УДК 612. 017-02:616. 314-089. 87-06:616. 716. 85-085. 225. 2/. 272. 4]-092. 9

Демкович А. Є.

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА АКТИВНІСТЬ ЦИТОКІНОГЕНЕЗУ У КРОВІ В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (м. Тернопіль)

Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні закономірності та інформаційні моделі розвитку патологічних процесів за умов дії надзвичайних факторів на організм та їх корекція», № державної реєстрації 0113U001239.

Вступ. У патогенезі розвитку і перебігу запальних процесів щелепно-лицевої ділянки важливу роль відіграють цитокіни – група гормоноподібних білків і пептидів, медіаторів запалення [11, 12, 18]. Дисбаланс у системі цитокінів відіграє суттєву роль в характері перебігу і наслідків запальних процесів щелепно-лицевої ділянки, зокрема постекстракційного альвеоліту. Для корекції цитокінових порушень нами був обраний тіотриазолін, який виявляє антиоксидантну, антиішемічну, мембраностабілізуючу та імуномоделюючу дію [1, 3, 5, 6, 10, 15, 17]. Він має великий відновний потенціал. Цей препарат має противірусні, протизапальні та анаболітичні властивості [2-4, 6, 15]. Тіотриазолин є класичним антиоксидантом, який ефективно впливає на енергетичний обмін у міокарді, знижує його потребу в кисні, стабілізує цитоплазматичну мембрану, викликає антиаритмічні і анаболітичні ефекти. Встановлено, що тіотриазолін має імунокоригуючий ефект, який полягає у тому, що за умов його застосування знижується вміст В-лімфоцитів, різних розмірів ЦІК та підвищенні рівня Т-лімфоцитів у крові [7, 8]. Мембраностабілізуючу властивість тіотриазоліну використовують за умов розвитку запальних і імунологічних реакцій, оскільки відбувається стабілізація мембран базофілів, опасистих клітин і еозинофілів, обмежується викид гістаміну, серотоніну та інших біогенних амінів [9, 10].

Мета дослідження – виявити характер впливу тіотриазоліну на прозапальну та протизапальну ланку цитокінових порушень при експериментальному постекстракційному альвеоліті.

Об'єкт і методи дослідження. Експерименти проводили на білих безпородних клінічно здорових щурах масою 150 – 200 г в умовах віварію. Тварини перебували на стандартному раціоні, збалансованому за основними елементами харчування. Дослідження проводили із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Тварин розподіляли на 3 групи: I – інтактні тварини (n=10), II – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом на 5 добу дослідження (n=6), III – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом, які отримували тіотриазолін (n=6). Експериментальний постекстракційний альвеоліт (ЕПА) у дослідних тварин викликали шляхом ін'єкції у лунці суміші мікроорганізмів розведеної протеїном [14]. На 5-ту добу в дослідних тварин відзначалися зміни м'яких тканин нижньої щелепи в ділянці екстракції, які супроводжувались набряком та гіперемією слизової оболонки, їх умертвляли шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом. У щурів третьої групи застосовували тіотриазолін шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій (100 мг/кг маси тварини) впродовж 5 діб. Для подальших досліджень відбирали сироватку крові. У сироватці визначали вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α та протизапального цитокіну – ІЛ-10 [16]. Отримані результати статистично опрацьовували із застосуванням непараметричних методів статистики [13].

Рис. 1. Вплив тіотриазоліну на рівень ІЛ-1β в сироватці крові при експериментальному постекстракційному альвеоліті.

Примітка: * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p<0,05$); • - достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p>0,05$); # -достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом на 5-ту добу ($p<0,05$).

Результати досліджень та їх обговорення. Нашими дослідженнями було виявлено, що при формуванні експериментального постекстракційного альвеоліту без корекції відбувалось підвищення у сироватці крові рівня прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-1β на 17,1% ($p<0,05$), порівняно з контрольною групою тварин. Застосування антиоксиданта тіотриазоліну впродовж 5-ти днів внутрім'язово у дозі 100 мг/кг призвело до зниження вмісту ІЛ-1β на 10,6% ($p<0,05$) у сироватці крові тварин проти групи тварин з ЕПА, які не отримували препарат, що свідчить про його гальмівний вплив на розвиток запального процесу (**табл. 1, рис. 1**).

Таблиця 1

Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α при експериментальному постекстракційному альвеоліті (M±m)

Показник	Група тварин		
	Інтактна (n=10)	ЕПА 5 доба (n=6)	ЕПА та тіотриазолін (n=6)
ІЛ-1β, нг/л	4,61±0,21	5,40±0,12 $p_1<0,05$	4,83±0,18 $p_1>0,05$, $p_2<0,05$
ІЛ-6, нг/л	1,03±0,05	1,27±0,08 $p_1<0,05$	1,67±0,12 $p_1<0,05$, $p_2<0,05$
ФНП-α, нг/л	1,37±0,12	2,63±0,07 $p_1<0,01$	1,97±0,21 $p_1<0,05$, $p_2<0,05$

Примітка: p_1 – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин; p_2 – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом (5 доба).

У сироватці крові тварин з ЕПА, що отримували тіотриазолін, істотно підвищилась продукція ІЛ-6. Рівень даного прозапального цитокіну при даній модельованій патології збільшилась (в 1,31 раза; $p<0,05$), порівняно з тваринами з постекстракційним альвеолітом на 5-ту добу (**табл. 1, рис. 2**).

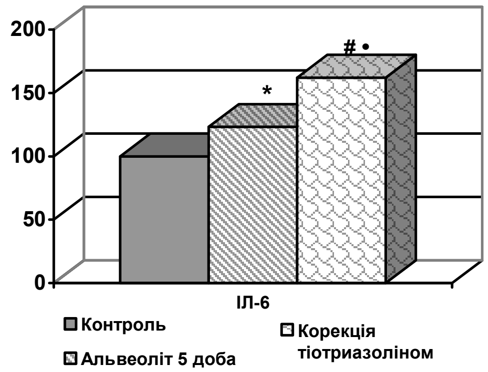

Рис. 2. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові ІЛ-6 при експериментальному постекстракційному альвеоліті (у% від контролю).

Примітка: * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p<0,05$); # – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p<0,01$); • – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом на 5-ту добу ($p<0,05$).

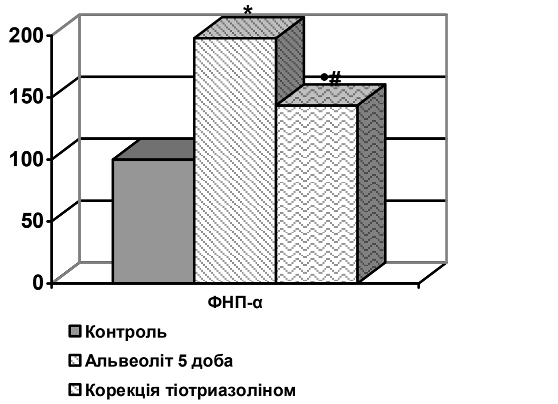

Рис. 3. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові ФНП-α при експериментальному постекстракційному альвеоліті (у% від контролю).

Примітка: * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p<0,01$); • - достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p<0,05$); # – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом на 5-ту добу ($p<0,05$).

Таблиця 2

Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові ІЛ-10 при експериментальному постекстракційному альвеоліті (M±m)

Форма досліду		Кількість тварин	ІЛ-10, нг/л
Інтактні тварини. Контроль		10	13,01±0,52
Білі щурі з ЕПА	Без корекції	6	15,63±0,62 $p_1<0,01$
	Після корекції тіотриазоліном	6	11,20±0,26 $p_1<0,05$, $p_2<0,01$

Примітка: p_1 – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин; p_2 – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом (5 доба).

Рис. 4. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові відновленого глутатіону при експериментальному постекстракційному альвеоліті (у% від контролю).

Примітка: * – достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p<0,01$); • - достовірність відмінностей по відношенню до інтактних тварин ($p<0,05$); # – достовірність відмінностей по відношенню до тварин із альвеолітом на 5-ту добу ($p<0,01$).

Використання тіотриазоліну зумовило зниження ФНП-α у сироватці крові на 25,1% ($p<0,05$), проти даних показників групи тварин з ЕПА на 5-ту добу експерименту, яким не вводили цей засіб, що вказує на його протизапальний ефект (**табл. 1, рис. 3**).

У тварин, які отримували тіотриазолін, у сироватці крові істотно знижувався вміст протизапального цитокіну ІЛ-10. Ефективність впливу тіотриазоліну на перебіг запального процесу при даній модельованій патології підтверджується зниженням вмісту ІЛ-10 у сироватці крові (в 1,39 раза; $p<0,01$), порівняно з тваринами з постекстракційним альвеолітом на 5-ту добу, які не отримували препарат (**табл. 2, рис. 4**).

Висновки.

1. Тіотриазолін впливає на продукцію цитокінів, змінюючи при цьому їх концентрацію в сироватці крові.
2. Тіотриазолін регулюючи цитокіногенез на різних стадіях формування запалення в тканинах альвеоли видаленого зуба, сприяє протіканню його без ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити ефективність тіатриазоліну та інших антиоксидантів на розвиток імуно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки іншого походження, зокрема гінгівіту, локального і генералізованого пародонтиту.

Література

1. Бєленічев І. Ф. Антиоксиданти: сучасні уявлення, перспективи створення / І. Ф. Бєленічев, С. І. Коваленко, В. В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 12. – С. 43-46.
2. Бибик В. В. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия (обзор литературы) / В. В. Бибик, Д. М. Болгов // Український медичний альманах. - 2000. – Т. 3, № 4. – С. 226-229.
3. Визир В. А. Первый опыт приминения комплексного антиаритмического препарата «Тиодарон» в клинической практике / В. А. Визир, Н. А. Волошин, И. А. Мазур // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 3. – С. 60-66.
4. Виноградова В. М. Фармакология с рецептурой / В. М. Виноградова, Е. Б. Каткова, Е. А. Мухин // 5-е изд, испр. – СПб. : Спецлит, 2009. – 894 с.
5. Геруш О. В. Фібролітична та протеолітична активність тканин після курсового застосування тіотриазоліну та деякі параметри його фармакокінетики / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, О. Р. Піняжко // Методичні рекомендації. – Київ, 2003. – 20 с.
6. Дослідження антиоксидантних властивостей метаболічних засобів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Н. М. Юрченко [та ін.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2006. – Т. 142, № 3. – С. 168-170.
7. Ковалишин О. А. Дія антиоксиданта тіотриазоліну на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної систем в легеневій тканині морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Досягнення біології та медицини. – 2008. – № 2 (12). – С. 57-59.
8. Ковалишин О. А. Порушення функціонального стану прооксидантної й антиоксидантної систем у крові морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотриазоліном / О. А. Ковалишин, В. Й Кресюн, М. С. Регеда // Одеський медичний журнал. - 2008. – № 5 (109). – С. 10-12.
9. Мазур И. А. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 77-81.
10. Мазур И. А. Тиатриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Медицина сегодня в Украине. – 2005. – № 15 (175). – С. 18-19.
11. Мащенко И. С. Обмен цитокинов у больных с генерализованным пародонтитом / И. С. Мащенко // Соврем. стоматология. – 2004. – № 1. – С. 73-75.
12. Мельничук Г. М. Патогенетическое значение цитокинов крови в развитии генерализованного пародонтита / Г. М. Мельничук // Современная стоматология. – 2006. – № 1. – С. 55-57.
13. Орлов А. И. Математика случая: Вероятность и статистика – основные факты: учебное пособие / А. И. Орлов. – М. : МЗ-Пресс, 2004. – 100 с.
14. Пат. 85846 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006. 01). Спосіб моделювання постекстракційного альвеоліту у лабораторних тварин (щурів) / Демкович А. Є. ; Бондаренко Ю. І. – № u201300588 ; заявл. 17. 01. 2013 ; опуб. 10. 12. 2013, Бюл. № 23.
15. Савустьяненко А. В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиатриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А. В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 15 (252). - С. 19-21.
16. Сенников С. В. Методы опредиления цитокинов / С. В. Сенников, А. Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22-27.
17. Чекман И. С. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова. - Киев, 2009. – С. 155.
18. Enhancement of gingival inflammation induced by synergism of IL-1β and IL-6 / S. Sawada, N. Chosa, A. Ishisaki [et al.] // Biomed. Res. – 2013. – Vol. 43, № 1. - P. 31-40.

УДК 612. 017-02:616. 314-089. 87-06:616. 716. 85-085. 225. 2/. 272. 4]-092. 9

ВПЛИВ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА АКТИВНІСТЬ ЦИТОКІНОГЕНЕЗУ У КРОВІ В ПРОЦЕСІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЕКСТРАКЦІЙНОГО АЛЬВЕОЛІТУ

Демкович А. Є.

Резюме. У статті досліджено ефективність застосування антиоксиданта тіотриазоліну при формуванні експериментального постекстракційного альвеоліту. Застосування антиоксиданта тіотриазоліну призвело до зниження вмісту ІЛ-1β у сироватці крові тварин проти групи тварин з ЕПА, які не отримували препарат, істотно підвищилась продукція ІЛ-6 та знижувався вміст ФНП-α у сироватці крові, проти даних показників групи тварин з постекстракційним альвеолітом на 5-ту добу експерименту, яким не вводили цей засіб. У тварин, які отримували тіотриазолін, у сироватці крові знижувався, вміст протизапального цитокіну ІЛ-10. Встановлено, що для корекції змін показників про- та протизапальних цитокінів при експериментальному постекстракційних альвеоліті доцільно використовувати антиоксидант тіотриазолін як регулятор цитокіногенезу.

Ключові слова: постекстракційний альвеоліт, цитокіновий статус, тіотриазолін.

УДК 612. 017-02:616. 314-089. 87-06:616. 716. 85-085. 225. 2/. 272. 4]-092. 9

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА АКТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОГЕНЕЗА В КРОВИ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЭКСТРАКЦИОННОГО АЛЬВЕОЛИТА

Демкович А. Е.

Резюме. В статье исследована эффективность применения антиоксиданта тиотриазолина при формировании экспериментального постэкстракционного альвеолита. Применения антиоксиданта тиотриазолина привело к снижению содержания ИЛ-1β в сыворотке крови животных по сравнению с животными которые не получали препарат, также существенно повысилась продукция ИЛ-6 и снижалось содержание ФНО-α на 5-е сутки эксперимента. У животных, получавших тиотриазолин, в сыворотке крови снижалось, содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Установлено, что для коррекции изменений показателей про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном постэкстракционном альвеолите целесообразно использовать антиоксидант тиотриазолин, как регулятор цитокиногенеза.

Ключевые слова: постэкстракционный альвеолит, цитокиновый статус, тиотриазолин.

UDC 612. 017-02:616. 314-089. 87-06:616. 716. 85-085. 225. 2/. 272. 4]-092. 9

Effect of Thiotriazoline on Development Process of Cytokinegenesis Activity in Experimental Postextraction Alveolitis

Demkovych A. Ye.

Abstract. In the pathogenesis and course of inflammatory processes of the maxillofacial area are important cytokines – a group of hormone-like proteins and peptides, inflammatory mediators. An imbalance in cytokine system plays a significant role in the nature of the course and consequences of inflammatory processes of the maxillofacial area including postextraction alveolitis. To correct the violations of cytokine was chosen thiotriazolin that exhibits antioxidant, anti-ischemic, and membrane-stabilizing effect of immunomodulating. Experiments were performed on white outbred rats clinically healthy weight 150 – 200 g in vivarium conditions. The animals were divided into 3 groups: I – intact animals (n= 10), II – animals with experimental postextraction alveolitis 5 day (n= 6), III – animals with experimental postextraction alveolitis treated by thiotriazolin (n=6). Experimental postextraction alveolitis (EPA) in experimental animals caused by injection of a mixture of microorganisms hole diluted protein. On the 5th day of experimental animals observed changes in the soft tissues of the lower jaw in the area of extraction, accompanied with edema and hyperemia of the mucosa, they were sacrificed by bloodletting under thiopental anesthesia. In the third group of rats was used thiotriazolin by intramuscular injection (100 mg / kg of animal) for 5 days. The results are statistically worked on using non-parametric statistical methods To correct the violations we cytokine was chosen thiotriazolin that exhibits antioxidant, anti-ischemic, and membrane-stabilizing effect of immunomodulating. For further studies selected blood serum. Serum determined the content pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-6, TNF-α and anti-inflammatory cytokines – IL-10. The article investigates the effectiveness of antioxidant thiotriazoline to normalize cytokine parts of the immune system. By being immunomodulating effects on humoral immunity in experimental postextraction alveolitis, thiotriazolin reduces serum content of Ig G and circulating immune complexes facilitates extinction of inflammation. In forming the experimental postextraction alveolitis use of antioxidants thiotriazolin resulted in decrease of IL-1β by 10. 6% ($p<0,05$) in serum of animals against a group of animals with EPA who did not receive the drug, significantly increased production of IL-6. The level of the proinflammatory cytokine simulated in this pathology increased (1,31 times, $p<0,05$) compared with animals from postextraction alveolitis 5th day, resulting in reduction of TNF-α in serum by 25. 1% ($p<0.05$) against these indicators groups of animals with EPA on the 5th day of the experiment, which did not enter the tool. In animals treated thiotriazolin in blood serum decreased content of anti-inflammatory cytokine IL-10 (1,39 times, $p<0,01$) compared with animals with alveolitis that during this period did not receive the drug. There is no doubt that this cytokine is dependent on the progress and result of inflammation in this condition. Thiotriazolin showing immunomodulating effects on humoral immunity and antioxidant properties in the development of experimental postextraction alveolitis, affect the production of cytokines, thus changing their concentration in serum according to the stage of formation of inflammation in the tissues of the hole of tooth extraction. It was established that correction of changes in pro-and anti-inflammatory cytokines in experimental postextraction alveolitis should be used antioxidant thiotriazolin as regulator of cytokinegenesis. We proposed an efficient way to correct violations of cytokine serum of white rats in experimental alveolitis thiotriazoline be promising in future clinical researches.

Keywords: postextraction alveolitis, cytokines profiles, thiotriazoline.

Рецензент – проф. Рибалов О. В.

Стаття надійшла 22. 08. 2014 р.