

НАРУШЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОСТЭКСТРАКЦИОННОГО АЛЬВЕОЛИТА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

Демкович А.Е.¹, Бондаренко Ю.И.¹

¹ ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины» (Украина, 46001, г. Тернополь, майдан Воли, 1), e-mail: university@tdmu.edu.te.ua

В работе изложены особенности изменений цитокинового статуса у лабораторных животных (белых крыс) в динамике развития экспериментального постэкстракционного альвеолита на 5-е и 15-е сутки данного заболевания. Доведено, что развитие воспалительного процесса в тканях альвеолы удаленного зуба сопровождается различным по степени повышением синтеза цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α . Характерно, что на стадии максимально выраженных клинических проявлений экспериментального постэкстракционного альвеолита происходит повышение продукции в сыворотке крови уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Исследована эффективность применения антиоксиданта тиотриазолина в нормализации цитокинового звена иммунной системы. Установлено, что для коррекции изменений показателей про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном постэкстракционном альвеолите целесообразно использовать антиоксидант тиотриазолин как иммуномодулирующий препарат.

Ключевые слова: постэкстракционный альвеолит, тиотриазолин, цитокиновый статус.

BREACH OF CYTOKINE PROFILES OF BLOOD IN MECHANISMS DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL POSTEXTRACTION ALVEOLITIS AND ITS CORRECTION'S BY THIOTRIAZOLINE

Demkovych A.E.¹, Bondarenko Y.I.¹

¹ SHEE "I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University" (Maydan Voli, 1, Ternopil 46000, Ukraine), e-mail: university@tdmu.edu.te.ua

The article highlights features of the cytokine status changes in laboratory animals (white rats) in the dynamics of experimental postextraction alveolitis on the 5th and 15th day of the disease. Communicated that the development of inflammation process in the tissues of the alveolar after tooth extraction accompanied by increased of cytokines synthesis – IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α . The efficiency of antioxidant thiotriazoline to ensure the normalization of the cytokine level of immune system. Found that for the correction of changes in the values of pro- and anti-inflammatory cytokines in experimental postextraction alveolitis thiotriazolin should be used as an immunomodulating drug.

Keywords: postextraction alveolitis, thiotriazoline, cytokines profiles.

Введение

Среди осложнений, связанных с операцией удаления зуба, альвеолиты продолжают занимать важное место. По данным разных авторов, частота возникновения этого воспалительного заболевания колеблется в пределах 0,2 до 5,3% [8] от всех воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, а в некоторых случаях может достигать 35,0-70,0% [1; 4] от общего количества осложнений после проведенных операций по экстракции зуба. Одно из основных звеньев развития воспалительных процессов, в том числе и постэкстракционных альвеолитов, занимают цитокины, которые являются гуморальными медиаторами, контролируют и участвуют во многих иммунологических и биохимических процессах организма. Изменения концентрации цитокинов в сыворотке крови может быть свидетельством развития или завершения

воспалительных процессов и характеризует направление иммунного ответа [6; 7]. Поэтому активность иммунной системы можно оценивать по уровню про- или противовоспалительных цитокинов, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками [3].

Целью нашего исследования является изучение роли цитокиновых нарушений в механизмах развития постэкстракционного альвеолита и эффективность применения тиотриазолина в их коррекции.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на белых беспородных клинически здоровых крысах массой 150-200 г в условиях вивария. Животные находились на стандартном рационе, сбалансированном по элементам питания. Исследования проводились с соблюдением общих правил и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей (Страсбург, 1986), Общих этических принципов экспериментов на животных (Киев, 2001). Животных подразделяли на 4 группы: I – интактные животные (n = 10), II – животные с экспериментальным постэкстракционным альвеолитом на 5-е сутки исследования (n = 6), III – животные с экспериментальным постэкстракционным альвеолитом на 15-е сутки исследования (n = 6), IV – животные с экспериментальным постэкстракционным альвеолитом, которые получали тиотриазолин (n = 6). Экспериментальный постэкстракционный альвеолит (ЭПА) в подопытных животных вызывали путем инъекции в ткани лунки смеси микроорганизмов, разведенной протеином. На 5-е сутки у подопытных животных отмечались изменения мягких тканей нижней челюсти в области экстракции, которые сопровождались отеком и гиперемией слизистой оболочки. Животных умерщвляли путем кровопускания под тиопенталовым наркозом. У крыс четвертой группы использовали инъекции тиотриазолина (100 мг / кг массы животного) в течение 5 суток [2]. Для дальнейших исследований отбирали сыворотку крови. В сыворотке определяли содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α [10]. Полученные результаты статистически обрабатывали с применением непараметрических методов статистики [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Инъекции в ткани лунки удаленного нижнего зуба смеси микроорганизмов, разведенной протеином, приводили к гиперергическому течению воспалительного процесса, отчетливым изменениям со стороны мягких тканей нижней челюсти в области экстракции, которые сопровождались отеком и гиперемией слизистой оболочки и по характеру проявления приближались к таким изменениям у человека [5]. При этом, как видно из данных таблицы, получены достоверные изменения ряда нарушений иммунного статуса.

Проведенное нами исследование показало, что на 5-е сутки развития постэкстракционного альвеолита содержание в сыворотке крови ИЛ-1 β достоверно возрастало на 17,1% ((5,40 \pm 0,12) нг/л, $p < 0,05$) по сравнению с показателями интактной группы (4,61 \pm 0,21) нг/л. На 15-е сутки уровень этого интерлейкина повысился еще на 31,9% ($p < 0,01$) по сравнению с таковыми показателями у животных с ЭПА на 5-е сутки эксперимента на 54,4% ($p < 0,01$) и показателями интактной группы животных (табл. 1).

Таблица 1

Показатели цитокинового статуса сыворотки крови белых крыс при ЭПА ($M \pm m$)

Вид цитокина	Группа животных			
	Интактная (n=10)	ЭПА 5-е сутки (n=6)	ЭПА 15-е сутки (n=6)	ЭПА и тиотриазолин (n=6)
ИЛ-1 β , нг/л	4,61 \pm 0,21	5,40 \pm 0,129 $p_1 < 0,05$	7,12 \pm 0,33 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$	4,83 \pm 0,18 $p_1 > 0,05, p_2 < 0,05,$ $p_3 < 0,01$
ИЛ-6, нг/л	1,03 \pm 0,05	1,27 \pm 0,08 $p_1 < 0,05$	1,27 \pm 0,07 $p_1 < 0,05, p_2 > 0,05$	1,67 \pm 0,12 $p_1 < 0,05, p_2 < 0,05,$ $p_3 < 0,01$
ИЛ-10, нг/л	13,01 \pm 0,52	15,63 \pm 0,62 $p_1 < 0,01$	10,85 \pm 0,44 $p_1 < 0,05, p_2 < 0,01$	11,20 \pm 0,26 $p_1 < 0,05, p_2 < 0,01,$ $p_3 > 0,05$
ФНО- α , нг/л	1,37 \pm 0,12	2,63 \pm 0,07 $p_1 < 0,01$	1,88 \pm 0,15 $p_1 < 0,05, p_2 < 0,05$	1,97 \pm 0,21 $p_1 < 0,05, p_2 < 0,05,$ $p_3 > 0,05$

Примечание:

1. p_1 - достоверность различий по отношению к интактным животным;
2. p_2 - достоверность различий по отношению к животным с альвеолитом (5-е сутки);
3. p_3 - достоверность различий по отношению к животным с альвеолитом (15-е сутки).

Анализ полученных результатов показал, что уровень ИЛ-6 в подопытной группе достоверно возрастал на 5-е сутки на 23,3% ($p < 0,05$) против контроля, на 15-е сутки дальнейших изменений концентрации в сыворотке крови этого цитокина не происходило.

Противовоспалительный цитокин – ИЛ-10 играет важную патогенетическую роль в реактивности организма и формировании воспалительного процесса. В частности, он подавляет продукцию активированными моноцитами ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , супероксидного и нитроксидного радикалов. При этом оказалось, что концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови экспериментальных животных с ЭПА на 5-е сутки опыта превышала показатели у животных контрольной группы на 20,1% ((15,63 \pm 0,62) нг/л против (13,01 \pm 0,52) нг/л у

интактной группы животных ($p < 0,01$). Проведенные дальнейшие исследования показали, что содержание ИЛ-10 в сыворотке крови на 15-е сутки эксперимента снизилось на 30,6% ($p < 0,01$) против группы животных с постэкстракционным альвеолитом на 5-е сутки эксперимента и превышало на 19,9% ($p < 0,05$) значения показателя интактной группы крыс (табл. 1), что свидетельствует о затихании воспалительного процесса в тканях лунки в этот период.

Характеризуя изменения содержания фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) в сыворотке крови экспериментальных животных с ЭПА, следует отметить, что величина этого цитокина уже на 5-е сутки опыта превышала в 1,91 раза ($p < 0,01$) таковой показатель у животных контрольной группы, что свидетельствовало об инициации воспалительного процесса. Вместе с тем на 15-е сутки концентрация ФНО- α в сыворотке крови животных с ЭПА уменьшилась по сравнению с показателем предыдущего периода на 28,5% ($p < 0,05$), но по сравнению с группой контрольных животных превышала в 1,37 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, развитие воспалительного процесса в тканях альвеолы удаленного зуба сопровождалось повышением синтеза цитокинов, о чем свидетельствовало увеличение концентрации в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , которые являются провоспалительными цитокинами, и противовоспалительного цитокина – ИЛ-10. Наиболее значительное повышение содержания их в крови отмечалось на 5-е сутки развития ЭПА, в то время как на 15-е сутки эксперимента содержание как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов изменилось в соответствии с их функциональным значением и роли в регуляции клеточных и гуморальных реакций.

Поскольку нашими исследованиями было установлено, что при формировании экспериментального постэкстракционного альвеолита в сыворотке крови повышается уровень провоспалительных цитокинов, возникла необходимость изучить влияние на их продукцию антиоксиданта. Применение антиоксиданта с высоким восстановительным потенциалом тиотриазолина, в течение 5 дней в дозе 100 мг/кг, привело к снижению содержания ИЛ-1 β на 10,6% ($p < 0,05$) в сыворотке крови животных против группы животных с ЭПА, не получавших препарат, что свидетельствует о его тормозящем влиянии на развитие воспалительного процесса. В сыворотке крови животных с ЭПА, получавших тиотриазолин, существенно повысилась также продукция ИЛ-6. Уровень данного цитокина при этом увеличился (в 1,31 раза, $p < 0,05$) по сравнению с животными, которые были исследованы на 5-е сутки (табл. 1).

Использование тиотриазолина обусловило снижение ФНО- α в сыворотке крови на 25,1% ($p < 0,05$) против таковых показателей группы животных с ЭПА на 5-е сутки эксперимента, которым вводили антиоксидант, что свидетельствовало о его противовоспалительном действии.

У животных, получавших тиотриазолин, в сыворотке крови существенно снижалось содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Эффективность действия тиотриазолина на течение формирования воспалительного процесса подтверждается также снижением содержания в сыворотке крови ИЛ-10 (в 1,39 раза, $p < 0,01$) по сравнению с животными, которые были под наблюдением на 5-е сутки, но не получали антиоксидант.

Выводы

1. На стадии максимально выраженных клинических проявлений экспериментального постэкстракционного альвеолита происходит реактивное увеличение, рост в сыворотке крови содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α .
2. Наиболее значительное повышение уровня цитокинов отмечается на 5-е сутки развития ЭПА, в то время как на 15-е сутки эксперимента содержание как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов изменяется в соответствии с их функциональным значением и ролью в регуляции клеточных и гуморальных реакций.
3. Тиотриазолин, проявляя иммуномодулирующее влияние на гуморальное звено иммунитета, а также антиоксидантные свойства в процессе развития экспериментального постэкстракционного альвеолита, влияет на продукцию цитокинов, изменяя при этом их концентрацию в сыворотке крови в соответствии со стадией формирования воспаления в тканях альвеолы удаленного зуба.

Список литературы

1. Артюшкевич А.С. Одонтогенная инфекция: современная патогенетическая терапия / А.С. Артюшкевич, Г. Руман // Стоматолог. - 2004. - № 2. - С. 46-49.
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. Бухтиарова Т.А. Роль цитокинового звена в воспалительном процессе / Бухтиарова Т., Омеляненко З., Хоменко В., Ядловский О. // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 9. – С. 22-27.
4. Гузерова Н.Ф. Комплексное лечение альвеолитов челюстей / Н.Ф. Гузерова, Н.Н. Черненко // Медицинские новости. – 2001. - № 5. – С. 76-77.
5. Маланчук В.О. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія. Т. 1 / В.О. Маланчук, О.С. Воловар, І.Ю. Гарляускайте та ін. - Киев : ЛОГОС, 2011. – 672 с.
6. Машенко И.С. Обмен цитокинов у больных с генерализованным пародонтитом // Современная стоматология. – 2004. – № 1. – С. 73-75.

7. Мельничук Г.М. Патогенетическое значение цитокинов крови в развитии генерализованного пародонтита. // Современная стоматология. – 2006. – № 1. – С. 55-57.
8. Нетлюх А.В. Лікування постекстракційного альвеоліту щелеп / Нетлюх А.В., Готь І.М., Микичак Б.П. [та ін.] // Медицина транспорту України. — 2008. — № 4. — С. 78-79.
9. Орлов А.И. Математика случая: вероятность и статистика – основные факты : учебное пособие. – М. : МЗ-Пресс, 2004. – 100 с.
10. Сенников С.В. Методы определения цитокинов / С.В. Сенников, А.Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22-27.

Рецензенты:

Денефиль О.В., д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г.Тернополь.

Черкашин С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», г.Тернополь.