникне поранення склери) виконували за асептичних умов мікрохірургічним лезом під епібульбарною анестезією 0,5% розчином дікаїну в поєднанні з ретробульбарною анестезією (1,5 мл 2,0% розчину новокаїну). Тварини були поділені на 5 груп: I — група інтактних тварин (5 тварин, 5 очей); II — контрольна група — травма ока без лікування (5 тварин, 5 очей); III — перша група порівняння — фонофорез плацебо (5 тварин, 5 очей); IV — друга група порівняння — інстиляції 1% розчину парацетамолу (5 тварин, 5 очей); V — дослідна група — фонофорез 1% розчину парацетамолу (5 тварин, 5 очей). В IV та V дослідних групах інстиляції 1% розчину парацетамолу 8 разів на добу виконували з першої доби після первинної хірургічної обробки (ПХО) рани. Крім інстиляцій, тварини дослідної групи отримували щоденні одноразові сеанси ванничкового фонофорезу 1% розчину парацетамолу за стандартною методикою за допомогою апарату «УЗТ-1.04.0» з частотою коливань 2460 кГц, інтенсивністю 0,2 Вт/см² у безперервному режимі, експозицією 5 хвилин (курс — 10 процедур).

Вологу передньої камери добували за асептичних умов, під місцевою анестезією, одноразовим інсуліновим шприцом (голка 0,36 мм х 13 мм) у кількості 0,2 мл в динаміці 28-денного спостереження. Рівень дієвих кон'югатів визначали за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мішкорудної [4], малонового альдегіду — за методом І. Д. Стальної, Т. Г. Гарішвілі [14]. Активність супероксиддисмутази досліджували за методом С. Чеварі, І. Чаба, Й. Секкей [18], глутатіонпероксидази — за методикою І. Ф. Мецишена [10].

Статистична обробка отриманих даних проведена на РС IBM 586 за допомогою «Excel-7» (Microsoft Office, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Проникне поранення склери супроводжувалось зростанням вироблення первинних продуктів ПОЛ, про що свідчило підвищення рівнів дієвих кон'югатів (ДК) та малонового альдегіду (МА) у волозі передньої камери ока. Так, вміст ДК на ранньому етапі післятравматичного запального процесу зростав у 2,17-5,38 разів. Фонофорез плацебо сприяв зниженню їх рівня, порівняно з контролем, на 22,68% ($p < 0,05$) на третю добу експерименту. Як інстиляції, так і фонофорез 1% розчину парацетамолу призводили до суттєвого зниження вмісту ДК. Так, на третю добу у групі з лікуванням фонофорезом парацетамолу вміст ДК був на 20,99% нижчим відносно групи з його інстиляціями — $(1,28 \pm 0,089)$ нмоль/мг білка в досліді та $(1,62 \pm 0,089)$ нмоль/мг білка у другій групі порівняння; ($p < 0,05$); на сьому добу — на 22,89% — $0,64 \pm 0,050$ та $(0,83 \pm 0,060)$ нмоль/мг білка, відповідно; ($p < 0,05$). Вміст ДК у волозі передньої камери в V експериментальній групі знижувався до рівня

інтактної групи на сьому, в IV — на 14, а в інших — на 28 добу спостереження.

При проникному пораненні склери вміст МА у волозі передньої камери зростав у 5,81-7,0 разів протягом перших 7 діб експерименту (рис. 1). Призначення фонофорезу плацебо сприяло зниженню його рівня відносно контролю в 1,32 раза ($p < 0,05$) на третю, в 1,35 раза ($p < 0,05$) — на сьому добу. Більш ефективно зниження рівня МА відбувалося при лікуванні інстиляціями та фонофорезом парацетамолу. Так, вже на третю добу після фонофорезу парацетамолу вміст даного продукту ліпопероксидації був у 2,27 рази нижчим за контроль — $(0,71 \pm 0,060)$ нмоль/мг білка в досліді та $(1,61 \pm 0,132)$ нмоль/мг білка в контролі; ($p < 0,001$) та в 1,31 раза ($p < 0,05$) нижчим, ніж у групі з інстиляціями препарату $(0,93 \pm 0,071)$ нмоль/мг білка. На сьому добу вміст МА у дослідній групі не відрізнявся ($p > 0,05$) від його рівня в інтактній групі і був у 3,11 рази нижчим за контроль — $(0,27 \pm 0,028)$ нмоль/мг білка в досліді та $(0,84 \pm 0,071)$ нмоль/мг білка в контролі; ($p < 0,001$) та в 1,44 раза ($p < 0,01$) нижчим, ніж у другій групі порівняння. Таким чином, зниження кількості МА у волозі передньої камери до рівня його в інтактній групі при лікуванні фонофорезом парацетамолу відбувалось на сьому добу, при лікуванні інстиляціями парацетамолу — на 14 добу спостереження.



Рис. 1. Динаміка змін вмісту малонового альдегіду (нмоль/мг білка) у волозі передньої камери очей кроликів експериментальних груп.

Активність супероксиддисмутази, як показника антирадикального захисту, при проникному пораненні склери характеризувалась різким зниженням на першу добу після травми з поступовим зростанням в усіх експериментальних групах в подальшому періоді спостереження (рис. 2). У групі з лікуванням інстиляціями парацетамолу активність СОД нормалізувалась на сьому добу та перевищувала контроль на 53,13% ($p < 0,01$). Нормалізація активності СОД у групі з лікуванням фонофорезом парацетамолу відбулась вже на третю добу після травми. В цей період активність даного ферменту антирадикального захисту у дослідній групі була вищою, ніж в контролі, на 61,02% ($p < 0,01$), відносно першої групи порівняння — на 53,23% ($p < 0,01$), відносно другої групи порівняння — на 31,94% ($p < 0,05$), вірогідно не відрізняючись від даних інтактної групи тварин.

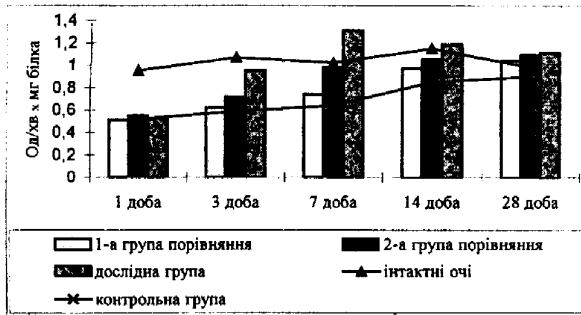


Рис. 2. Динаміка змін активності супероксиддисмутази (Од/хвхмгбілка) у волозі передньої камери очей кроликів експериментальної групи.

Динаміка ферментативної нейтралізації перекису водню у волозі передньої камери ока при проникному пораненні склери характеризувалась виснаженням активності глутатіонпероксидази (ГП) на першу добу травмування та поступовою її нормалізацією в подальшому періоді. У групі з лікуванням фонофорезом парацетамолу вже на третю добу активність ГП нормалізувалась, відрізняючись від контролю в 1,68 раза ($1,09 \pm 0,080$) мкмоль глутатіону відтвореного G-SH/хв х мг білка в досліді та ($0,65 \pm 0,052$) мкмоль G-SH/хв х мг білка в контролі; ($p < 0,01$), від даних групи з лікуванням фонофорезом плацебо — в 1,58 раза — ($0,69 \pm 0,050$) мкмоль G-SH/хв х мг білка; ($p < 0,01$), даних групи з лікуванням інстиляціями парацетамолу — в 1,40 раза — ($0,78 \pm 0,062$) мкмоль G-SH/хв х мг білка; ($p < 0,05$). На сьому добу активність ГП у дослідній групі продовжувала зростати, не відрізняючись від норми та перевищуючи дані контролю на 92,65% ($p < 0,001$), дані першої групи — на 65,82% ($p < 0,05$). У групі з лікуванням інстиляціями парацетамолу в цей період (сьома доба) відбувалась нормалізація активності ГП.

Порівняльний аналіз змін вмісту дієнових кон'югатів і малонового альдегіду у волозі передньої камери під впливом «чистого» ультразвуку (фонофорезу плацебо), інстиляцій та фонофорезу 1% розчину парацетамолу при проникному пораненні склери виявив, що до найбільш суттєвого зниження інтенсивності пероксидного окислення ліпідів в гострому післятравматичному періоді (3-7 доба) призвodiла комбінована терапія фонофорезом парацетамолу. Поєднання застосування ультразвукової терапії та 1% розчину парацетамолу в найбільшій мірі сприяло нормалізації активності ферментів антирадикального захисту (СОД та ГП) у волозі передньої камери на ранньому етапі (3-7 доба) післятравматичного періоду, що обґрунтовує доцільність призначення фонофорезу парацетамолу на ранньому етапі післятравматичного запального процесу.

Отримані результати узгоджуються з даними ряду авторів [1, 7, 16], які аналізували стан ПОЛ у сироватці крові та сльозній рідині хворих із проник-

ними пораненнями очного яблука різного ступеня важкості. Зокрема, Л. Т. Архіпова та І. Г. Долгова [1] відзначають збільшення рівнів малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів у нейтрофілах крові та сльозній рідині травмованого ока, а також зниження активності ферментів каталази, СОД і рівня α -токоферола у нейтрофілах крові, що обґрунтовує доцільність призначення антиоксидантів в ранньому післятравматичному періоді. Мінімальну активність СОД та ГП ми спостерігали на першу добу експерименту, що свідчить про виснаження системи антиоксидантного захисту на тлі інтенсифікації процесів ліпопероксидації. Ф. Х. Камілов із співавт. [7] вважають, що у хронізації післятравматичного увіту певну роль відіграє декомпенсація системи антиоксидантного захисту, а це потребує пошуку терапевтичних засобів, направлених на її нормалізацію. Таку ж тенденцію до інтенсифікації процесів ПОЛ та виснаження систем антирадикального захисту при контузіях ока Л. К. Мошетьова та співавтори [11] спостерігали впродовж двох тижнів післяконтузійного періоду. Отримані нами дані вказують на те, що фонофорез парацетамолу проявляє потужний антиоксидантний ефект в гострому післятравматичному періоді, а інстиляції парацетамолу більш ефективні всередині розвитку післятравматичного запального процесу.

Результати досліджень ряду авторів [8, 12, 14] свідчать про те, що активні форми кисню відіграють суттєву роль у патогенезі післяопераційної запальної реакції, а додаткова їх генерація в умовах експерименту підвищує ступінь запальної реакції та продовжує термін її зниження. М. Ф. Леус із співавт. [8] зазначають, що застосування антирадикального препарату — фермента супероксиддисмутази знижує ступінь запального процесу після хірургічного втручання в оці. З точки зору клінічної ефективності нестероїдних протизапальних засобів (в тому числі парацетамолу), як відомо, велике значення має їх здатність гальмувати синтез та нейтралізувати активні форми кисню, які утворюються в процесі запалення, та продукти ПОЛ [3, 5, 19]. Результати досліджень І. В. Островського та ін. [13] свідчать про те, що опромінення тварин з експериментальним запаленням ультразвуком призводить до активації антиоксидантних систем та збільшенню стійкості тканини до перекисного окислення, яке є потужним фактором мембранодеструкції при запаленні.

Отримані нами результати дозволяють рекомендувати фонофорез парацетамолу для застосування в практиці офтальмологів з метою лікування гострого післятравматичного запалення ока.

ВИСНОВКИ

1. Фонофорез парацетамолу сприяє зниженню інтенсивності пероксидного окислення ліпідів та нормалізації активності ферментів антирадикально-

го захисту у волозі передньої камери ока при проникному пораненні склери.

2. Вплив фонофорезу парацетамолу на баланс про- та антиоксидантних систем у волозі передньої камери ока є найбільш ефективним в гострому післятравматичному періоді (3-7-а доба), що обґрунтовує доцільність призначення запропонованого способу лікування в цей період.

ЛІТЕРАТУРА

1. Архипова Л. Т., Долгова И. Г. // Вестн. офтальмол. — 2001. — Т. 117, № 7. — С. 37-40.
2. Боброва Н. Ф. Травмы глаза у детей. — М.: Медицина, 2003. — 192 с.
3. Бурчинский С. Г. // Фармакол. вісник. — 2000. — N 6. — С. 11-13.
4. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33-36.
5. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты. — К.: Моркон, 1999. — 111 с.
6. Камиллов Ф. Х., Винькова Г. А., Орлова Н. С. // Клини. лаб. диагностика. — 1999. — № 7. — С. 7-9.
7. Красновид Т. А., Анина Е. И., Логай А. И., Тычина Н. П. // Праці XII міжнар. симпозиуму Одеса-Генуя «Хірургічне та медикаментозне відновлення органа зору». — Чернівці, 2001. — С. 42.
8. Леус Н. Ф., Журавок Ю. А., Драгомирешкая Е. И. // Праці X з'їзду офтальмол. України. — Одеса, 2002. — С. 44.
9. Логай И. М., Сергиенко Н. М., Крыжановская Т. В. // Праці X з'їзду офтальмол. України. — Одеса, 2002. — С. 10-11.
10. Мешишен И. Ф. // Применение ферментов в медицине. — Симферополь, 1987. — 135 с.
11. Мошетова Л. К., Бенделик Е. К., Яровая Г. А. // Тр. 7-го съезда офтальмол. России. — М.: Издательский центр «Федоров», 2000. — Ч. 2. — С. 89.
12. Одабашьян С. А. // Офтальмол. журн. — 2000. — № 3. — С. 53-56.
13. Островский И. В., Карась А. Ф., Нуриченко Н. Е. // Доповіди Національної академії наук України. — 1995. — № 4. — С. 118-120.
14. Павлюченко К. П. // Офтальмол. журн. — 1993. — N 3. — С. 160-162.
15. Стальная И. Д., Гарншвили Т. Г. // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1977. — С. 66-68.
16. Тарасова Л. Н., Киселева Т. Н., Орлова Н. С. // Вестн. офтальмол. — 1999. — Т. 115, № 2. — С. 11-13.
17. Фридман Ф. Е., Гундорова Р. А., Кодзов М. Б. Ультразвук в офтальмологии. — М.: Медицина, 1989. — 256 с.
18. Чевари С., Чаба И., Секкей Й. // Лаб. дело. — 1985. — № 11. — С. 678-681.
19. Nenseter M. S., Halvorsen B., Rosvold O. et al. // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. — 1995. — Vol. 15, № 2. — P. 1338-1344.
20. Taylor A. A., Raya J. L., Blatzheim L. P. et al. // Arch. Pharmacol. — 1999. — Vol. 358, Suppl. 2. — P. R468.

Поступила 04.12.2003.

Рецензент ст. науч. сотр. И. П. Метелицына.

THE INFLUENCE OF PARACETAMOL PHONOPHORESIS ON THE PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN PENETRATING SCLERA INJURY

M. A. Karlychuk

The influence of paracetamol phonophoresis on the lipid peroxidation (LP) intensity and state of the antioxidant system (AOS) of the eye anterior chamber aqueous humor in the treatment dynamics was investigated in experiment in the 25 eyes of 25 rabbits with a penetrating sclera injury. The amount of malonic dialdehyde, dien conjugates, activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase has been determined. It was established that paracetamol phonophoresis in the eye anterior chamber aqueous humor reduced the LP intensity and contributed to the normalization of AOS enzyme activity in the eye anterior chamber aqueous humor in the early period (3-7 day) of the posttraumatic inflammatory process.

