УДК 612.017-02:616.314-089.87-06:616.716.85-085.225.2/.272.4]-092.9

© А. Є. ДЕМКОВИЧ

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

Порушення імунологічної реактивності організму та фагоцитарної активності лейкоцитів при експериментальному постекстракційному альвеоліті за умов корекції їх тіотриазоліном

A. Ye. DEMKOVYCH

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

DISORDERS OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY AND PHAGOCYTIC ACTIVITY OF LEUKOCYTES IN EXPERIMENTAL POSTEXTRACTION ALVEOLITIS CONDITIONS FOR CORRECTION ITS WITH THIOTRIAZOLINE

У роботі проведено оцінку ефективності застосування тіотриазоліну в корекції порушень імунологічної реактивності та фагоцитарної активності при експериментальному постекстракційному альвеоліті. У тварин, які отримували тіотриазолін, у сироватці крові істотно знижувався вміст циркулюючих імунних комплексів, порівняно з тваринами з постекстракційним альвеолітом на 5-ту добу, які не отримували препарату. Відбувалось також зниження фагоцитарного індексу і фагоцитарного числа гранулоцитів крові, що вказувало на його протизапальний ефект. Антиоксидант сприяв позитивним змінам ряду показників гуморального імунного захисту у тварин за умов експериментального постекстракційного альвеоліту. Результати досліджень можуть мати підґрунтя для подальших експериментальних досліджень ефективності антиоксидантів і мембранопротекторів при запальних процесах щелепно-лицевої ділянки, зокрема постекстракційного альвеоліту.

The work has estimated the evaluation of thiotriazoline for correction of immunological reactivity and phagocytic activity disorders in experimental postextraction alveolitis. In animals treated thiotriasolin in serum significantly the content of circulating immune complexes decreased, compared with animals from postextraction alveolitis 5th day who did not receive the drug. There has reduced phagocytic index and phagocytic number of blood granulocytes, indicating its anti-inflammatory effect. It promotes positive changes in a number of indicators of humoral immune protection of animals in experimental postextraction alveolitis. These results may be basis for further experimental studies of effectiveness of antioxydants and membrane protections in inflammatory processes of the maxillofacial area, including postextraction alveolitis.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Постекстракційний альвеоліт – це запалення стінок і вмісту альвеоли лунки зуба в результаті його травматичного видалення та інфікування [20, 21, 23]. Як правило, до екстракції зубів призводять ускладнені форми карієсу, травми, захворювання пародонта тощо [13, 24]. Серед запальних процесів щелепно-лицевої ділянки постекстракційні альвеоліти зустрічаються у 20 % пацієнтів, яким було проведено екстракцію зуба, але при видаленні кутніх зубів можуть сягати 50 %. Постекстракційні альвеоліти небезпечні рядом тяжких для організму ускладнень, до яких слід віднести лімфаденіти, флегмони, абсцеси, остеомієліт і навіть сепсис [8, 14, 24].

Тіотриазолін виявляє антиоксидантну, мембраностабілізувальну та імуномодулюючу дію [1, 3, 5, 9, 16, 19, 22]. Він має великий відновний потенціал. Цей препарат має противірусні, протизапальні та анаболітичні властивості [2–4, 9, 19]. Тіотриазолін є класичним антиоксидантом, який знижує потребу в кисні, стабілізує цитоплазматичну мембрану, викликає антиаритмічні й анаболітичні ефекти. Він також здатний ефективно коригувати порушення у циклі Кребса, які виникають в умовах тканинної гіпоксії. Встановлено, що тіотриазолін має імунокоригувальний ефект, адже за умов його застосування знижується вміст В-лімфоцитів, різних розмірів ЦІК та підвищується рівень Т-лімфоцитів у крові [11, 12]. Використання тіотриазоліну сприяло зменшенню проявів ендотоксикозу, нормалізації клітинної ланки й вірогідному поліпшенню показників гуморальної ланки імунітету. Мембраностабілізувальну властивість тіотриазоліну використовують за умов розвитку за-

пальних та імунологічних реакцій, оскільки відбувається стабілізація мембран базофілів, опасистих клітин та еозинофілів, обмежується викид гістаміну, серотоніну та інших біогенних амінів. Він стабілізує склад мембран гепатоцитів [15, 16]. Імуномодулююча властивість тіотриазоліну проявляється тим, що призводить до підвищення фагоцитарної активності лейкоцитів, нормалізації вмісту Т-лімфоцитів, зниження ЦІК у крові.

Мета роботи: вияснити вплив тіотриазоліну на показники гуморальної ланки імунного захисту організму (імуноглобуліни класів A, M, G), концентрації в сироватці крові ЦІК та фагоцитарної активності лейкоцитів при експериментальному постекстракційному альвеоліті.

Матеріали і методи. 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 дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Тварин розподіляли на 3 групи: I – інтактні тварини (n=10), II – тварини з експериментальним постекстракційним альвеолітом на 5-ту 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 [18]. На 5-ту добу в дослідних тварин відзначалися зміни м'яких тканин нижньої щелепи в ділянці екстракції, які супроводжувались набряком та гіперемією слизової оболонки. Із експерименту тварин виводили, умертвляючи їх шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом. У щурів третьої групи застосовували тіотриазолін у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій (100 мг/кг маси тварини) впродовж 5 діб. Для подальших досліджень відбирали сироватку крові. У сироватці визначали вміст імуноглобулінів класів A, M, G [10], циркулюючих імунних комплексів [7], фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа [6]. Отримані результати статистично опрацьовували із застосуванням непараметричних методів статистики [17]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

Результати досліджень та їх обговорення. Розвиток запального процесу в тканинах альвеоли видаленого зуба супроводжувався підвищенням у сироватці крові рівня Ig A на 112,2 % ($p<0,01$), Ig M – на 214,5 % ($p<0,01$), та Ig G – на 359,8 % ($p<0,01$) порівняно з контрольною групою тварин. Застосування антиоксиданту тіотриазоліну впродовж 5 днів внутрішньом'язово в дозі 100 мг/кг приводило до зниження вмісту Ig A на 18,4 % ($p<0,05$), Ig M – на 52,9 % ($p<0,01$) та Ig G – на 58,6 % ($p<0,01$) у сироватці крові, порівняно з такими показниками групи тварин із ЕПА, які не отримували цієї речовини, що свідчить про його позитивний вплив на імунні показники (табл. 1, рис. 1–3).

У тварин, які отримували тіотриазолін, у сироватці крові істотно знижувався вміст циркулюючих імунних комплексів. Ефективність впливу тіотриазоліну на перебіг запального процесу при даній модельованій патології підтверджується зниженням вмісту ЦІК у сироватці крові (в 1,57 раза; $p<0,01$), порівняно з тваринами з постекстракційним альвеолітом на 5-ту добу, які не отримували препарату (табл. 2, рис. 4).

Ми встановили, що при експериментальному постекстракційному альвеоліті відбувалось підвищення фагоцитарного індексу (ФІ) і фагоцитарного числа (ФЧ), відповідно, на 16,7 ($p<0,05$) і 56,7 %

Таблиця 1. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові білих щурів імуноглобулінів класів A, M, G при експериментальному постекстракційному альвеоліті (M±m)

Показник	Група тварин		
	Інтактна (n=10)	ЕПА 5-та доба (n=6)	ЕПА та тіотриазолін (n=6)
Ig A, г/л	0,41±0,01	0,87±0,03 $p_1<0,01$	0,71±0,05 $p_1<0,01$, $p_2<0,05$
Ig M, г/л	0,83±0,02	2,61±0,17 $p_1<0,01$	1,23±0,12 $p_1<0,01$, $p_2<0,01$
Ig G, г/л	1,12±0,06	5,15±0,29 $p_1<0,01$	2,13±0,19 $p_1<0,01$, $p_2<0,01$

Примітка. p_1 – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; p_2 – достовірність відмінностей відносно тварин із альвеолітом (5-та доба).

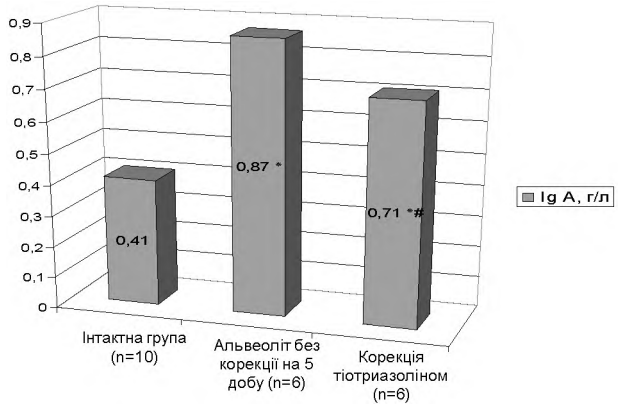

Рис. 1. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові Ig A при експериментальному постекстракційному альвеоліті. * – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ($p<0,01$); # – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом на 5-ту добу ($p<0,05$).

Рис. 3. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові Ig G при експериментальному постекстракційному альвеоліті. * – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ($p<0,01$); # – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом на 5-ту добу ($p<0,01$).

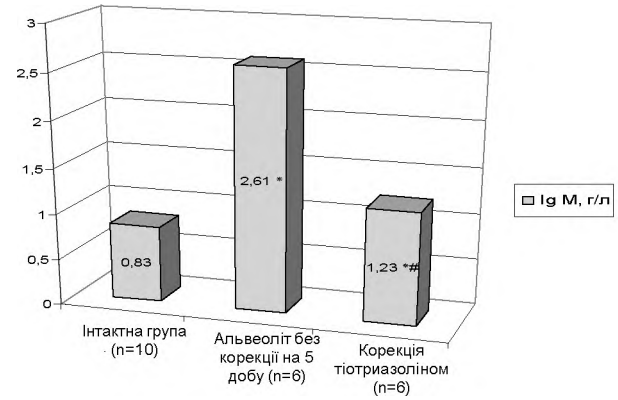

Рис. 2. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові Ig M при експериментальному постекстракційному альвеоліті. * – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ($p<0,01$); # – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом на 5-ту добу ($p<0,01$).

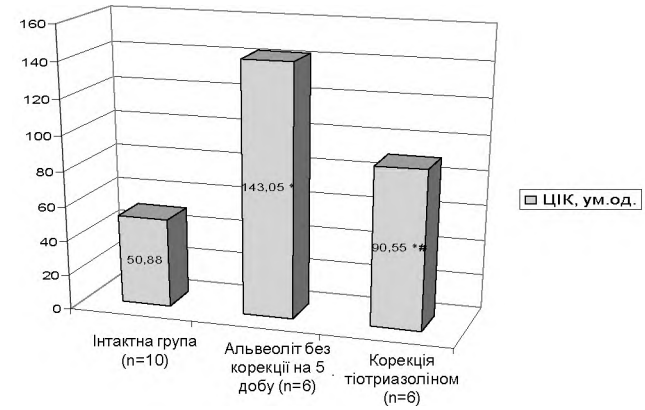

Рис. 4. Вплив тіотриазоліну на вміст у сироватці крові ЦІК при експериментальному постекстракційному альвеоліті. * – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин ($p<0,01$); # – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом на 5-ту добу ($p<0,05$).

Таблиця 2. Вплив тіотриазоліну на вміст ЦІК у сироватці крові білих щурів при експериментальному постекстракційному альвеоліті (M±m)

Форма досліду		Кількість тварин	ЦІК, ум. од.
інтактні тварини (контроль)		10	50,88±2,39
Білі щури з ЕПА	Без корекції	6	143,05±10,51 $p_1<0,01$
	Після корекції тіотриазоліном	6	90,55±1,45 $p_1<0,01$, $p_2<0,01$

Примітка. p_1 – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; p_2 – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом (5-та доба).

($p<0,01$) порівняно з контролем (до лікування), що свідчило про надмірну активацію фагоцитарної активності (табл. 3).

Використання тіотриазоліну зумовило зниження фагоцитарного індексу і фагоцитарного числа гранулоцитів крові, відповідно, на 10,6 ($p<0,01$) і 20,2 % ($p<0,01$) проти даних показників групи тварин з ЕПА на 5-ту добу експерименту, яким не вводили цей засіб. Дані результати свідчать про протизапальний ефект (рис. 5–6).

Таблиця 3. Вплив тіотриазоліну на фагоцитарну активність лейкоцитів крові білих щурів при експериментальному постекстракційному альвеоліті (M±m)

Форма досліду		Кількість тварин	ФІ в %	ФЧ в ум. од.
Інтактні тварини (контроль)		10	80,80±1,00	6,09±0,21
Білі щури з ЕПА	Без корекції	6	94,33±1,20 p_1<0,05	9,54±0,23 p_1<0,01
	Після корекції тіотриазоліном	6	84,33±0,95 p_1>0,05, p_2<0,01	7,61±0,22 p_1<0,01, p_2<0,01

Примітка. p_1 – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин; p_2 – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом (5-та доба).

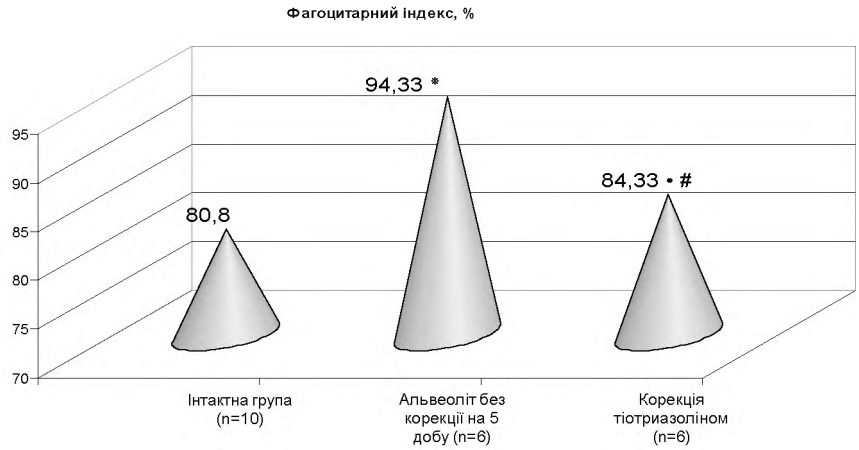

Рис. 5. Вплив тіотриазоліну на ФІ при експериментальному постекстракційному альвеоліті. * – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин (p<0,05); • – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин (p>0,05); # – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом на 5-ту добу (p<0,01).

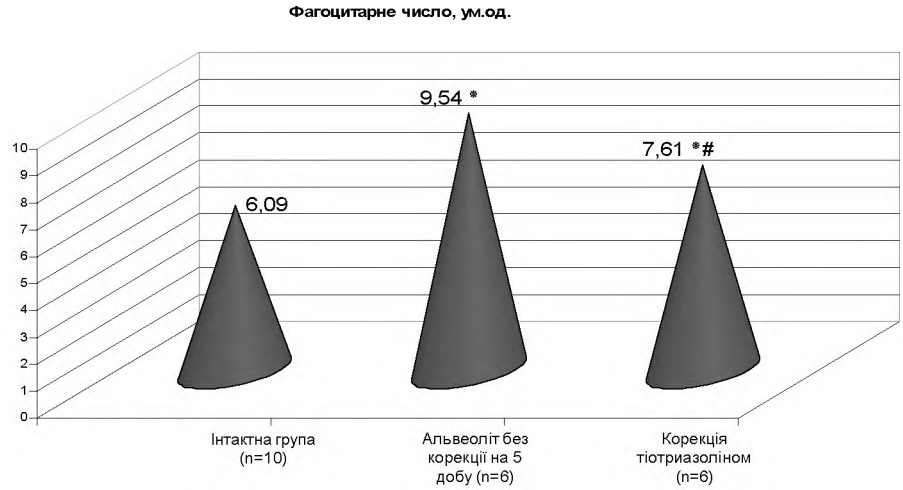

Рис. 6. Вплив тіотриазоліну на ФЧ при експериментальному постекстракційному альвеоліті. * – достовірність відмінностей відносно інтактних тварин (p<0,01); # – достовірність відмінностей відносно тварин з альвеолітом на 5-ту добу (p<0,01).

Отже, одержані нами дані дають підставу стверджувати, що застосування тіотриазоліну шляхом внутрішньом'язових ін'єкцій (100 мг/кг маси тварини) впродовж 5 діб сприяє позитивним змінам показників гуморального імунного захисту у тварин за умов експериментального постекстракційного альвеоліту. Результати відкривають перспективу для подальших експериментальних досліджень ефективності антиоксидантів та мембранопротекторів при запальних процесах щелепно-лицевої ділянки, зокрема постекстракційного альвеоліту.

Висновки. 1. Порушення гуморальної ланки імунологічної реактивності при експериментально-

му постекстракційному альвеоліті у тварин є суттєвою патогенетичною ланкою в механізмах, що формують характер розвитку, перебігу і завершення запального процесу.

2. Тіотриазолін чинить вплив на неспецифічну ланку захисту при експериментальному постекстракційному альвеоліті, що проявляється зниженням фагоцитарної активності гранулоцитів крові та сприяє згасанню запального процесу.

3. Тіотриазолін проявляє імуномодулюючий вплив на гуморальну ланку імунітету при експериментальному постекстракційному альвеоліті, що проявляється зменшенням вмісту імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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 применения 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. – К., 2003. – 20 с.
6. Гордиенко С. М. Современные методические подходы к изучению фагоцитарной активности лейкоцитов / С. М. Гордиенко // Лаб. дело. – 1984. – № 5. – С. 285–289.
7. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. М. Алферов // Лабораторное дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.
8. Дмитриева А. А. Вірогідні причини, що сприяють виникненню альвеоліту у хворих на цукровий діабет 2 типу / А. А. Дмитриева // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 118–119.
9. 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.
10. Караулов А. В. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. А. В. Караулова. – М. : МИА, 2002. – 651 с.
11. Ковалишин О. А. Дія антиоксиданту тіотриазоліну на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легеневій тканині морських свинок за умов розвитку експериментального алергічного альвеоліту / О. А. Ковалишин // Досягнення біології та медицини. – 2008. – № 2 (12). – С. 57–59.
12. 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. Крецюн, М. С. Регеда // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 5 (109). – С. 10–12.
13. Комплексная профилактика деформаций альвеолярного отростка после удаления зубов / Н. Г. Коротких, Н. Н. Лесных, Н. И. Лесных [и др.] // Стоматология. – 2004. – Т. 83, № 1. – С. 23–26.
14. Лікування постекстракційного альвеоліту щелеп / А. В. Нетлюх, І. М. Готь, Б. П. Микичак [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2008. – № 4. – С. 78–79.
15. Мазур И. А. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 77–81.
16. Мазур И. А. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман // Медицина сегодня в Украине. – 2005. – № 15 (175). – С. 18–19.
17. Орлов А. И. Математика случая: вероятность и статистика – основные факты : учеб. пособ. – М. : МЗ-Пресс, 2004. – 100 с.
18. 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.
19. Савустьяненко А. В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А. В. Савустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 15 (252). – С. 19–21.
20. Тимофеев А. А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. – 4-е изд., перераб. и доп. – 2004. – К. : ООО "Червона Рута-Турс". – 1062 с.
21. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія / В. О. Маланчук, О. С. Воловар, І. Ю. Гарляускайте та ін. – К. : ЛОГОС, 2011. – Т. 1 – 672 с.
22. Чекман И. С. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова. – К., 2009. – С. 155.
23. Шурыгина О. В. Использование клеточной культуры аллогенных фибробластов в комплексном лечении альвеолита / О. В. Шурыгина, А. В. Шумский // Стоматолог (М). – 2006. – № 1. – С. 28–34.
24. Laraki M. Alveolitis: review of the literature / M. Laraki, S. Chbicheb, W. El Wady // Odontostomatol. Trop. – 2012. – Vol. 35, № 139. – P. 19–25.

Отримано 04.07.14