

УДК 616–001–085:547.466

ДИНАМІКА ПРОФІЛЮ ЦИТОКІНІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПЕНТОКСИФІЛІНУ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ

О. О. Кулянда

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

DYNAMICS OF THE CYTOKINES PROFILE WHILE PENTOXIPHYLLINE APPLICATION IN CONDITIONS OF POLYTRAUMA

О. О. Kulyanda

РЕФЕРАТ

В експерименті вивчений вплив пентоксифіліну на профіль цитокінів при моделюванні політравми у щурів. Встановлено, що застосування пентоксифіліну при політравмі попереджує значне збільшення вмісту прозапальних цитокінів та зниження рівня протизапальних цитокінів.

Ключові слова: політравма; цитокіни; пентоксифілін; експеримент.

SUMMARY

The impact of pentoxiphylline on the cytokines profile while the polytrauma simulation in rats was studied in experiment. There was established, that application of pentoxiphylline in polytrauma prophylaxes the significant rising of proinflammatory cytokines and lowering of the anti-inflammatory cytokines level.

Key words: polytrauma; cytokines; pentoxiphylline; experiment.

В сучасних умовах травма є однією з основних причин смертності населення молодого та працездатного віку [1 – 4]. Рання смертність є наслідком первинної травми, тяжкого uszkodження головного мозку та значної втрати крові [5]; пізня смертність – вторинного uszkodження головного мозку і пригнічення опірності організму [6, 7]. Пряма чи непряма дія механічної сили може спричинити uszkodження органів і м'яких тканин та переломи, формування місцевої та системної реакції організму для збереження імунної цілісності та стимуляції відновних процесів і механізмів [8]. Цей системний запальний процес визначений як синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) [9]. ССЗВ характеризується місцевим та системним продукуванням і вивільненням різних медіаторів, зокрема, прозапальних цитокінів, протеїнів контактної фази та системи коагуляції, протеїнів гострої фази, нейроендокринних медіаторів та накопиченням імунокомпетентних клітин у вогнищі uszkodження тканин [10 – 12].

З запальних цитокінів важливе значення мають фактор некрозу пухлини–альфа (TNF– α), інтерлейкіни (ІЛ), в тому числі ІЛ–1, ІЛ–6, ІЛ–8, ІЛ–12, яким протидіють протизапальні цитокіни ІЛ–4, ІЛ–10, ІЛ–11, ІЛ–13 [13].

Один з підходів до зменшення циркуляції TNF– α – зменшення його синтезу активованими зірчастими ретикулоендотеліоцитами та іншими імунокомпетентними клітинами. В останні роки проведені дослідження, присвячені вивченню імуномодулюючої дії пентоксифіліну. Імунні властивості препарату досліджували *in vitro* та *in vivo* на моделях сепсису, опіків, травматичного шоку у тварин. Пентоксифілін запобігав збільшенню вмісту у плазмі TNF– α – цитокіну, який першим з'являється в крові після введення ендотоксину або живих мікроорганізмів і є основним медіатором запальної реакції, а також найбільш вірогідним механізмом запуску вторинних медіаторів, включаючи інші цитокіни, сприяв зменшенню у плазмі вмісту ІЛ–1 та ІЛ–6 [5].

Мета дослідження: вивчити ефективність застосування пентоксифіліну для відновлення балансу про- та протизапальних цитокінів при політравмі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експеримент проведений з використанням 70 нелінійних білих щурів масою тіла 180 – 200 г. Тварин утримували у віварію на стандартному раціоні з контрольованим температурним режимом, вільним доступом до їжі та води і 12-годинним циклом день–ніч.

Досліди проводили відповідно до Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Тварини рандомізовані на 3 групи по 10 особин у кожній: 1–ша група – контрольна; 2–га група – тварини, у яких моделювали політравму без застосування пентоксифіліну, 3–тя група – тварини, у яких моделювали політравму і застосовували пентоксифілін.

У щурів 2–ї групи в асептичних умовах під легким наркозом ефіром моделювали політравму, яка включала перелом стегнової кістки у нижній треті, кровотечу з стегнової вени (20% об'єму циркулюючої крові), введення автокрові в паранефральну клітковину з розрахунку 1 мл на 100 г маси тіла тварини [14].

У щурів 3–ї групи моделювали політравму та одноразово щоденно внутрішньоочеревинно вводили пентоксифілін 2% водний розчин у дозі 25 мг/кг.

Контрольна група – інтактні тварини, яких утримували у стандартних умовах віварію.

Показники досліджували у 1, на 3–тю і 7–му добу. У сироватці крові визначали вміст ІЛ–1 β , ІЛ–10, TNF– α за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі STAT–Fax з застосуванням тест–систем ТОВ "Укрмедсервіс", ТОВ "УкрмедДон" (Україна) згідно з інструкціями фірми–виробника.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тяжкість травми зумовлена вираженістю запальної реакції, що проявлялася збільшенням вмісту прозапальних цитокінів, порушенням співвідношення про- та протизапальних цитокінів.

Значне підвищення рівня ІЛ–1 β у щурів 2–ї групи спостерігали вже у 1–шу добу після моделювання політравми майже удвічі у порівнянні з контролем – до (11,68 \pm 0,29) нг/л. У щурів 3–ї групи рівень ІЛ–1 β становив (9,88 \pm 0,41) нг/л, тобто, був на 15% нижче, ніж у щурів 2–ї групи.

Також відзначали підвищення рівня TNF– α в обох групах спостереження, у 2–й групі – до (4,96 \pm 0,19) нг/л, у 3–й групі – до (3,33 \pm 0,11) нг/л, тобто, на 32% менше.

Отже, застосування пентоксифіліну сприяло зменшенню ступеня збільшення вмісту прозапальних ци-

токінів вже у 1–шу добу моделювання політравми, ІЛ–1 β – на 15%, TNF– α – на 32%.

У 1–шу добу після моделювання політравми вміст ІЛ–10 у щурів 2–ї групи зменшувався на 11,2% у порівнянні з таким у контрольній групі і становив відповідно (9,26 \pm 0,32) і (10,43 \pm 0,37) нг/л. У щурів 3–ї групи він становив (10,3 \pm 0,25) нг/л і достовірно не відрізнявся від показників в інтактних щурів.

Застосування пентоксифіліну сприяло зменшенню рівня протизапальних цитокінів з 1–ї доби моделювання політравми.

На 3–тю та 7–му добу після моделювання політравми вміст ІЛ–1 β та TNF– α у щурів 2–ї групи продовжував збільшуватись і становив: ІЛ–1 β – (12,81 \pm 0,32) нг/л – на 3–тю, (12,98 \pm 0,32) нг/л – на 7–му добу; TNF– α – відповідно (5,20 \pm 0,19) і (5,23 \pm 0,19) нг/л.

Найбільш виражене підвищення рівня протизапальних цитокінів відзначали у 1–шу добу після політравми. В подальшому збільшення їх концентрації відбувалось менш активно.

При застосуванні пентоксифіліну концентрація прозапальних цитокінів на 3–тю та 7–му добу спостереження була меншою, ніж у щурів 2–ї групи, інтенсивність підвищення рівня ІЛ–1 β зменшилась на 18% – на 3–тю добу і на 20% – на 7–му добу. Вміст TNF– α на 3–тю добу був на 37%, на 7–му добу – на 35% менший, ніж у відповідні строки у щурів 2–ї групи.

Динаміка вмісту протизапального цитокіну – ІЛ–10 у 2–й і 3–й групах також була різною. Так, на 3–тю та 7–му добу після моделювання політравми у щурів 2–ї групи він зменшився відповідно до (9,05 \pm 0,22) і (8,80 \pm 0,12) нг/л.

У 3–й групі вміст ІЛ–10 зменшився незначно у порівнянні з таким у контрольній групі і становив (10,0 \pm 0,19) нг/л – на 3–тю добу і (10,11 \pm 0,38) нг/л – на 7–му добу експерименту.

Таким чином, застосування пентоксифіліну при політравмі в експериментальних тварин попереджує збільшення вмісту прозапальних цитокінів та прогресивне зниження рівня протизапальних цитокінів.

Пентоксифілін сприяє відновленню балансу про- та протизапальних цитокінів при експериментальній політравмі.

Пошук нових методів корекції співвідношення про- і протизапальних цитокінів при політравмі є актуальним в плані подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гайко Г. В. Стан і проблеми ортопедо–травматологічної допомоги населенню України / Г. В. Гайко, А. В. Калашніков, Є. В. Лимар // Ортопедія, травматологія і протезирование. – 2004. – № 2. – С. 5 – 9.
2. Trauma fatalities: time and location of hospital deaths / D. Demetriades, J. Murray, K. Charalambides [et al.] / J. Am. Coll. Surg. – 2004. – Vol. 198. – P. 20 – 26.

3. IL-6 predicts organ dysfunction and mortality in patients with multiple injuries / M. Frink, M. van Griensven, P. Kobbe [et al.] // *Scand. J. Trauma, Resuscitat. Emerg. Med.* — 2009. — Vol. 17. — P. 49.
4. Состояние оказания помощи пострадавшим с политравмой / В. Г. Рынденко, А. Е. Зайцев, В. В. Бойко [и др.] // *Сб. науч. тр. ХГКБСНП.* — Х.: Основа, 2000. — Вып. 3. — С. 40 — 43.
5. Van der Sluis C. K. Multiple injuries: an overview of the outcome / C. K. Van der Sluis, H. J. ten Duis, J. H. Geertzen // *J. Trauma.* — 1995. — Vol. 38. — P. 681 — 686.
6. Клинико-патолофизиологическое обоснование феномена взаимного отягощения у пострадавших при сочетанной закрытой травме / В. Н. Денисенко, В. В. Бурлука, Я. Л. Заруцкий [и др.] // *Проблеми військової охорони здоров'я.* — К.: Янтар, 2002. — С. 15 — 22.
7. Late death after multiple severe trauma: when does it occur and what are the causes / C. Probst, B. A. Zelle, N. A. Sittaro [et al.] // *J. Trauma.* — 2009. — Vol. 66, N 4. — P. 1212—1217.
8. Rotstein O. D. Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation / O. D. Rotstein // *Ibid.* — 2003. — Vol. 54, suppl. 5. — P. 203 — 206.
9. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference // *Crit. Care Med.* — 1992. — Vol. 20. — P. 864 — 874.
10. Dinarello C. A. Proinflammatory cytokines / C. A. Dinarello // *Chest.* — 2000. — Vol. 118. — P. 503 — 508.
11. The role of neuroinflammation in traumatic brain injury / O. I. Schmidt, M. Infanger, C. E. Heyde [et al.] // *Eur. J. Trauma.* — 2004. — Vol. 30. — P. 135 — 149.
12. Van Griensven M. Immune reactions after trauma / M. Van Griensven, C. Krettek, H. C. Pape // *Ibid.* — 2003. — Vol. 29. — P. 181 — 192.
13. Малыш И. Р. Спонтанная и индуцированная продукция основных провоспалительных цитокинов и уровень их в плазме у пострадавших с тяжелой политравмой / И. Р. Малыш // *Укр. журн. екстремал. медицини ім. Г. О. Можаяєва.* — 2006.— Т. 7, № 2. — С. 37 — 42.
14. Пат. на корисну модель 30028 Україна, МПК 2006 G 09B 23/00. Спосіб моделювання політравми / Т. Я. Секела, А. А. Гудима; Терноп. мед. ун-т. — № 200710471; заявл. 21.09.07; опубл. 11.02.08. Бюл. № 3.



НАУКОВО-МЕДИЧНЕ ВИДАВНИЦТВО “ЛІГА - ІНФОРМ”

Медичне видавництво «ЛІГА-ІНФОРМ» (м. Київ) запрошує до співпраці авторів медичної літератури.

Ми беремо на себе всі турботи про Вашу монографію: від редагування та створення оригінал-макету до поліграфічного виконання.

Видавництво, створене на базі журналу «Клінічна хірургія», допоможе видати книги з медицини, підручники, атласи, монографії.

Медичне видавництво «ЛІГА-ІНФОРМ» запрошує до взаємовигідної співпраці також фармацевтичні компанії, які займаються виробництвом, розповсюдженням і просуванням на ринок України лікарських засобів, медичного устаткування, компанії фармацевтичної промисловості (організації та представництва).



ТОВ «Ліга-Інформ», 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 1678 від 04.02.04.