

Р. О. Кальчук

## Профілактичне та лікувальне застосування тіоцетаму для корекції гострого запалення слизової оболонки порожнини рота за умов іммобілізації в експерименті

Харківський національний медичний університет

*Ключові слова:* слизова оболонка порожнини рота, запалення, іммобілізаційний стрес, тіоцетам, профілактика, лікування

Одним з поширених патологічних станів є запалення слизової оболонки порожнини рота (СОПР), а захворювання пародонта залишаються найрозповсюдженішими в стоматологічній практиці [1, 2]. Серед відомих етіологічних факторів хронічного генералізованого пародонтиту вказують на соціальні чинники, які за умов сучасного життя зумовлюють патологічний стресовий стан. З огляду на те, що запалення за всією своєрідністю являє собою один із видів стресу [3], викликане ним емоційне напруження завжди створює в організмі несприятливий фон, що підтримує або підсилює патологічний процес. Виходячи з цього, у комплексній фармакотерапії стоматологічних захворювань запального генезу може бути доцільним застосування стрептотекторів загальної дії [4, 5].

Із антистресових засобів нині привертають увагу нейрометаболічні препарати комбінованого складу [6], а саме – тіоцетам, захисна роль якого проявляється й при запаленні СОПР стресового генезу [7].

*Мета дослідження* – оцінити ефективність профілактичного та лікувального застосування тіоцетаму для корекції гострого запалення СОПР за умов стресу в експерименті.

**Матеріали та методи.** Роботу виконано на 24 безпорідних білих щурах-самцях масою 155–220 г віком 3 місяці, розподілених на 4 групи по 6 особин у кожній: 1 – інтактний контроль, 2 – модельна патологія, 3 і 4 – застосован-

ня тіоцетаму в профілактичному та лікувальному режимах щодо патології.

Моделювання запально-стресової патології відтворювали поєднанням 5-хв втирання під тіопенталовим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочеревинно) 4 % розчину їдкого натрію в щелепно-альвеолярну ділянку СОПР на рівні різців та іммобілізації тварин у клітках-пеналах протягом 20 год. Показниками профілактичної та лікувальної дії тіоцетаму були місцеві та загальні прояви запалення: стан СОПР у балах (1–3), які відображають ступінь візуальних ознак запалення, дані термометрії, кількість лейкоцитів крові, активність ЛДГ крові, яка свідчить про ступінь цитолізу, та вагу тварин. Функціональний стан СОПР оцінювали за даними, визначеними в її гомогенатах, які одержували відповідно до методики [8] за біохімічними показниками окиснювальної рівноваги між продуктами ПОЛ – дієновими кон'югатами (ДК), малоновим діальдегідом (МДА) й активністю антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД), каталази (КЛ), а також за вмістом сумарного метаболіту NO, SH-груп і глікогену. Такі самі показники визначали в крові, за винятком глікогену, замість якого визначали рівень глюкози. Про нейрогормональну регуляцію судили за типовими показниками гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи (ГГНС): вагові коефіцієнти (ВК) тимуса, селезінки та наднирників, уміст у них аскорбінової кислоти (АК), рівень кортикостерону та кількості еозинофілів у крові, стан слизової оболонки шлунка (СОШ) [9]. Тіоцетам (Галичфарм, Україна) у дозі 250 мг/кг [10] вводили внутрішньошлунково за допомогою мета-

левого зонда щодобово 4 рази до (профілактична дія – ПД) або 4 рази після моделювання (лікувальна дія – ЛД) поєднаної патології. Усі маніпуляції на тваринах проводили з дотриманням сучасних національних та міжнародних вимог з біотики (Страсбург, 1986 р.; Київ, 2003 р.).

Одержаний цифровий матеріал оцінювали статистично порівняно із інтактним контролем і модельною патологією методом варіаційного ряду за тестом t-Стьюдента з поправкою Бонфероні [11].

**Результати та їх обговорення.** Тіоцетам, незалежно від режиму застосування, зменшує прояви запалення СОПР, які на фоні модельної патології проявлялися гіперемією, набряком, крововиливами та утворенням поодиноких виразок, що відповідає 3 балам. Аналіз кожної серії дослідів показав, що при попередньому введенні препарат відновлює стан СОПР у 4 із 6 тварин у групі (у середньому до 0,3 бала), а при наступному – у 2 із 6 (0,67 бала). У інших тварин вираженість запалення через 1 добу зменшується до 1 бала і проявляється меншим ступенем гіперемії та набряку, відсутністю виразок. Крововиливи при ПД – теж відсутні, а при ЛД набувають характеру поодиноких і крапчастих.

Із загальних ознак запалення (табл. 1) ПД супроводжується меншою втратою ваги, відсутністю гіпертермії, лейкоцитозу та зменшенням активності ЛДГ, що свідчить про послаблення цитолізу, можливо, за рахунок проти-запального ефекту. Дані цієї самої таблиці свідчать про те, що за умов ЛД тіоцетаму вивчені показники запалення СОПР змінюються в тому самому напрямі, але порівняно із інтактним контролем залишаються ще статистично достовірними.

Така сама закономірність спостерігається й щодо біохімічних показників у СОПР (табл. 2), які при ПД відновлюються всі, за винятком умісту сумарного метаболіту NO, а при ЛД уміст ДК, активність СОД, рівні сумарного метаболіту NO та SH-груп у крові, – не досягають контролю. За умов лікувального застосування фармакологічна активність тіоцетаму менша, ніж за профілактичного.

Дані, представлені в таблиці 3, свідчать про те, що тіоцетам, застосований з метою профілактики, попереджає емоціональну напругу щурів за всіма дослідженими показниками ГГНС та оксидативного стресу. За умов лікувальної дії тіоцетам тільки частково відновлює показники нейрогормональної регуляції.

Таблиця 1

*Місцеві та загальні ознаки запалення у щурів за умов патології та застосування тіоцетаму ( $M \pm t$ )*

Досліджений показник	Умови досліді, n = 6			
	Інтактний контроль	Запалення + іммобілізація	Профілактика тіоцетамом	Лікування тіоцетамом
Стан СОПР, бал	0	2,50 ± 0,22 <sup>§</sup>	0,30 ± 0,21 <sup>#</sup>	0,67 ± 0,21 <sup>#</sup>
Маса тіла, г				
– вихідна	189,20 ± 6,51	191,70 ± 6,15	220,00 ± 4,28 <sup>§#</sup>	234,20 ± 5,98 <sup>§#</sup>
– кінцева	189,20 ± 6,51	164,20 ± 7,46* <sup>§</sup>	192,50 ± 2,14* <sup>#</sup>	199,30 ± 2,14* <sup>#</sup>
– різниця, г (%)	0 (0)	-27,5* (14,3)	-27,5* (12,5)	-35,0* (14,9)
Температура, °C				
– місцева	36,70 ± 0,10	37,80 ± 0,08 <sup>§</sup>	37,10 ± 0,10 <sup>§#</sup>	37,30 ± 0,08 <sup>§#</sup>
– загальна	36,60 ± 0,08	37,50 ± 0,06 <sup>§</sup>	36,60 ± 0,09 <sup>#</sup>	37,70 ± 0,15 <sup>§</sup>
Лейкоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	3,90 ± 0,21	5,68 ± 0,20 <sup>§</sup>	3,87 ± 0,21 <sup>#</sup>	5,10 ± 0,17 <sup>§</sup>
ЛДГ, Од/л	308,9 ± 17,2	694,00 ± 20,6 <sup>§</sup>	317,8 ± 17,8 <sup>#</sup>	426,3 ± 12,7 <sup>§#</sup>

Примітка. \*p < 0,05 відносно вихідного фону, §p < 0,05 відносно інтактного контролю, #p < 0,05 відносно поєднаної патології.

**Показники функціонального стану слизової оболонки порожнини рота в щурів за умов патології та застосування тіоцетаму ( $M \pm m$ )**

Досліджений показник	Умови досліджу, n = 6			
	Інтактний контроль	Запалення + іммобілізація	Профілактика тіоцетамом	Лікування тіоцетамом
ДК, ммоль/г	13,50 ± 0,70	31,40 ± 2,53*	13,70 ± 0,95 <sup>§</sup>	19,60 ± 1,50* <sup>§</sup>
МДА, мкмоль/г	7,58 ± 0,18	14,40 ± 1,17*	8,60 ± 0,30 <sup>§</sup>	8,70 ± 0,54 <sup>§</sup>
СОД, у. о.	5,06 ± 0,15	3,43 ± 0,11*	5,00 ± 0,07 <sup>§</sup>	4,40 ± 0,11* <sup>§</sup>
Каталаза, у. о.	3,65 ± 0,18	1,89 ± 0,20*	3,60 ± 0,17 <sup>§</sup>	3,30 ± 0,14 <sup>§</sup>
NO, мкмоль/г	20,60 ± 1,39	61,30 ± 1,77*	31,10 ± 1,64* <sup>§</sup>	39,10 ± 3,12* <sup>§</sup>
SH-гр., мкмоль/г	5,68 ± 0,22	3,17 ± 0,19*	5,10 ± 0,09 <sup>§</sup>	4,70 ± 0,19* <sup>§</sup>
Глікоген, мг/г	29,90 ± 2,20	14,10 ± 0,60*	26,60 ± 1,95 <sup>§</sup>	25,40 ± 1,87 <sup>§</sup>

Примітка. \* $p < 0,05$  відносно інтактного контролю, <sup>§</sup> $p < 0,05$  відносно поєднаної патології.

Співставлення ефектів тіоцетаму за вивчених режимів застосування показало його перевагу як засобу профілактики (він відновив 24 показники проти 15 за умов лікування, включаючи й прояви запалення).

Таким чином, тіоцетам за обох режимів застосування виявляє антистресову

активність, яка суттєво відбивається на перебігу запалення СОПР у щурів, прискорюючи його загоювання. Аналіз впливу тіоцетаму на регуляторні механізми емоційного напруження щурів, за даними обох проведених серій дослідів, свідчить про те, що його стреспротекторна дія зумовлена фармакодина-

Таблиця 3

**Показники нейрогормональних та метаболічних процесів у крові щурів із поєднаною патологією за умов профілактичної та лікувальної дії тіоцетаму ( $M \pm m$ )**

Досліджений показник	Умови досліджу, n = 6			
	Інтактний контроль	Запалення + іммобілізація	Профілактика тіоцетамом	Лікування тіоцетамом
ГГНС				
ВК тимуса	0,146 ± 0,009	0,106 ± 0,010*	0,146 ± 0,006 <sup>§</sup>	0,131 ± 0,005* <sup>§</sup>
ВК пр. надн.	0,019 ± 0,001	0,035 ± 0,002*	0,021 ± 0,002 <sup>§</sup>	0,025 ± 0,002 <sup>§</sup>
ВК лів. надн.	0,020 ± 0,001	0,037 ± 0,003*	0,020 ± 0,001 <sup>§</sup>	0,021 ± 0,001 <sup>§</sup>
ВК селезінки	0,539 ± 0,015	0,245 ± 0,016*	0,505 ± 0,007 <sup>§</sup>	0,482 ± 0,006* <sup>§</sup>
АК у надн., ммоль/г	23,30 ± 0,75	16,40 ± 0,37*	22,70 ± 0,49 <sup>§</sup>	21,10 ± 0,73* <sup>§</sup>
Кортикостерон у крові, нмоль/л	44,50 ± 0,76	94,10 ± 1,27*	47,00 ± 1,38 <sup>§</sup>	51,40 ± 2,46 <sup>§</sup>
Еозинофіли, ·10 <sup>6</sup> /л	218,20 ± 6,82	53,20 ± 2,64*	199,2 ± 4,0 <sup>§</sup>	176,80 ± 5,24* <sup>§</sup>
Стан СОШ, бал	0	2,50 ± 0,22*	0,30 ± 0,22 <sup>§</sup>	0,50 ± 0,22* <sup>§</sup>
Метаболічні процеси				
ДК, ммоль/л	12,60 ± 0,25	30,90 ± 2,52*	12,10 ± 0,83 <sup>§</sup>	17,30 ± 1,33* <sup>§</sup>
МДА, кмоль/л	7,00 ± 0,21	17,00 ± 1,16*	7,60 ± 0,26 <sup>§</sup>	7,60 ± 0,47 <sup>§</sup>
СОД, у. о.	4,60 ± 0,11	3,25 ± 0,11*	5,60 ± 0,08* <sup>§</sup>	4,90 ± 0,13 <sup>§</sup>
Каталаза, у. о.	3,50 ± 0,13	1,80 ± 0,18*	4,10 ± 0,19 <sup>§</sup>	3,70 ± 0,16 <sup>§</sup>
NO, мкмоль/л	29,00 ± 1,71	61,90 ± 1,78*	28,30 ± 1,50 <sup>§</sup>	35,60 ± 2,84* <sup>§</sup>
SH-гр., мкмоль/л	5,60 ± 0,23	3,01 ± 0,18*	5,60 ± 0,10 <sup>§</sup>	5,10 ± 0,21 <sup>§</sup>
Глюкоза, ммоль/л	4,10 ± 0,25	6,55 ± 0,29*	4,10 ± 0,06 <sup>§</sup>	4,22 ± 0,08 <sup>§</sup>

Примітка. \* $p < 0,05$  відносно інтактного контролю,

<sup>§</sup> $p < 0,05$  відносно поєднаної патології (запалення СОПР + іммобілізація).

мічними властивостями препаратів, які входять до його складу. Ноотропний компонент – пірацетам, завдяки своїм центральним судинно-метаболическим ефектам та тропності до ЦНС, впливає переважно на нейрогормональні показники, а метаболічна складова – тіотриазолін за рахунок антиоксидантних властивостей нормалізує локальну й загальну окиснювальну рівновагу.

## Висновки

1. Тіоцетам (250 мг/кг) – новий комбінований стреспротектор нейрометаболическої дії покращує перебіг запалення слизової оболонки порожнини рота та стан нейрогуморальної регуляції в щурів за умов іммобілізаційного стресу.

2. Профілактичне застосування тіоцетама за протизапальною та антистрессовою дією переважає його лікувальну ефективність.

1. Мхитарян А. К. Вопросы организации профилактики стоматологических заболеваний и взаимосвязь между состоянием тканей пародонта и уровнем индивидуальной гигиены полости рта / А. К. Мхитарян, Н. В. Агранович // Российский стоматологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 51–53.
2. Parwani R. Does stress predispose to periodontal disease? / R. Parwani, S. R. Parwani // Dent. Update. – 2014. – V. 41, Issue 3. – P. 260–272.
3. Барабой В. А. Фізіологія, біохімія і психологія стресу / В. А. Барабой, О. Г. Резніков. – К. : Інтерсервіс, 2013. – 314 с.
4. Цепов Л. М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Цепов. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.
5. Psychological distress and social support are determinants of changing oral health status among an immigrant population from Ethiopia / Y. Vered, V. Soskolne, A. Zini [et al.] // Community Dent. Oral. Epidemiol. – 2011. – V. 2. – P. 145–153.
6. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
7. Кальчук Р. О. Сравнительная антистрессовая активность комбинированного средства тиоцетама и его составляющих в условиях сочетанного действия воспаления и иммобилизации в эксперименте / Р. О. Кальчук, Л. Т. Киричек // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 2 (59). – С. 42–45.
8. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов / Н. Г. Щербань, Т. В. Горбач, Н. Р. Гусева [и др.]. – Харьков : ХГМУ, 2004. – 36 с.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 257–471.
10. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Ж. АМН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц : пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

### Р. О. Кальчук

#### Профілактичне та лікувальне застосування тіоцетама для корекції гострого запалення слизової оболонки порожнини рота за умов іммобілізації в експерименті

*Мета дослідження* – оцінка ефективності профілактичного та лікувального застосування тіоцетама (комбінованого препарату, що містить пірацетам та тіотриазолін у пропорції 4:1 відповідно) для корекції гострого запалення слизової оболонки порожнини рота (СОПР) за умов іммобілізації в експерименті.

Досліди проводили на 24 безпородних білих щурах-самцях масою 155–220 г, яких було розподілено на 4 групи: 1 – інтактний контроль, 2 – модельна патологія (іммобілізаційний стрес, поєднаний з запаленням СОПР), 3 та 4 – тварини з модельною патологією та щоденним (1 раз на добу протягом 4 діб) застосуванням тіоцетама до моделювання патології (профілактичний режим) та після моделювання патології (лікувальний режим). Реєстрували місцеві та загальні прояви запалення, функціональний стан СОПР, показники нейрогормональної регуляції та стану окисно-антиоксидантного гомеостазу. Тіоцетам (Галичфарм, Україна) у дозі 250 мг/кг вводили внутрішньошлунково металевим зондом 4 рази (1 раз на добу протягом 4 діб) до (профілактика) або після (лікування) моделювання поєднаної патології.

Встановлено, що тіоцетам за обох режимів застосування виявляє антистрессову активність, яка суттєво відбивається на перебігу запалення СОПР у щурів, зменшуючи його прояви, особливо за

---

---

умов профілактики. Аналіз впливу тіоцетама на регуляторні механізми емоційного напруження в щурів за даними обох проведених серій дослідів свідчить про те, що його коригуюча дія зумовлена фармакодинамічними властивостями препаратів, які входять до його складу. Ноотропний компонент — пірацетам, завдяки своїм центральним судинно-метаболічним ефектам, впливає переважно на показники нейрогормонального статусу, а тіотріазолін за рахунок антиоксидантних властивостей нормалізує окиснювальну рівновагу.

Таким чином, новий комбінований стреспротектор нейрометаболічної дії тіоцетам (250 мг/кг) покращує перебіг запалення слизової оболонки порожнини рота та стан нейрогуморальної регуляції в щурів за умов іммобілізаційного стресу. Профілактичне застосування тіоцетама за протизапальною та антистресовою дією переважає його лікувальну ефективність, що може бути використано в медичній практиці.

*Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, запалення, іммобілізаційний стрес, тіоцетам, профілактика, лікування*

**Р. О. Кальчук**

### **Профилактическое и лечебное применение тиоцетама для коррекции острого воспаления слизистой оболочки полости рта при иммобилизации в эксперименте**

*Цель исследования* – оценка эффективности профилактического и лечебного применения тиоцетама (комбинированного препарата, содержащего пирacetam и тиотриазолин в пропорции 4:1 соответственно) для коррекции острого воспаления слизистой оболочки полости рта (СОПР) в условиях иммобилизации в эксперименте.

Опыты проводили на 24 беспородных белых крысах-самцах массой 155–220 г, которые были распределены на 4 группы: 1 – интактный контроль, 2 – модельная патология (воспаление СОПР на фоне иммобилизационного стресса), 3 и 4 – животные с модельной патологией и ежедневным (1 раз в сутки в течение 4 суток) применением тиоцетама до моделирования патологии (профилактический режим) и после моделирования патологии (лечебный режим). Регистрировали местные и общие признаки воспаления, функциональное состояние СОПР, показатели нейрогормональной регуляции и состояния окислительно-антиоксидантного гомеостаза. Тиоцетам (Галичфарм, Украина) в дозе 250 мг/кг вводили внутривентрикулярно металлическим зондом 4 раза (1 раз в сутки в течение 4 суток) до (профилактика) или после (лечение) моделирования сочетанной патологии.

Установлено, что тиоцетам при обоих режимах применения обнаруживает антистрессовую активность, оказывает позитивное влияние на воспаление СОПР у крыс, уменьшая его проявления, особенно в условиях профилактики. Анализ влияния тиоцетама на регуляторные механизмы эмоционального напряжения у крыс по данным обеих проведенных серий опытов свидетельствует о том, что его корригирующее действие обусловлено фармакодинамическими свойствами препаратов, входящих в его состав. Ноотропный компонент – пирacetam, благодаря центральным сосудисто-метаболическим эффектам, влияет преимущественно на показатели нейрогормонального статуса, а тиотриазолин за счет антиоксидантных свойств нормализует окислительное равновесие.

Таким образом, новый комбинированный стресспротектор нейрометаболического действия тиоцетам (250 мг/кг) улучшает течение воспалительного процесса слизистой оболочки полости рта и состояние нейрогуморальной регуляции у крыс в условиях иммобилизационного стресса. Профилактическое применение тиоцетама по противовоспалительному и антистрессовому действию превышает его лечебную эффективность, что может быть использовано в медицинской практике.

*Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, воспаление, иммобилизационный стресс, тиоцетам, профилактика, лечение*

**Р. О. Kalchuk**

### **Prophylactic and treatment application of thioacetam for correction of acute oral mucosa inflammation in experimental immobilization**

*The aim of the research* – estimation of effectivity of prophylactic and treatment application of thioacetam (combined preparation containing piracetam and thiotriazoline in 4:1 proportion accordingly) for correction of acute oral mucosa inflammation under immobilization in experiment.

Experiments were spent on 24 inbred white male rats 155–220 g of weight that divided into 4 groups: intact control, modelled pathology (acute oral mucosa inflammation and immobilization stress), 4-times application of thioacetam before pathology modeling (prophylaxis) and after pathology modeling (treatment). There were registered local and general inflammatory changes, oral mucosa functional state, indicators of neurohormonal regulation and oxidative processes. Thioacetam (Galychpharm, Ukraine) in 250 mg/kg dosage has been used intragastrically by daily administration one time a day for 4 days before (prophylaxis) or after (treatment) pathology modeling. All manipulations on animals were carried

---

---

out following modern national and international bioethical requirements (Strasburg, 1986; Kyiv, 2003). Statistical analysis was performed with parametric methods.

It was established that thiocetam in both regimens characterized by anti-stress activity significantly reflecting on the course of oral mucosa inflammation in rats, namely reduces its signs (hyperemia, edema, hemorrhages and ulcer formation) especially in prophylactic application. Analysis of thiocetam action on regulatory mechanisms of emotional stress in rats, by results of both conducted series of experiments, proves that its effect is due to pharmacodynamic properties of medications it contains. Nootropic component – piracetam, due to its central vascular-metabolic effects acts mostly on neurohormonal parameters, and metabolic component – thiotriazolin because of anti-oxidant properties normalizes local and general oxidation balance.

Thus, new combined drug thiocetam (250 mg/kg) improves the course of oral mucosa inflammation and neurohormonal regulation state in rats under immobilization stress. Prophylactic use of thiocetam by anti-inflammatory and anti-stress action prevail above treatment effectiveness, this may be used in practical work.

*Key words: oral mucosa, inflammation, immobilization stress, thiocetam, prophylaxis, treatment*

---

*Надійшла: 09. 09. 2014 р.*

**Контактна особа:** Кальчук Роман Олегович, здобувач, кафедра фармакології та медичної рецептури, Харківський національний медичний університет. Тел.: + 38 0 68 602 11 20. Електронна пошта: med.roman@mail.ru