

**ВПЛИВ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ З КОРЕНЯ
ЕХІНАЦЕЇ, АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ
НА ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ЩУРІВ З ГОСТРИМ ПАРОДОНТИТОМ
НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛ-ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ****ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет****імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (м. Тернопіль)**

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

Вступ. Запальні захворювання пародонту представляють серйозну проблему сучасної стоматології у зв'язку з великою поширеністю, складністю діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів, особливо, якщо пародонтит розвивається на тлі інших захворювань [13]. На даний момент доведено, що взаємодія між мікробами ротової порожнини і імунною системою господаря є пусковим фактором в етіопатогенезі захворювань пародонту [15, 16]. Останнім часом встановлено, що велике значення у регуляції імунної відповіді мають цитокіни, які є ключовими в імунній системі, зокрема, сформовано цитокінову концепцію розвитку запального процесу у пародонті [2, 9]. Дані літератури також свідчать про часте ураження пародонта на тлі вторинної імунної недостатності при дисфункції щитоподібної залози, при цьому ступінь і вираженість патологічного процесу залежить від тяжкості та тривалості гіпотиреозу [6]. Складній багатофункціональній взаємодії між імунною й ендокринною системою відводиться важлива роль в етіопатогенезі різноманітних стоматологічних захворювань [12]. Враховуючи підвищення рівня захворюваності гіпотиреозом серед населення різних країн світу, включаючи й Україну, вказує на актуальність даної проблеми [11].

Сучасні напрямки лікування як пародонтиту, так і гіпотиреозу пов'язані з труднощами у підборі оптимального методу лікування, оскільки доводиться вибирати між ефективністю і безпекою. У цих випадках особлива увага приділяється фітопрепаратам. На сьогодні на світовому ринку фармпрепаратів зростає частка засобів рослинного походження і за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом найближчих десяти років частка фітопрепаратів в загальному обсязі лікарських засобів складе понад 60% [1]. Серед сучасних імуномодельючих препаратів велику кількість складають синтетичні засоби, тоді як дотепер продовжується пошук рослинних препаратів, які б мали м'яку природню дію на

організм та оптимальний лікувальний ефект за умов патологічного стану [4]. Враховуючи те, що за даними літератури ехінацея проявляє імуномодельючі властивості шляхом стимуляції клітин імунної системи, аскорбінова кислота і цинк сприяють активності нейтрофілів і Т-лімфоцитів [14], у нашому дослідженні в якості корегуючих засобів ми використали комбіновані таблетки на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату під робочою назвою «Ехцивіт».

Мета дослідження. Вивчити вплив комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату на характер змін концентрації фактору некрозу пухлин-6, інтерлейкінів 1в і 10 у щурів з гострим пародонтитом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу в динаміці.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою тіла 180-200 г, отриманих з віварію ТДМУ, відповідно до вимог «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» [7]. Тварини знаходилися на повноцінному раціоні віварію з вільним доступом до води. Гіпотиреоз моделювали щоденним введенням per os за допомогою спеціального зонда фармакопейного тиреостатика мерказолілу («Акрихин», Росія) у дозі 25 мг/кг протягом 21-ї доби [17]. Контроль здійснювали за рівнем тироксину, трийодтироніну і тиреотропного гормону, а також за масою тварин і їх руховою активністю. До групи порівняння входили тварини, яким мерказоліл не вводили. Вплив гіпотиреозу на перебіг запального процесу при пародонтиті вивчали на моделі запалення, викликаного гострою травмою м'яких тканин ясен [8]. Тваринам під тіопенталовим наркозом (30 мг/кг) з губної сторони до тканин пародонта нижнього різця підводили робочу головку ультразвукового генератора – випромінювач від ультразвукового скейлера ART (Великобританія), і впродовж 60 с здійснювали однократний направлений вплив коливаннями ультразвукової частоти при наступних параметрах впливу: частота коливань 50 кГц, потужність випромінювання 1,2 Вт·см² при експозиції впливу 60 с. Операцію проводили на 14-у добу після першого введення мерказолілу.

Через 1-у і 8 днів після операції щурів декапітували під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). Групами порівняння служили тварини з експериментальним гіпотиреозом і щури з гострою механічною травмою м'яких тканин ясен. Контролем служив матеріал від інтактних тварин.

Для комбінованих таблеток «Ехцивіт», які ми застосовували 1 раз на добу, умовно терапевтичну дозу для лабораторних тварин визначали за сумарним вмістом активних речовин (екстракту з кореня ехінацеї – 100 мг/таблетка, кислоти аскорбінової 300 мг/табл. та цинку аспарагіату – 25 мг/табл., всього: 425 мг/таблетку), яка становить для щурів – 37 мг/кг, але якщо визначати цю дозу за вмістом екстракту з кореня ехінацеї, то вона складає 10 мг/кг [10]. Досліджувані зразки суспендували з дистильованою водою та вводили протягом двох тижнів після першого введення мерказолілу та протягом наступних 1-ої і 8-ми днів моделювання гострого пародонтиту внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду у розрахунку 1 мл/кг.

У сироватці крові тварин визначали концентрацію фактору некрозу пухлин - α (ФНП- α), інтерлейкіну - 1 β (ІЛ-1 β) й ІЛ-10 імуноферментним методом з використанням аналізатора Stat Fax (USA). Концентрацію цитокінів виражали в пг/мл. Отримані цифрові дані оброблялись методом варіаційної статистики. Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) та «STATISTICA» 6. 0 («Statsoft», США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою U-критерію Мана-Уїтні. [5].

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що при моделюванні гіпотиреозу знижується вміст прозапальних цитокінів, при цьому концентрація ФНП- α на 15,9% була менша відносно контрольної групи ($p < 0,05$) і на 6,2% – стосовно рівня ІЛ-1 β (рис. 1). При експериментальному гострому пародонтиті відмічено найвищі цифри прозапальних цитокінів на 1-у добу, які перевищували контрольні значення на 93,2% – ІЛ-1 β і на 51,7% – ФНП- α ($p < 0,001$). На 8-у добу експерименту на тлі гострого пародонтиту незначно зменшувалася цитокінемія. Потрібно відмітити, що у даній дослідній групі концентрація ІЛ-1 β й ФНП- α залишалася статистично значимо вищою порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,01$) (рис. 1).

При моделюванні у щурів гострого пародонтиту на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу

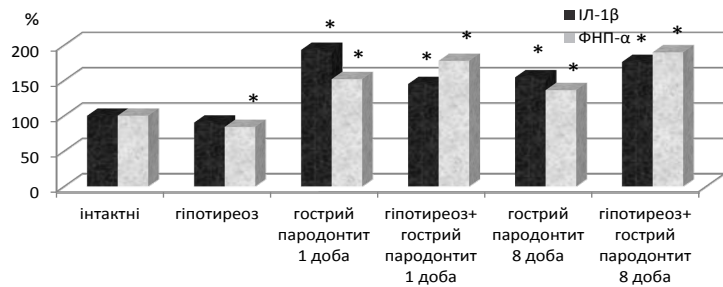


Рис. 1. Рівень інтерлейкіну 1 β і фактору некрозу пухлин- α у тварин з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Примітка: * – достовірність різниці тварин дослідних груп відносно інтактних тварин ($p < 0,05-0,001$).

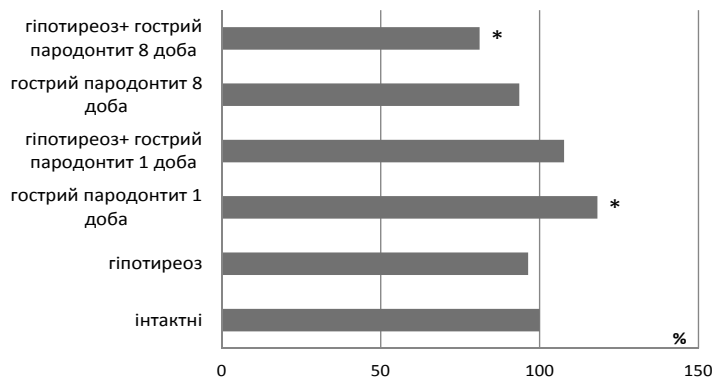


Рис. 2. Динаміка зміни інтерлейкіну 10 у тварин з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу.

Примітка: * – достовірність різниці тварин дослідних груп відносно інтактних тварин ($p < 0,05-0,001$).

відмічено достовірне зростання рівня прозапальних цитокінів на 1-у добу, зокрема, концентрація ІЛ-1 β зросла на 44,9%, ФНП- α – на 77,6% стосовно контролю, і прогресуюче зростала до 8-ої доби, перевищуючи дані контрольної групи на 76,2% – ІЛ-1 β і на 89,7% – ФНП- α ($p < 0,001$). Отже, в умовах дії на організм гіпотиреозу і пародонтиту на 8-у добу експерименту спостерігається одночасний стимулюючий вплив гіпотиреозу на клітини-продуценти цитокінів, оскільки відмічається достовірне зростання ІЛ-1 β і ФНП- α стосовно групи з гострою травмою м'яких тканин ясен. Зростання досліджуваних прозапальних цитокінів свідчить про зростання активності деструктивних процесів у пародонті [3].

Проведений аналіз концентрації протизапального ІЛ-10 показав, що при експериментальному гіпотиреозі спостерігалася тенденція до зниження досліджуваного показника. При експериментальному гострому пародонтиті відмічено найвищі цифри ІЛ-10 на 1-у добу, які перевищували контрольні значення на 18,2% ($p < 0,001$) з наступним зниженням на 8-у добу експерименту концентрації ІЛ-10 на 24,6% відносно 1-ої доби ($p < 0,001$). При моделюванні у щурів гострого пародонтиту на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу відмічено достовірне зростання концентрації ІЛ-10 на 1-у добу на 7,7% ($p < 0,05$), яка прогресуюче зменшилась до 8-ої доби на 18,9%

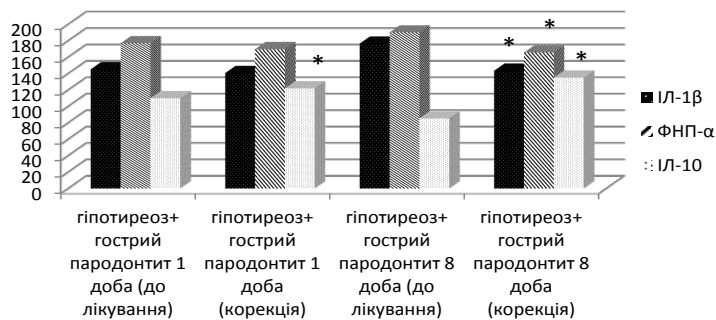


Рис. 3. Вплив комбінованих таблеток на концентрацію цитокінів у сироватці крові щурів з гострим пародонтитом на тлі гіпотиреозу у динаміці.

Примітка: * – достовірність різниці тварин дослідних груп відносно інтактних тварин ($p < 0,05-0,001$).

($p < 0,001$) стосовно контролю (рис. 2). Встановлено, що через 7 діб експерименту на тлі різкого зростання рівня прозапальних цитокінів спостерігається найсуттєвіше зниження концентрації ІЛ-10. Рання гіперактивація продукції ІЛ-10 сприяє превалюванню процесів апоптозу над маркерами активації та є ланкою несприятливого перебігу досліджуваного патологічного стану.

При введенні комбінованих таблеток «Ехцивіт» щурам з гострим пародонтитом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу відмічено достовірне зростання концентрації ІЛ-10 на 12,0% відносно дослідної групи до лікування ($p < 0,05$) на тлі тенденції до зниження прозапальних цитокінів на 1-у добу експерименту. Через 7 діб моделювання гострого пародонтиту на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу спостерігалось достовірне зниження концентрації ІЛ-1 β на 33,0% і ФНП- α – на 24,3% на тлі

зростання рівня протизапального цитокіна ІЛ-10 на 49,7% стосовно досліджуваної патології без медикаментозної корекції на цю ж добу ($p < 0,001$) (рис. 3).

Отримані дані свідчать про те, що зміна рівня ІЛ-10 є критичним фактором регуляції Т-клітинної активності і, як наслідок, важливим фактором для загальної оцінки стану імунної системи за умови гострого пародонтиту на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу.

За умови гострої травми м'яких тканин ясен на тлі гіпотиреозу екстракт кореня ехінацеї, проявляючи імуномодельючі властивості, потенціює дію аскорбінової кислоти і цинку аспарагіату, що веде до зменшення деструктивних процесів у пародонті.

Висновки.

1. За умови експериментального гострого пародонтиту на тлі гіпотиреозу відбуваються порушення функціонування імунної системи, які характеризуються прогресуючим зростанням прозапальних цитокінів на тлі зниження концентрації ІЛ-10.

2. При введенні комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагіату щурам з гострим пародонтитом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу активуються протизапальні механізми на 1-у добу з поступовим зниженням концентрації ІЛ-10 та рівня прозапальних цитокінів до кінця експерименту.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі передбачається провести дослідження впливу комбінованих таблеток на процеси ліпідної і білкової пероксидації та систему антиоксидного захисту за умови експериментального гострого пародонтиту на тлі гіпотиреозу.

Література

1. Адекенов С. М. Современное состояние и перспективы производства фитопрепаратов в Казахстане / С. М. Адекенов // Российские аптеки. – 2003. – №5. – С. 61-64.
2. Ветра Я. Я. Цитокины / Я. Я. Ветра, Л. В. Иванова, И. Э. Крейле // Гематол. и трансфузиол. – 2000. – Т. 45, №4. – С. 45-49.
3. Гусева Е. Ю. Сравнительная оценка иммунологического профиля больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Е. Ю. Гусева, В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев [и др.] // Вестник Уральской медицинской академии наук. – 2008. – №1. – С. 16-19.
4. Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов / Под ред. А. В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агенство, 1999. – 604 с.
5. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Москвина Т. С. Эффективность лечения пародонтита у больных с нарушением функции щитовидной железы / Т. С. Москвина // Стоматология. – 2001. – №1. – С. 47-50.
7. Научно-практичные рекомендации з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Кожем'якин Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А. [та ін.]. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
8. Патент на корисну модель №65771: Мачоган В. Р., Авдеев О. В. / Спосіб моделювання пародонтиту // Бюлетень №23. – 2011 р.
9. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта / Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Рогова М. А. [и др.] // Иммунология. – 2000. – №6. – С. 24-26.
10. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Рыболовлев Ю. Р., Рыболовлев Р. С. // Доклады АН СССР – 1979. – Т. 247. – №6. – С. 1513-1516.
11. Фадеев В. В. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза / В. В. Фадеев // Лечащий врач. – 2005. – №5. – С. 26-29.

12. Шнейдер О. Л. Заболевания пародонта при гипопункции щитовидной железы / О. Л. Шнейдер, В. П. Журавлев // Уральский стоматологический журнал. – 2004. – № 6. – С 31-32.
13. Caruso T. J. Treatment of the common cold with Echinacea: a structured review / T. J. Caruso, J. M. Gwaltney // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 807–810.
14. Differential response of Porphyromonas gingivalis to varying levels and duration of hydrogen peroxide-induced oxidative stress / R. M. McKenzie; N. A. Johnson, W. Aruni [et al.] // Microbiology. – 2012. – Vol. 158. – P. 2465–2479.
15. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing / A. L. Griffen, C. J. Beall, J. H. Campbell [et al.] // ISME J. – 2012. – Vol. 6. – P. 1176–1185.
16. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / Isman C. A., Yegen B. C., Alican I. // J. Endocrinol. – 2003. – Vol. 177, №3. – P. 471-476.

УДК 616-441. 008. 63-002:06-678:547. 466. 6:577. 164. 2]-092:9:612. 017. 1

ВПЛИВ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ З КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ, АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЦИНКУ АСПАРАГІНАТУ НА ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС ЩУРІВ З ГОСТРИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ МЕРКАЗОЛІЛ-ІНДУКОВАНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Дзецюх Т. І., Кліщ І. М., Марущак М. І.

Резюме. Дослідження проведено на білих беспородних щурах-самцях масою тіла 180-200 г, яким моделювали гостру травму м'яких тканин ясен на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу. У сироватці крові тварин визначали концентрацію ІЛ-1 β , ФНП- α й ІЛ-10 на 1-у і 8-у доби експерименту. З метою корекції виявлених порушень використано комбіновані таблетки під робочою назвою «Ехцивіт» на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату. Встановлено достовірне зростання рівня прозапальних цитокінів на 1-у добу, які прогресуюче зростали до 8-ої доби, перевищуючи дані контрольної групи ($p < 0,001$). Доведено, що через 7 діб експерименту на тлі різкого зростання рівня прозапальних цитокінів спостерігається найсуттєвіше зниження концентрації ІЛ-10. При введенні комбінованих таблеток на основі екстракту з кореня ехінацеї, аскорбінової кислоти та цинку аспарагінату щурам з гострим пародонтитом на тлі мерказоліл-індукованого гіпотиреозу виявлено активацію протизапальних механізмів на 1-у добу з поступовим зниженням концентрації ІЛ-10 та рівня прозапальних цитокінів до кінця експерименту.

Ключові слова: гострий пародонтит, мерказоліл-індукований гіпотиреоз, цитокіни, комбіновані таблетки

УДК 616-441. 008. 63-002:06-678:547. 466. 6:577. 164. 2]-092:9:612. 017. 1

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЯ ЭХИНАЦЕИ, АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЦИНКА АСПАРАГИНАТА НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС КРЫС С ОСТРЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ МЕРКАЗОЛИЛ-ИНДУЦИРОВАННОГО ГИПОТИРЕОЗА

Дзецюх Т. І., Кліщ І. М., Марущак М. І.

Резюме. Исследование проведено на белых беспородных крысах – самцах массой тела 180-200 г, которым моделировали острую травму мягких тканей десны на фоне мерказоліл-индуцированного гипотиреоза. В сыворотке крови животных определяли концентрацию ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-10 на первой и восьмой сутках эксперимента. С целью коррекции выявленных нарушений использовано комбинированные таблетки с рабочим названием «Эхцивит» на основе экстракта из корня эхинацеи, аскорбиновой кислоты и цинка аспарагината. Установлено достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов на первые сутки, концентрация которых прогрессирующее возрастала до восьмого дня, превышая данные контрольной группы ($p < 0,001$). Доказано, что через 7 суток эксперимента на фоне резкого роста уровня провоспалительных цитокинов наблюдается самое существенное снижение концентрации ИЛ-10. При введении комбинированных таблеток крысам с острым пародонтитом на фоне мерказоліл-индуцированного гипотиреоза обнаружено активацию противовоспалительных механизмов на первые сутки с постепенным снижением концентрации ИЛ-10 и уровня провоспалительных цитокинов до конца эксперимента.

Ключевые слова: острый пародонтит, мерказоліл-индуцированный гипотиреоз, цитокины, комбинированные таблетки

UDC 616-441. 008. 63-002:06-678:547. 466. 6:577. 164. 2]-092:9:612. 017. 1

Effect of Combined Pills Based on Extracts from Roots Of Echinacea, Ascorbic Acid and Zinc Asparaginate on Cytokine Status of Rats with Acute Periodontitis on the Background of Merказоліл-Induced Hypothyroidism

Dzetsyuh T. I., Klishch I. M., Maruschak M. I.

Summary. Increased prevalence of hypothyroidism among people of different countries, including Ukraine, determines the urgency of the problem. Modern trends of periodontitis and hypothyroidism treatment are associated with difficulties in selecting of optimal treatment because we have to choose between effectiveness and safety that is why special attention is paid to herbal medicines.

The aim of our study was to examine the effect of combined pills based on echinacea root extract, ascorbic acid and zinc asparaginate on character of concentration changes of tumor-a necrosis factor, interleukin 1b and 10 in rats with acute periodontitis on the background of merказоліл-induced hypothyroidism in dynamics.

Research was conducted on white mongrel male rats weighing 180-200 g, which were simulated acute injury of soft gum tissue on the background of merkazolil-induced hypothyroidism. Concentration of IL-1 β , TNF- α and IL-10 was determined in animals' blood serum in the first and eighth day of the experiment. Combined pills under the working title "Ehtsyvit" based on the root of Echinacea extract, ascorbic acid and zinc asparaginate were used to correct violations. Significant increase in proinflammatory cytokines level was established on the first day, in particular, the concentration of IL-1 β increased by 44.9%, TNF- α – to 77.6% with regarding the control and progressive increase was observed until the eighth day, exceeding the control group data on 76.2% – IL-1 β and 89.7% – TNF- α ($p < 0,001$). It was proved that after 7 days of the experiment the most significant decrease in the concentration of IL-10 was observed on the background of proinflammatory cytokines level sharp increase. It was identified significant decrease in the concentration of IL-1 β by 33.0% and TNF- α – by 24.3% against the backdrop of rising anti-inflammatory cytokine IL-10 level by 49.7% with the administration of combination pills "Ehtsyvit" to rats with acute periodontitis on the background of merkazolil-induced hypothyroidism concerning investigated pathology without medical treatment on the same day ($p < 0,001$). Thus, the combined pills "Ehtsyvit" activate inflammatory mechanisms on the first day with a gradual decrease in the concentration of IL-10 and proinflammatory cytokines level by the end of the experiment.

Conclusions. In case of experimental acute periodontitis on the background of hypothyroidism disruption of the immune system occur, which is characterized by progressive increase of proinflammatory cytokines on the background of IL-10 concentration reducing.

Administration of combined pills from echinacea root extract, ascorbic acid and zinc asparaginate to rats with acute periodontitis on the background of merkazolil-induced hypothyroidism activates anti-inflammatory mechanisms on the first day with a gradual decrease in the concentration of IL-10 and proinflammatory cytokines level by the end of the experiment.

Perspectives of further research. In perspective it is expected to study the influence of combined pills on the processes of lipid and protein peroxidation and anti oxide protection system in case of experimental acute periodontitis on the background of hypothyroidism.

Key words: acute periodontitis, merkazolil-induced hypothyroidism, cytokines, combined pills.

Рецензент – проф. Костенко В. А.

Стаття надійшла 16. 09. 2013 р.