

функціонального стану слизової оболонки порожнини рота за умов сполученого моделювання запалення й іммобілізації, а також відновлення показників нейрогормональної та метаболічної регуляції функцій центральної нервової і серцево-судинної систем, зроблено висновок про наявність у тіоцетама адаптогенної дії, яка обумовлена його антистресовими і антиоксидантними властивостями.

Ключові слова: запалення; адаптація; слизова оболонка порожнини рота; іммобілізаційний стрес; тіоцетам; антиоксидантний захист.

Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Summary

ANTI-STRESS THIO CETAM ACTIVITY IN BODY ADAPTATION TO ORAL MUCOSA INFLAMMATION

Kirichok L.T., Kalchuk R.O.

Experimental data suggest thio cetam correction of oral mucosa functional state in combined model of inflammation and mobilization as well as reactivation of neurohormonal and metabolic regulation indices of central nervous and cardiovascular system function, allowing to conclude that thio cetam can exert adaptogenic effect, determined by its anti-stress and antioxidant properties.

Key words: inflammation; adaptation; oral mucosa; immobilization stress; thio cetam; antioxidant protection.

УДК 616.71-007.234-008.9-092.9:577.175.4

УЧАСТИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 И РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЕГО НАРУШЕНИЙ

Гончарова А.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования; aligon@mail.ru

Различные нарушения костного ремоделирования у крыс вызывают напряжение компенсаторных механизмов в цитокиновой системе регуляции вплоть до их истощения. Это выражается у животных в основном в увеличении уровня провоспалительных (интерлейкин-17) и противовоспалительных (рецепторный антагонист интерлейкина-1) цитокинов и нарушении взаимосвязей между ними.

Ключевые слова: костное ремоделирование, провоспалительные и противовоспалительные цитокины

В процессах костного ремоделирования цитокины регулируют взаимодействия между клетками, обеспечивающими костную резорбцию и остеосинтез. Провоспалительные цитокины, стимулирующие резорбцию, включают интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли б и др. К ним также относят ИЛ-17, который опосредует регуляцию остеокластов и дифференцирование остеобластов, ингибирует образование минерализованных узелков в остеобластах. Эффекты ИЛ-17 осуществляются за счет

увеличения проостеокластогенных цитокинов. [1, 2].

Противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-10 и др., напротив, тормозят процессы разрушения костной ткани и стимулируют дифференцировку остеобластов. Рецепторный антагонист ИЛ-1 (ИЛ-1РА) также обладает противовоспалительной активностью.

Целью работы стало изучение роли ИЛ-17 и ИЛ-1РА в регуляции костного ремоделирования при эксперимен-

тальных его нарушениях разного характера.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 105 белых нелинейных крысах самках в возрасте 9 месяцев с массой тела 240 ± 30 г. Животные были разделены на 5 групп: 1) контрольная (К) – интактные (20 крыс), 2) с моделью глюкокортикоидного остеопороза (ГК) (25 крыс), 3) с моделью хронической болезни почек (ХБП) (20 крыс), 4) с сочетанием ХБП и ГК (ХБП+ГК) (20 крыс), 5) с сочетанием иммобилизационного стресса и воспаления (ИС+В) (20 крыс). Манипуляции проводили в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986) и «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001) [3].

Модель ГК создавали введением дексаметазона фосфата внутримышечно дважды в неделю в течение месяца в дозе 7,5 мг/кг веса животного [4]. Модель ХБП осуществляли однократным внутримышечным введением 50 % раствора глицерина в дозе 0,8 мл / 100 г веса [5]. Группа ХБП+ГК подвергалась вначале инъекции 50 % раствора глицерина и спустя 1 месяц после этого – введению дексаметазона фосфата в течение месяца. Модель ИС+В создавали высаживанием животных в тесные пеналы на 4 ч ежедневно в течение месяца, после этого моделировали хроническое воспаление введением внутривентрально в проекцию печени по 0,25 мл / 100 г массы 50 % раствора медицинской консервированной желчи крупного рогатого скота и свиней (производства Украина) в течение 10 дней. Кровь животных для исследования брали из сердца. В качестве наркотизирующего вещества использовали хлороформ.

Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли уровни ИЛ-17 и ИЛ-1РА с помощью на-

боров Вектор-Бест (Новосибирск, Россия).

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ИЛ-17 у всех групп животных характеризовался следующими медианами (рис. 1). Средний уровень ИЛ-17 в группе ГК не отличался от уровня этого цитокина в группе К (рис. 4). В трех остальных группах средний уровень ИЛ-17 увеличился в сравнении с контролем ($p < 0,05$), (рис. 2).

Медианы уровня ИЛ-1РА в сыворотке крыс с разными моделями нарушения костного ремоделирования изображены на рис.3. Анализ значений средних уровней ИЛ-1РА всех групп животных показал их повышение в сравнении с уровнем контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 4), кроме значения уровня этого цитокина у животных группы ГК.

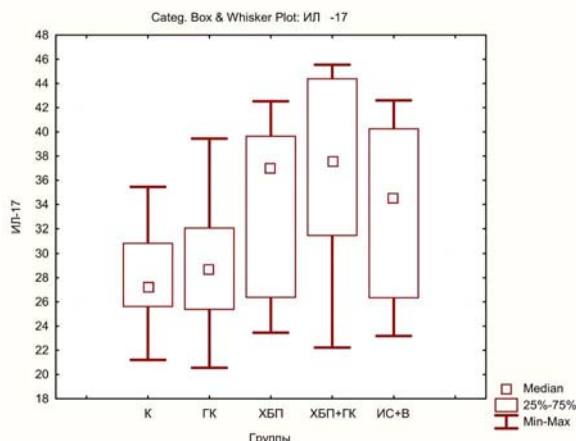


Рис. 1. Медианы уровней ИЛ-17 в группах крыс с различными нарушениями ремоделирования костной ткани

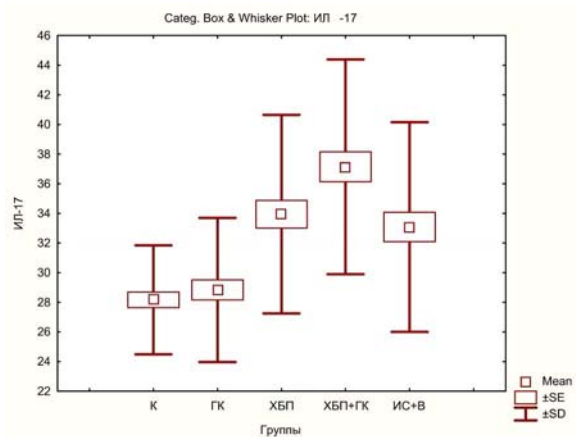


Рис. 2. Значения средних уровней ИЛ-17 у крыс в группах крыс с различными нарушениями ремоделирования костной ткани

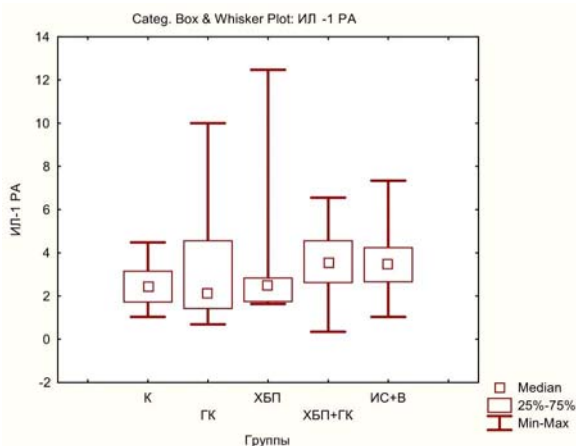


Рис. 3. Медианы уровней ИЛ-17РА у крыс в группах крыс с различными нарушениями ремоделирования костной ткани

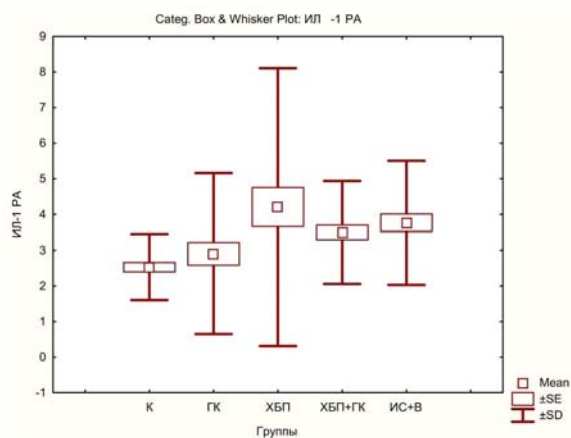


Рис. 4. Значения средних уровней ИЛ-17РА у крыс в группах крыс с различными нарушениями ремоделирования костной ткани

У интактных животных выявлена положительная корреляция между уровнем ИЛ-17РА и уровнем ИЛ-17 ($r = 0.41$) ($p < 0,05$). В группе ХБП наблюдалась отрицательная корреляция ($r = -0.58$) ($p < 0.05$). У животных из групп ИС+В и ХБП+ГК значимых корреляций обнаружено не было.

Увеличенный уровень противоположных по действию цитокинов в группах животных с различными нарушениями ремоделирования костной ткани может свидетельствовать о напряжении у них компенсаторных механизмов регуляции этих процессов. Уровни обоих цитокинов у группы ГК, не отличающиеся от уровня интактных животных, вероятно, могут отражать процессы истощения этих механизмов. При этом у интактных животных изменения уровней про- и

противовоспалительного цитокинов имеют одинаковую направленность. Это может означать то, что либо уровень одного цитокина является одной из причин изменений уровня второго, либо изменения их происходят вследствие общих причин. В трех группах вызванные нарушения костного метаболизма вызывают потерю этой взаимосвязи в системе цитокинов, отражающую нарушение регуляции механизмов костного ремоделирования. А в группе с ХБП нарушение регуляции выглядит как ее искажение: взаимосвязь хотя и сохраняется, однако приобретает противоположную направленность изменений.

Выводы

Создание моделей патологий костного ремоделирования приводит к нарушению функционирования механизмов его регуляции. В цитокиновой системе регуляции костного метаболизма происходят нарушения различной степени глубины, которые выражаются в основном в увеличении уровня цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-17РА и нарушении взаимосвязей между ними.

Литература

1. Tyagi A. M. Estrogen Deficiency Induces the Differentiation of IL-17 Secreting Th17 Cells: A New Candidate in the Pathogenesis of Osteoporosis / A. M. Tyagi, K. Srivastava, M. N. Mansoori [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – № 9. – e44552.
2. Won H. Y. Prominent Bone Loss Mediated by RANKL and IL-17 Produced by CD4+ T Cells in TallyHo/JngJ Mice / H. Y. Won, J.-A. Lee, Z. S. Park [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – № 3. – e18168.
3. Общие этические принципы экспериментов на животных: материалы I Национального конгресса по биоэтике. – К.: НАНУ, 2001. – 16 с.
4. Прогнозирование тяжести течения глюкокортикоидного остеопороза (экспериментальное исследование) / А.В. Буфистова, С.Е. Золотухин, В.П. Коробов [и др.] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2006. – № 2 (доп.А). – С. 60-64.
5. Метиларгинины у крыс в глицериновой

модели острой почечной недостаточности / М.А. Гилянский, Р.И. Айзман, Г.А. Корощенко [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 4. – С.82-86.

References

1. Tyagi A. M. Estrogen Deficiency Induces the Differentiation of IL-17 Secreting Th17 Cells: A New Candidate in the Pathogenesis of Osteoporosis /A. M. Tyagi, K. Srivastava, M. N. Mansoori [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7. – № 9. – e44552.
2. Won H. Y. Prominent Bone Loss Mediated by RANKL and IL-17 Produced by CD4+ T Cells in TallyHo/JngJ Mice / H. Y. Won, J.-A. Lee, Z. S. Park [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – № 3. – e18168.
3. General ethical principles of animal experimentation: Materials of the I National Bioethics Congress. – K.: UNAS, 2001. – 16p. (in Russian).
4. Bufistova A. V., Zolotukhin S. E., Korobov V. P. [et al.] 2006, «Predicting the severity of glucocorticoid osteoporosis (experimental study)», General pathology and pathological physiology, No 2(add. A), pp. 60-64. (in Russian).
5. Gilinsky M. A., Aisman R. I., Koroshchenko G. A. [et al.], 2010, «Methylarginines in glycerol induced acute renal failure of rat», Bulletin of SB RAS, Vol. 30, No 4, pp.82-86. (in Russian).

Резюме

УЧАСТЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 ТА РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКИНА-1 У РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ЙОГО ПОРУШЕНЬ

Гончарова А.В.

Різні порушення кісткового ремоделювання у щурів викликають напруження компенсаторних механізмів у цитокіновій системі регуляції аж до їх висна-

ження. Це виражається у тварин в основному у збільшенні рівня прозапальних (інтерлейкін-17) та протизапальних (рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1) цитокінів та порушенні взаємозв'язків між ними.

Ключові слова: кісткове ремоделювання, прозапальні та протизапальні цитокіни

Summary

INTERLEUKIN-17 AND INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST INVOLVEMENT IN THE REGULATION OF BONE METABOLISM IN MODELING OF ITS IMPAIRMENTS

Goncharova A.V.

Different bone remodeling impairments in rats result in stress of the compensatory mechanisms in the cytokine regulation system until their exhaustion. This is manifested in the increasing of proinflammatory (interleukin-17) and anti-inflammatory (interleukin-1 receptor antagonist) cytokine levels and destruction of the relationships between them.

Key words: bone remodeling, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines

Впервые поступила в редакцию 17.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования