

9. Berardinis E. De , Wechioni L., Tieri O. // Acta Ophthalm. – 1964, V.42. – P. 713–718.
10. Einarson L. // Acta Pathol. Microbiol. Scand. – 1951. – P. 89.

Н.И.Молчанюк, В.П.Плевинскис, Н.Е.Думброва, Е.П.Сотникова
Фармакологическая эффективность препарата пиридоксофот при экспериментальном поражении сетчатки

Цитохимическими и электронномикроскопическими методами исследования установлено, что курсовое введение пиридоксофота активирует метаболические процессы в клеточных элементах сетчатки интактных крыс и оказывает выраженное защитное действие при моделированном токсическом поражении сетчатки.

N.I.Molchanjuk, V.P.Plevinscis, N.E.Dumbrova, E.P. Sotnikova
Pharmacological effectiveness pyridoxofot's preparation in cases of experementing retina injury

It is cytochemically and electromicroscopiccally discovered that a course of the use of pyridoxiphot makes a stimulating action on metabolic processes in retina. In cases of modelling retina injuries prophylactic action of the preparation is shown.

УДК 617.7-001.4-002-092

Я.І.Пенішкевич, канд. мед. наук

Зміни локальної ліпопероксидації у травмованому оці за проникного поранення рогівки, ускладненого введенням ендотоксину в передню камеру ока: вплив екзогенних протаноїдів та інгібіторів їх синтезу

Буковинська державна медична академія

Провідною ланкою в патогенезі екзогенного бактеріального ендофтальміту є інвазія збудника в порожнину ока з наступним його розмноженням і розвитком деструктивної гнійної запальної реакції. При запальному процесі в ушкодженому оці накопичується велика кількість різноманітних токсичних речовин: екзо- та ендотоксини, протеази збудників, ферменти лейкоцитів, гістамін, серотонін, гідроперекиси та пероксидні радикали [5].

Поліморфноядерні лейкоцити є основним джерелом активних форм кисню в зоні запалення, генеруючи супероксиданіон-радикал, перекис водню, гідроксильний радикал та синглетний кисень. Гідроксильний радикал характеризується найбільшою здатністю до окислення, що дозволяє йому руйнувати практично всі біомолекули. Син-

глетний кисень особливо активно взаємодіє з ненасиченими жирними кислотами фосфоліпідів мембран, ініціює їх пероксидне окислення. Синглетний кисень та гідроксильний радикал руйнують пептидні зв'язки в білках, декарбоксілюють амінокислоти, індують пероксидне окислення ліпідів (ПОЛ) клітинних мембран, розщеплюють нуклеїнові кислоти [9]. Особливого значення вільнорадикальні механізми ушкодження клітин набувають у разі поєднання травми ока з грамнегативною інфекцією, оскільки ендотоксин останньої володіє широким спектром біологічних ефектів, серед яких – здатність змінювати окислювальний метаболізм арахідонової кислоти з утворенням лейкотрієну B_4 та сприяти утворенню інтерлейкінів 1 та 8 [2], що викликає інфільтрацію зони запалення активними нейтрофілами [12,13].

© Я.І.Пенішкевич, 2001

Отже, за наявності в травмованому оці ендотоксину грамнегативної мікрофлори слід застосовувати препарати, які окрім протизапальної дії володіють антиоксидантними ефектами, а для оптимізації лікування доцільно з'ясувати вплив на інтенсивність ліпопероксидації відомих інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти.

Матеріали та методи. Дослідження виконані на 40 очах кролів породи Шиншила з масою тіла 2,5–3 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 рогівки виконували за асептичних умов скоєним лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний розтин довжиною 4 мм. У передню камеру ока вводили 10 нг ендотоксину *Salmonella typhimurium*. 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 відбирали за асептичних умов одноразовим інсуліновим шприцом у кількості 0,35 мл, 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. ПГЕ₁ закапували 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 закапували 20% сульфацил натрію (щоденні триразові інстиляції).

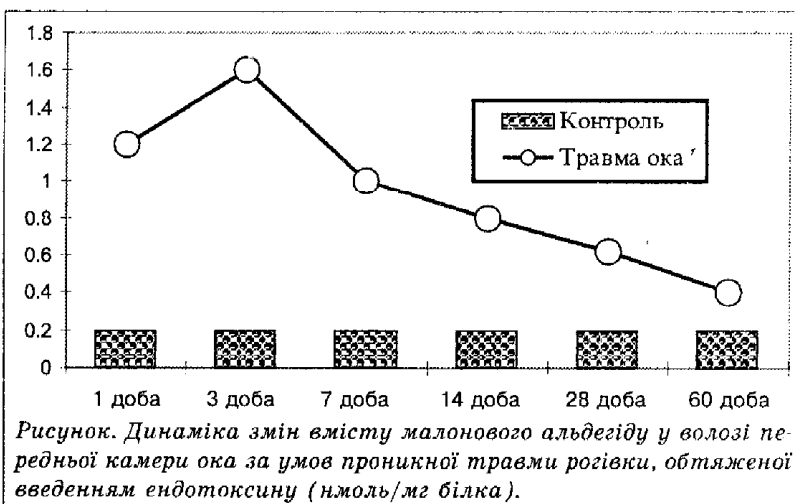
Вміст малонового діальдегіду (МДА) у волозі передньої камери ока визначали за методикою [8].

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

Результати та обговорення. За проникної травми рогівки, обтяженої введенням ендотоксину в передню камеру ока, внутрішньоочний вміст МДА значно збільшувався (рисунок, таблиця).

На першу добу спостереження кількість цього продукту ліпопероксидації перевищувала контроль у 5,5 рази, на третю – у 7,7 рази, на сьому – у 4,5 рази, на чотирнадцяту – у 3,5 рази, на двадцять восьму – у 3,0 рази, на шестидесяту – у 2,0 рази.

Зменшення вмісту МДА у волозі передньої камери травмованого ока під впливом ПГЕ₁ відбувалося на третю та шістдесятю доби експерименту – на 37,9 та 59,0%, відповідно. На чотирнадцяту добу спостерігалось підвищення кількості МДА на 59,3%, проте наприкінці досліду його рівень відповідав контрольним показникам. Простагландин E_2 істотно підвищував вміст МДА в травмованому оці: на першу добу – на 55,4%, на третю – на 31,8%, на сьому – на 62,6%, на чотирнадцяту – на 67,9%. Надалі кількість МДА відповідала такій у псевдолікованих тварин. Дуже високу ефективність щодо зни-



Динаміка змін вмісту малонового діальдегіду (нмоль/мг білка) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів та при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми рогівки, обтяженої введенням ендотоксину в передню камеру ока (n=5)

Серії досліджень	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба	60 доба
Контроль	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	1,33±0,10 ³	1,69±0,13 ³	1,09±0,06 ³	0,87±0,04 ³	0,68±0,03 ³	0,43±0,02 ³
Травма ока + ПГЕ ₁	1,57±0,08 ³	1,22±0,12 ^{3*}	1,02±0,09 ³	1,41±0,12 ^{3**}	0,57±0,05 ³	0,17±0,03 ^{3***}
Травма ока + ПГЕ ₂	2,06±0,12 ^{3***}	2,23±0,15 ^{3*}	1,77±0,11 ^{3***}	1,49±0,11 ^{3***}	0,82±0,08 ³	0,49±0,06 ²
Травма ока + ПГФ _{2α}	0,39±0,05 ^{1***}	0,26±0,03 ^{3***}	0,20±0,01 ^{3***}	0,14±0,02 ^{2***}	0,35±0,03 ^{1***}	0,25±0,03 ^{2**}
Травма ока + парацетамол	0,82±0,08 ^{3**}	1,11±0,12 ^{3*}	0,78±0,10 ^{3*}	0,60±0,09 ^{2*}	0,50±0,08 ¹	0,37±0,05 ¹
Травма ока + диклофенак	0,71±0,06 ^{3***}	0,89±0,08 ^{3***}	0,59±0,06 ^{2***}	0,45±0,05 ^{1***}	0,36±0,06 ^{2**}	0,31±0,06
Травма ока + дексаметазон	1,05±0,11 ³	1,33±0,09 ³	0,81±0,08 ^{3*}	0,68±0,06 ^{3*}	0,51±0,07 ²	0,34±0,04 ¹

Примітки: 1 – $p < 0,05$; 2 – $p < 0,01$; 3 – $p < 0,001$ щодо контролю;

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ щодо групи тварин з травмою ока без лікування;

n – число спостережень.

ження інтенсивності ліпопероксидації виявляв ПГФ_{2α}: під його впливом вміст МДА в травмованому оці зменшувався на 70,2% – на першу добу лікування, на 84,4% – на третю, на 81,8% – на сьому, на 84,0% – на чотирнадцяту, на 48,4% – на двадцять восьму та на 41,0% – на шістдесятю добу експерименту. Нормалізація рівня МДА відбувалася вже на третю добу лікування.

Парацетамол на першу добу спостереження зменшував рівень МДА у волозі передньої камери травмованого ока на 38,0%, на третю – на 34,4%, на сьому – на 28,3%, на чотирнадцяту – на 32,1%. Після відміни препарату кількість МДА в травмованому оці залишалася більшою, ніж у контролі. Диклофенак викликав тривале зниження вмісту МДА у волозі передньої камери травмованого ока (на першу добу – на 46,3%, на третю – на 47,4%, на сьому – на 50,5%, на чотирнадцяту – на 49,4, на двадцять восьму – на 46,8%), а наприкінці експерименту рівень цього продукту ліпопероксидації відповідав контрольним величинам. Дексаметазон дещо зменшував кількість МДА лише на сьому та чотирнадцяту доби дослідження – на 25,3 та 23,5%, відповідно. На шістдесятю добу спостереження рівень МДА у волозі перед-

ньої камери травмованого ока тварин, які отримували дексаметазон, перевищував контрольні величини на 55,0%.

Таким чином, за проникної травми рогівки, обтяженої введенням ендотоксину в передню камеру ока, відбувається значна активація ПОЛ, що ефективно корегується простагландинами Е₁, F_{2α} і диклофенаком. Парацетамол та дексаметазон сприяють зменшенню, але не нормалізують інтенсивність ліпопероксидації у травмованому оці.

Активнація процесів ліпопероксидації у вогнищі запалення супроводжує як первинну, так і вторинну альтерацію. Судинні реакції і гемокоагуляційні зсуви створюють зону ішемії, що викликає вторинну альтерацію за участю фосфоліпаз, протеїназ, лізосомальних ферментів і продуктів ПОЛ, що накопичуються внаслідок збільшення генерації активних форм кисню за ішемічними і реперфузійними механізмами [4, 7].

Основним джерелом перекисних радикалів та інших активних форм кисню у вогнищі запалення є нейтрофіли. У свою чергу, перекисні радикали стимулюють деполімеризацію гіалуронової кислоти, збільшують проникність сполучної тканини та активують міграцію нейтрофілів у вогнище запалення [1].

Підвищення активності мембранних фосфоліпаз з вивільненням арахідонової кислоти прискорює її метаболізм як за циклооксигеназним, так і за ліпоксигеназним шляхами з підвищенням утворенням ейкозаноїдів: тромбосанів, простагландинів та лейкотрієнів, які підсилюють запалення [6]. Отже, проникна травма ока є дестабілізуючим чинником, на який система неспецифічного імунного захисту реагує активацією кисень-залежних біоцидних систем нейтрофільних гранулоцитів [3].

За даними [11], на ізольованих препаратах ока H_2O_2 і гідропероксидний радикал викликають констрикцію ретинальної артерії, а в період післяішемічного оксидативного стресу активні форми кисню утворюються при циклооксигеназному метаболізмі арахідонової кислоти і в процесі синтезу тромбосанів. Автори вважають, що підвищення синтезу останніх медіаторів є тригерним механізмом післяішемічної ретинопатії. Югай М.Т. та ін. [10] наголошують, що різноманітні запальні захворювання очей (зокрема, післятравматичні) супроводжуються міграцією великої кількості лейкоцитів у внутрішньоочну рідину. Перекисводню та іони хлору містяться у водя-

нистій рідині та у самому кришталику, що може сприяти генерації вільних радикалів у мієлопероксидазній системі з ушкодженням капсули кришталика, внаслідок чого виникає катаракта.

Отже, застосування інгібіторів окислювального метаболізму арахідонової кислоти за проникної травми рогівки, ускладненої введенням ендотоксину, є патогенетично обґрунтованим, а результати нашого дослідження свідчать про їх антиоксидантні властивості. Однак, найвищий ефект щодо корекції змін ліпопероксидації у травмованому оці виявляє простагландин $F_{2\alpha}$.

Висновки

1. За проникного поранення рогівки, ускладненого введенням ендотоксину грамнегативної мікрофлори у передню камеру, в травмованому оці різко зростає інтенсивність ПОЛ, що триває впродовж 60 діб.

2. Простагландин $F_{2\alpha}$ швидко знижує і нормалізує рівень МДА у волозі передньої камери травмованого ока.

3. Парацетамол, диклофенак і дексаметазон з першої доби лікування істотно зменшують, однак не нормалізують інтенсивність ліпопероксидації у травмованому оці.

1. Васильєва Л.С., Кузьменко В.В., Малышев В.В.//Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1993.- №3.- С. 41-43.
2. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства.- К.: Наук. думка, 1998.- 313 с.
3. Волик Е.И., Колесникова Н.В., Евлевский А.А., Гурджиян К.Д.//Праці наук. конф. офтальмологів, присвяченої 90-річчю акад. Н.О.Пучковської.- Одеса, 1998.- С. 374-376.
4. Насыров Х.М., Кондратенко Р.М.//Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1992.- №3.- С. 12-14.
5. Родин С.С.//Офтальмол. журн.- 1992.- №4.- С. 235-238.
6. Савченкова Л.В.//Журн. АМН України.- 1998.- Т.4, №3.- С. 540-544.
7. Сапрыкин В.П., Галанкин В.Н.//Патол. физиол. и эксперим. терапия.- 1998.- №1.- С. 22-26.
8. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.//В кн.: Современные методы в биохимии.- М.: Медицина, 1977.- С. 66-68.
9. Югай М.Т., Формазюк В.Е., Сергиенко В.И. и др.//Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 1992.- Т.114, №10.- С. 364-366.
10. Chemtob S., Hardy P., Abran D. et al.//J. Appl. Physiol.- 1995.- V.78, №6.- P. 2039-2046.
11. Devaraj S., Jialal I.//Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.- 1999.- V.19, №4.- P. 1125-1133.
12. Roth J., Aslan T., Storr B. et al.//Am. J. Physiol.- 1997.- V.273, №4, Pt.2.- P. R1529-R1533.

Я.И.Пенишкевич

Изменения локальной липопероксидации травмированного глаза при проникающем ранении роговицы, осложненного введением эндотоксина в переднюю камеру глаза: влияние экзогенных простаноидов и ингибиторов их синтеза

В эксперименте на кроликах исследовано влияние парацетамола, диклофенака, дексаметазона и простагландинов E_1 , E_2 и $F_{2\alpha}$ на динамику изменений содержания малонового диальде-

гида травмированных глаз при проникающем ранении роговицы, осложненного введением эндотоксина в переднюю камеру глаза. Установлено, что при проникающем ранении роговицы, осложненного введением эндотоксина грамотрицательной микрофлоры в переднюю камеру, в травмированном глазу резко возрастает интенсивность перекисного окисления липидов, что длится в течение 60 суток. Простагландин $F_{2\alpha}$ быстро снижает и нормализует уровень малонового диальдегида влаги передней камеры травмированного глаза. Парацетамол, диклофенак и дексаметазон, начиная с первых суток лечения существенным образом уменьшают, однако не нормализуют интенсивность липопероксидации травмированного глаза.

Ya.I. Penishkevich

Local lipid peroxidation changes on eyes with a penetrating injury of cornea, complicated by endotoxin injection into the anterior chamber: influence of exogenic prostanoids and their synthesis inhibitors

The influence of paracetamol, diclofenac, dexamethasone and prostaglandins E_1 , E_2 and $F_{2\alpha}$ on dynamic of aqueous humor malonic dialdehyde content changes on rabbit eyes with a penetrating injury of cornea, complicated by endotoxin injection into the anterior chamber was studied in experiment. It's concluded, that a penetrating injury of a cornea, complicated by endotoxin injection of Gram-negative microflora into the anterior chamber is characterized with sharp increase of lipid peroxidation intensity on injured eyes, that lasts within 60 day. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ immediately decreases and normalizes the anterior chamber aqueous humor malonic dialdehyde level of injured eyes. Paracetamol, diclofenac and dexamethasone, since the first day of treatment essentially decrease, however do not normalize the lipid peroxidation intensity on injured eyes.