

УДК 617.7-001.4-002-092

Я.І. Пенішкевич

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ВПЛИВ ПРОСТАГЛАНДИНІВ ТА ІНГІБІТОРІВ СИНТЕЗУ ЕЙКОЗАНОЇДІВ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ЛІЗИСУ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ БІЛКІВ У ВОЛОЗІ ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА ПРИ ПРОНИКНОМУ ПОРАНЕННІ РОГІВКИ І РАЙДУЖКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. З метою вивчення впливу простагландинів, а також інгібіторів їх синтезу на протеолітичну активність вологи передньої камери ока при проникному пораненні рогівки та райдужки проведено досліді на 40 очках 40 кроликів породи Шиншила. Показано, що при проникній травмі рогівки та райдужки інтенсивність лізису високомолекулярних білків не змінюється, проте колагеназна активність вологи передньої камери ока зростає впродовж всього періоду репаративної регенерації. Встановлено, що простагландини E1 і F_{2a} зменшують ступінь деградації високомолекулярних білків, простагландин E2 підвищує інтенсивність лізису азоказеїну за умов зниження інтенсивності протеолітичного розпаду колагену, а парацетамол, диклофенак і дексаметазон зменшують протеоліз високомолекулярних білків, але суттєво підвищують колагеназну активність вологи передньої камери ока у кроликів з травмою рогівки та райдужки.

Ключові слова: око, рогівка, райдужки, травма, простагландини, протеоліз.

Проникне поранення очного яблука супроводжується надлишковим розвитком сполучної тканини, що призводить не тільки до порушення оптичної прозорості, але в багатьох випадках викликає тракційне відшарування внутрішніх оболонок, рубцеве зморщення і, як наслідок, субатрофію очного яблука. Гіперпроліферативні процеси з формуванням значних фіброзних шварт і травматичних кист спостерігаються у 68% проникних поранень ока [1]. Проліферація сполучної тканини характеризує третю фазу післятравматичного запального процесу: відбувається розростання мезенхімальних клітин, які трансформуються в макрофаги, гістіоцити, епітеліоїдні та велетенські клітини, що клінічно характеризується формуванням внутрішньоочних плівок, мембран і шварт [2]. У період проліферації спостерігається значне розростання сполучної тканини та глії, що призводить до формування рубця. Виявлено два основних джерела надмірної проліферації сполучної тканини в травмованому оці. Перший – це розростання сполучної тканини з ранового каналу, другий – вітреоретинальні проліферати, які формують епіретинальні шварти в місцях попереднього відкладання фібрину за участю адгезивного білка фібронектину, що накопичується в екстрацелюлярному матриксі, в стінках новоутворених судин і на клітинній мембрані фібробластів [3].

Отже, своєчасний лізис надмірних відкладань фібрину попереджає гіперпроліферативні зміни в травмованому оці, знижує імовірність утворення фіброзних шварт і пов'язаних з ними ускладнень функції ока [4].

Мета дослідження: з'ясувати вплив простаглан-

динів, а також інгібіторів їх синтезу на протеолітичну активність вологи передньої камери ока при проникному пораненні рогівки і райдужки.

Матеріал і методи. Робота виконана на 40 кроликах породи Шиншила масою 2-2,5 кг (вік - 1-1,5 року). Моделювання травми ока (проникнене поранення рогівки і райдужки) проводили за асептичних умов мікрохірургічним лезом під епібульбарною анестезією 0,5% дікаїном в поєднанні з ретробульбарною анестезією 2,0% розчином новокаїну.

Простагландини (PG) E1, E2 та F_{2a} застосовували в інстиляційних дозах відповідно: 115 нг 2 рази на день, 20 мкг одноразово і 250 нг 3 рази на день упродовж трьох діб (за виключенням PGF_{2a} застосовували в інстиляційних дозах відповідно: 115 нг 2 рази на день, 20 мкг одноразово і 250 нг 3 рази на день упродовж трьох діб (за виключенням PGF_{2a}). Визначення протеолітичної активності у волозі передньої камери ока проводилося методом лізису азосполук з використанням реактивів "Simko Ltd" (Україна). Принцип методу полягає в тому, що при інкубації азоальбуміну, азоказеїну або азоколу в лужному середовищі в присутності інгібіторів та активаторів протеолізу, які містяться у волозі передньої камери ока, відбувається ензиматичний лізис азосполук, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення інкубаційного розчину [5].

Статистична обробка отриманих даних проведена на РС IBM 586 за допомогою "Excel-7".

Результати дослідження та їх обговорення. Підвищення ензиматичного розпаду високомолекулярних білків (ВМБ) (табл. 1) відбувалось тільки на 14-ту добу експерименту, коли лізис азоказеїну перевищував

Динаміка змін лізису азоказеїну (мкМ азоказеїну на 1 мл за хв) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів і при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми рогівки й райдужки, ($x \pm Sx$)

Серії досліджень	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба	60 доба
Контроль, n=5	71,87±4,29	63,06±2,58	65,76±2,88	63,29±2,56	66,69±3,21	68,42±3,34
Травма, n=5	54,79±3,80	65,61±5,19	78,88±6,05	87,05±6,59	61,88±5,78	53,28±5,52
Травма + PGE ₁ , n=5	42,05±3,38 ●●● *	34,97±2,87 ●●● ***	54,49±4,22 ●●● *	88,15±6,67 ●●	53,77±4,70	45,98±3,92 ●●
Травма + PGE ₂ , n=5	83,11±7,90 *	148,58±11,87 ●●● ***	111,93±7,83 ●●● *	84,10±7,58 ●	69,74±6,48	57,47±4,86
Травма + PGF _{2α} , n=5	35,45±3,39 **	40,00±3,70 ●●● **	54,26±5,52 *	69,79±6,98	51,85±5,60	45,62±4,56 ●●
Травма + парацетамол, n=5	37,39±3,02 ●●● **	43,57±3,62 ●● **	51,91±3,63 ● **	57,79±4,13 **	49,41±4,48 ●	43,24±3,29 ●●●
Травма + диклофенак, n=5	32,43±3,40 ●●● **	37,43±3,62 ●●● **	44,58±4,00 ●● **	53,02±4,22 **	48,46±4,38 ●●	40,90±3,95 ●●●
Травма + дексаметазон, n=5	34,97±2,90 ●●● **	39,65±3,11 ●●● **	52,95±4,50 ● **	50,50±4,44 ● **	48,31±4,54 ●	41,97±3,80 ●●●

Примітки:

- – 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 – кількість спостережень

контрольний рівень на 42,17% (p<0,05).

Простагландин E₁ за умов проникної травми рогівки та райдужки не впливав (див. табл. 1) на розпад ВМБ у волозі передньої камери ока, а після його відміни на 14-ту добу досліду лізис азоказеїну зменшувався відносно даних групи порівняння на 34,08%. На 3-тю добу введення простагландину E₂ інтенсивність лізису ВМБ зростала в 1,79 раза, а на 1-шу і 7-му доби експерименту спостерігалась значна тенденція до її підвищення. Простагландин F_{2α} зменшував лізис азоказеїну в 1,96 раз – на 1-шу, в 1,80 раз – на 3-тю та в 1,70 раз – на 7-му доби досліду. Надалі інтенсивність протеолізу ВМБ відповідала даним групи порівняння.

Парацетамол, диклофенак та дексаметазон пригнічували протеолітичну деградацію ВМБ травмованого ока (див. табл. 1) впродовж майже всього періоду його використання, проте нормалізації лізису азоказеїну не відбувалось.

Отже, єдиним простаноїдом, який стимулює розпад ВМБ, є простагландин E₂, а пригнічення окислювального метаболізму арахідонової кислоти призводить до значного зменшення лізису азоказеїну.

Найбільш суттєвих змін зазнавала колагеназна активність вологи передньої камери ока (табл. 2). Інтенсивність лізису азоколу була на 30–65% меншою за

контроль упродовж всього періоду спостережень (контроль-дослід)(p<0,001).

Колагеназна активність у волозі передньої камери ока під впливом обох простагландинів групи E знижувалась (див. табл. 2): при введенні простагландину E₂ зменшувався тільки на 3-тю добу, тоді як простагландин E₁ мав тривалий і потужний ефект після дії: на 7-му добу спостережень колагеноліз був меншим ніж у кроликів групи порівняння в 2,33 раза. Простагландин F_{2α} не впливав на інтенсивність протеолітичної деградації колагену до 14-ої доби введення препарату, коли відбувалось майже дворазове збільшення лізису азоколу.

Парацетамол, диклофенак і дексаметазон зменшували інтенсивність протеолітичного розпаду колагену у волозі передньої камери травмованого ока з 3-ої по 14-ту добу лікування (див. табл. 2). Отже, характерною рисою змін необмеженого протеолізу у волозі передньої камери ока при проникній травмі рогівки та райдужки є тривале пригнічення колагеназної активності за сталої інтенсивності лізису високомолекулярних протеїнів.

Отже, особливістю дії простагландину E₂ на необмежений протеоліз при проникній травмі рогівки та райдужки є активація лізису ВМБ за пригнічення

Таблиця 2

Динаміка змін лізису азоколу (мкМ азоколу на 1 мл за хв) у волозі передньої камери ока під впливом екзогенних простагландинів і при блокаді синтезу ейкозаноїдів за умов проникної травми рогівки й райдужки, ($x \pm Sx$)

Серії досліджень	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба	28 доба	60 доба
Контроль, n=5	1,86±0,08	1,88±0,09	1,82±0,07	1,90±0,11	1,81±0,06	1,87±0,09
Травма, n=5	0,60±0,07 ●●●	0,99±0,11 ●●●	1,16±0,11 ●●●	1,23±0,08 ●●●	1,12±0,09 ●●●	0,83±0,09 ●●●
Травма + PGE ₁ , n=5	0,55±0,06 ●●●	0,86±0,09 ●●●	0,58±0,07 ●●● **	0,62±0,08 ●●● ***	0,53±0,07 ●●● ***	0,49±0,07 ●●● *
Травма + PGE ₂ , n=5	0,72±0,06 ●●●	0,55±0,09 ●●● *	1,66±0,13 *	1,28±0,12 ●●	0,86±0,11 ●●●	0,65±0,08 ●●●
Травма + PGF _{2α} , n=5	1,07±0,09 ●●● **	1,56±0,09 ● **	1,77±0,09 **	4,10±0,54 ●● ***	2,46±0,26 ● **	1,15±0,14 ●●
Травма + парацетамол, n=5	0,72±0,06 ●●●	1,30±0,11 ●●	1,63±0,12 *	1,89±0,14 **	1,23±0,11 ●●	0,88±0,09 ●●●
Травма + диклофенак, n=5	0,88±0,08 ●●● *	1,42±0,14 ● *	1,87±0,13 **	2,13±0,15 ***	1,40±0,14 ●	1,00±0,11 ●●●
Травма + дексаметазон, n=5	0,76±0,07 ●●●	1,35±0,14 ●	1,77±0,15 *	1,99±0,16 **	1,16±0,11 ●●●	0,95±0,09 ●●●

Примітки:

• - 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 – кількість спостережень

колагеназної активності тканин травмованого ока, тоді як пригнічення окинлювального метаболізму арахідонової кислоти дексаметазоном супроводжується прямо протилежним ефектом.

Висновки. 1. При проникній травмі рогівки та райдужки інтенсивність лізису високомолекулярних білків не змінюється, проте колагеназна активність вологи передньої камери ока зростає впродовж всього періоду репаративної регенерації. 2. Простагландини E₁ і F_{2α} зменшують ступінь деградації високомолекулярних білків у волозі передньої камери ока кроликів з проникною травмою рогівки та райдужки. 3. Простагландин E₂ підвищує інтенсивність лізису азоказеїну за умов зменшення інтенсивності протеолітичного

розпаду колагену в тканинах ока при проникливого пораненні рогівки та райдужки. 4. Парацетамол, диклофенак і дексаметазон зменшують протеоліз високомолекулярних білків, але суттєво підвищують колагеназну активність вологи передньої камери ока у кроликів з травмою рогівки та райдужки.

Перспективи подальших досліджень. Проведені експериментальні дослідження доводять зміни протеолітичної деградації високомолекулярних білків у волозі передньої камери травмованого ока, а також необхідність її корекції сучасними медикаментозними засобами, що варто розглядати як доклінічний етап даного дослідження і потреби наступного вивчення цих процесів у клініці.

Список використаної літератури

1. Пенішкевич Я.І. Вплив простагландинів E₁, E₂ та F₂ стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів на колагенолітичну активність у волозі передньої камери ока, при проникній травмі рогівки, обтяженій гіфемою / Я.І. Пенішкевич // Медицина сьогодні і завтра. – 2002. – № 1. – С. 65-67.
2. Composition and proteolytic processing of corneal deposits associated with mutations in the TGFBI gene / H. Karring, K. Runager, I.B. Thøgersen [et al.] // Exp. Eye Res. – 2012. – Vol. 96(1). – P. 163-170.
3. Proteolytic processing of connective tissue growth factor in normal ocular tissues and during corneal wound healing / P.M. Robinson, T.S. Smith, D. Patel [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – № 53(13). – P. 8093-8103.
4. Компоненты регуляции фибринолиза и ангиогенеза на примере ожоговой неваacularизации роговицы у кроликов / Н.В. Чеснокова, Р.Б. Айсина, Л.И. Мухамедова [и др.] // Вестн. офталь-

молог. – 2012. – Т. 128(4). – С. 62-65. 5. 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. / О.Л. Кухарчук. – Одеса, 1996. – 37 с.

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ИНГИБИТОРОВ СИНТЕЗА ЭЙКОЗАНОИДОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛИЗИСА ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ ВО ВЛАГЕ ПЕРЕДНЕЙ КАМЕРЫ ГЛАЗА ПРИ ПРОНИКАЮЩЕМ РАНЕНИИ РОГОВИЦЫ И РАДУЖКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. С целью изучения влияния простагландинов, а также ингибиторов их синтеза на протеолитическую активность влаги передней камера глаза при проникающем ранении роговицы и радужки проведено исследование 40 глаз 40 кроликов породы Шиншилла. Показано, что при проникающем ранении роговицы и радужки интенсивность лизиса высокомолекулярных белков не изменяется, однако коллагеназная активность влаги передней камеры глаза увеличивается на протяжении всего периода репаративной регенерации. Установлено, что простагландины E_1 и $F_{2\alpha}$ снижают степень деградации высокомолекулярных белков, простагландин E_2 повышает интенсивность лизиса азоказеина при снижении интенсивности протеолитического распада коллагена, а парацетамол, диклофенак и дексаметазон снижают протеолиз высокомолекулярных белков, однако существенно повышают коллагеназную активность влаги передней камеры глаза у кроликов с ранением роговицы и радужки.

Ключевые слова: глаз, роговица, радужка, травма, простагландины, протеолиз.

THE INFLUENCE OF PROSTAGLANDINS AND EICOSANOIDS SYNTHESIS INHIBITORS ON AQUEOUS HUMOR HIGH-MOLECULAR PROTEINS LYSIS INTENSITY DUE TO EXPERIMENTAL PENETRATING CORNEAL AND IRIS INJURY

Abstract. In order to study the influence of prostaglandins and their synthesis inhibitors on proteolytic activity of aqueous humor due to penetrating corneal and iris injury 40 eyes of 40 chinchilla rabbits were examined. The intensity of high-molecular proteins lysis due to penetrating corneal and iris injury does not change, while collagen activity of aqueous humor increases throughout all period of reparative regeneration. Prostaglandins E_1 and $F_{2\alpha}$ were found to reduce degradation degree of high-molecular proteins, prostaglandin E_2 increase the intensity of asocasein lysis, therefore decreasing intensity of proteolytic collagen disintegration (cleavage). Paracetamol, diclofenac and dexamethasone decrease the proteolysis of high-molecular proteins, but essentially raise collagenolytic activity of anterior chamber aqueous humor of rabbit eyes due to penetrating corneal and iris injury.

Key words: eye, cornea, iris, injury, prstaglandins, proteolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 09.07.2014 р.

Рецензент – проф. Герасимюк І.С. (Тернопіль)