

УДК 615.217.34:[616-002/613.863]

Р.О. Кальчук, Л.Т. Киричек

Харьковский национальный медицинский университет

СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИСТРЕССОВАЯ АКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО СРЕДСТВА ТИОЦЕТАМ И ЕГО СОСТАВЛЯЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММОБИЛИЗАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В эксперименте на 30 беспородных белых крысах-самцах показана антистрессовая активность комбинированного препарата Тиоцетам, более высокая в сравнении с его отдельными составляющими (пирацетамом и тиотриазолином), что проявляется в условиях сочетанного действия воспаления слизистой оболочки полости рта и длительной иммобилизации в виде нормализации нейрогормональных, метаболических показателей и параметров функционирования центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Ключевые слова: *слизистая оболочка полости рта, воспаление, стресс, лечение, тиоцетам, пирацетам, тиотриазолин.*

Проблема эффективности лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) является одной из насущных в практике терапевтической стоматологии [1]. Несомненная связь системных адаптационных механизмов с развитием стоматологической патологии, в частности стоматита или кариеса [2, 3], свидетельствует о необходимости применения в подобных ситуациях комплексной терапии, включающей средства антистрессового действия. Однако до сих пор данный подход не получил широкого распространения в клинической практике, возможно, в связи с недостаточной изученностью антистрессовой активности метаболических препаратов при сочетании воспаления СОПР и эмоционально-стрессового напряжения.

Цель работы – сравнительное изучение антистрессовой активности комбинированного средства тиоцетам и его составляющих – пирацетама и тиотриазолина – в условиях сочетанного действия воспаления СОПР и иммобилизации крыс в эксперименте.

Материал и методы. Исследование проведено на 30 беспородных белых крысах-самцах 3-месячного возраста массой (190,0±2,23) г. Животные были распределены на 5 групп по 6 особей в каждой: 1-я – интактный контроль;

2-я – крысы, которым моделировали хронический иммобилизационный стресс в сочетании с воспалением, 3-я – 5-я – крысы, получавшие на этом фоне тиоцетам, пирацетам и тиотриазолин соответственно.

Воспаление СОПР моделировали путём втирания под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг внутривентриально) в челюстно-альвеолярную складку 4%-ного раствора едкого натра на протяжении 5 мин за сутки до окончания стресса. Выраженность воспаления оценивали визуально (в баллах), термометрически (общая и местная температура) и по количеству лейкоцитов в крови.

Эмоциональный стресс в виде вынужденной иммобилизации создавался в клетках-пеналах из оргстекла. Иммобилизация крыс продолжалась 15 суток по 5 часов ежедневно. Стрессогенное эмоциональное напряжение оценивали по величине коэффициентов массы (КМ) тимуса, надпочечников и селезёнки (в процентах к массе тела), содержанию аскорбиновой кислоты в надпочечниках спектрофотометрическим методом, кортизола в крови иммуноферментным методом, эозинофилов в крови путём подсчёта под микроскопом, по состоянию слизистой оболочки желудка (СОЖ) визуально, показателям перекисного окисления липидов

© Р.О. Кальчук, Л.Т. Киричек, 2013

и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) по уровню малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в крови спектрофотометрическим методом, состоянию ЦНС по суммационно-пороговому показателю (СПП), эмоционально-поведенческим реакциям (ЭПР) в тесте «открытое поле», состоянию сердечно-сосудистой системы по артериальному давлению (АД) методом электропъезографии, частоте сердечных сокращений (ЧСС), по данным электрокардиограммы [4–6].

Препараты (производства Галичфарм, Украина) применялись внутривенно с помощью зонда 1 раз в сутки в течение трёх последних дней иммобилизации в дозах, апробированных в эксперименте [4, 7, 8]: тиоцетам – 250 мг/кг, пирарцетам – 200 мг/кг, тиотриазолин – 50 мг/кг.

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), Хельсинской декларации (1964), устава Украинской ассоциации по биоэтике и нормами GLP (1992) [9]. Эвтаназию животных проводили путём дислокации шейных позвонков под тиопенталовым наркозом.

Статистический анализ данных проведён с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони при $p < 0,05$ [10].

Результаты и их обсуждение. Моделирование воспаления СОПР на фоне длительной иммобилизации вызывает у крыс типичные признаки воспаления (локальные до трёх баллов, гипертермия, лейкоцитоз) и эмоционально-стрессового напряжения. Со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы это проявляется уменьшением коэффициентов массы лимфоидных органов, гипертрофией надпочечников, снижением в надпочечниках уровня аскорбиновой кислоты, повышением в крови концентрации кортизола, эозинопенией, появлением трофических нарушений в СОЖ (таблица).

Как видно из данных таблицы, со стороны метаболических признаков особое значение имеет нарушение окислительного равновесия вследствие накопления ТБК-активных про-

дуктов ПОЛ (ДК, МДА) и снижения активности антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы). Среди соматических показателей типичным стрессовым нарушениям соответствуют величина суммационно-порогового показателя (СПП), снижающаяся в сравнении с интактным контролем, которая отражает возбуждённое состояние ЦНС, и повышение груминговой активности, что свидетельствует об усилении эмоциональности животных.

Двигательная активность и поведенческие реакции крыс в «открытом поле» ослабляются. Состояние сердечно-сосудистой системы в условиях опыта нарушается – повышаются АД и ЧСС.

Из данных таблицы видно также, что введение тиоцетама обеспечивает сохранение на уровне интактного контроля ($p > 0,05$) коэффициента массы селезёнки, уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках, окислительного равновесия за счёт снижения МДА и повышения активности СОД, защищает от перераздражения ЦНС, стабилизируя СПП и эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле», предупреждает повышение АД и ЧСС.

Сопоставление этих эффектов со стресс-протекторной активностью пирарцетама и тиотриазолина показало однонаправленные, но менее выраженные изменения под влиянием компонентов тиоцетама. На этом основании следует полагать, что сравнительно с ними более активное антистрессовое действие тиоцетама проявляется на основе потенцирования эффектов препаратов, входящих в его состав. Там, где их действие проявляется слабее (коэффициент массы зубной железы и надпочечников, уровни кортизола, эозинофилов крови и состояние СОЖ, количество ДК и активность каталазы), антистрессовый эффект тиоцетама не достигает уровня такового в интактном контроле ($p < 0,05$), хотя и проявляет отчётливую тенденцию к восстановлению. Известная фармакодинамика слагаемых тиоцетама позволяет отнести его влияние на функциональное состояние ЦНС и сердечно-сосудистой системы за счёт ноотропных свойств и сосудистых эффектов пирарцетама, а сохранение окислительного равновесия – за счёт антиоксидантного действия тиотриазолина, о чём свидетельствует выраженная степень восстановления соответствующих показателей этими препаратами.

Влияние тиоцетама и его составляющих на показатели эмоционального напряжения у крыс в условиях экспериментальной патологии ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных				
	интактный контроль	воспаление и иммобилизация	тиоцетам	пирацетам	тиотриазолин
Масса тела, г	198,30±4,60	143,30±2,79	170,80±3,96*	143,30±5,73*	155,00±4,83*
КМ, %					
тимуса	0,143±0,010	0,099±0,010*	0,142±0,009 [#]	0,121±0,010	0,113±0,010
правого надпочечника	0,021±0,001	0,041±0,001*	0,026±0,001 ^{*#v^}	0,030±0,001 [#]	0,038±0,001 ^{*#v}
левого надпочечника	0,021±0,001	0,040±0,001*	0,024±0,001 ^{*#v^}	0,028±0,001 [#]	0,036±0,001 ^{*#v}
селезенки	0,548±0,011	0,245±0,012*	0,534±0,012 ^{*#v^}	0,373±0,012 [#]	0,412±0,012 ^{*#v}
Аскорбин. кислота в надпочечниках, мг%	411,30±6,78	291,30±10,68*	395,30±10,68 ^{#v}	348,30±10,68 [#]	367,30±10,68 [#]
Кортизол в крови, нмоль/л	42,30±1,27	91,90±1,27*	45,20±1,27 ^{*#v^}	49,80±1,27 [#]	77,50±1,27 ^{*#v}
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	216,00±5,38	54,20±1,92*	158,20±1,92 ^{*#v^}	111,20±1,92 [#]	130,20±1,92 ^{*#v}
Изменения СОЖ, баллов	0	2,20±0,31*	0,80±0,17 [#]	1,30±0,21 [#]	1,20±0,31*
МДА, мкмоль/л	7,28±0,21	9,17±0,30*	7,87±0,09 ^{*#v^}	8,89±0,15*	8,41±0,17 [#]
ДК, ммоль/л	12,90±0,25	39,20±0,93*	14,50±0,75 ^{#v^}	23,90±1,50 [#]	19,20±1,61 [#]
СОД, усл. ед.	4,80±0,10	2,93±0,16*	4,85±0,14 ^{#v}	3,93±0,24 [#]	4,60±0,14 ^{#v}
Каталаза, усл. ед.	3,48±0,13	1,67±0,15*	4,24±0,17 ^{*#v}	3,09±0,15 [#]	4,10±0,20 ^{*#v}
СПП, имп.	4,70±0,33	2,20±0,31*	5,00±0,56 [#]	4,50±0,22 [#]	3,50±0,22 ^{*#v}
Число пересечений квадратов	40,30±1,71	15,50±1,48*	41,70±2,12 ^{*#v^}	29,50±1,98 [#]	27,20±1,11 ^{*#}
обследований отверстий	1,70±0,49	0,50±0,34	1,17±0,60	1,00±0,45	1,00±0,26
вставаний	3,30±0,33	1,20±0,40*	3,00±0,52 ^v	2,67±0,61	2,17±0,54
уринаций	2,00±0,26	1,20±0,31	2,00±0,26	1,33±0,21	1,83±0,40
дефекаций	3,20±0,31	1,20±0,65*	2,17±0,48	1,67±0,49*	1,83±0,48*
умываний	1,70±0,33	3,70±0,61*	1,83±0,48 [#]	2,17±0,70	3,00±0,37*
АД, мм рт. ст.	95,80±3,27	110,80±2,39*	100,80±2,39 [#]	105,00±3,16	110,80±1,54*
ЧСС, уд./мин	245,00±16,48	305,00±27,90	256,70±18,92	273,30±21,08	283,30±9,55

Примечания: 1. КМ – коэффициент массы.

2. $p < 0,05$; отличия достоверны: * по сравнению с интактным контролем; # с воспалением на фоне иммобилизации; v с введением пирацетама; ^ с введением тиотриазолина.

Полученные результаты позволяют считать патогенетически оправданным применение комбинированного препарата Тиоцетам в комплексной терапии воспалительных заболеваний СОПР на фоне длительного стрессогенного состояния.

Выводы

1. Тиоцетам (250 мг/кг) обладает антистрессовым действием в условиях экспериментального воспаления слизистой оболочки полости рта и длительной иммобилизации.

2. Антистрессовая активность тиоцетама проявляется на основе потенцирования стресс-протекторных свойств его компонентов: пиррацетама (200 мг/кг) и тиотриазолина (50 мг/кг).

3. Применение комбинированного препарата Тиоцетам в комплексной терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне эмоционально-стрессового напряжения является патогенетически обоснованным и более эффективным, чем применение пиррацетама или тиотриазолина в изученных дозах.

Список литературы

1. Dahl K. Does oral health matter in people's daily life? Oral health-related quality of life in adults 35–47 years of age in Norway / K. Dahl, Nj. Wang, K. Ohm // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2012. – Vol. 1. – P. 15–21.
2. Даурова Ф.Ю. Стресс как фактор риска развития заболеваний пародонта у иностранных студентов / Ф.Ю. Даурова // *Рос. стомат. журн.* – 2011. – № 4. – С. 37–40.
3. Kim J. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship / J. Kim, S. Amar // *Odontology.* – 2006. – № 94 (1). – P. 10–21.
4. Киричек Л.Т. Стресс-протекторы в эксперименте и в клинике / Л.Т. Киричек. – Харьков : ИПП «Контраст», 2008. – 304 с.
5. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 800 с.
6. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов / Н.Г. Щербань, Т.В. Горбач, Р.Н. Гусева [и др.]. – Харьков : ХГМУ, 2004. – 36 с.
7. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
8. Важничая Е.М. Ноотропы и система крови в условиях стресса / Е. М. Важничая, Т. А. Девяткина. – Полтава : Полимет, 2002. – 160 с.
9. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Т.А. Сайретдінова. – К., 2002. – 155 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

R.O. Kalychuk, L.T. Kirichuk

ПОРІВНЯЛЬНА АНТИСТРЕСОВА АКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ ТІОЦЕТАМУ І ЙОГО СКЛАДОВИХ В УМОВАХ ПОЄДНАНОЇ ДІЇ ЗАПАЛЕННЯ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В експерименті на 30 безпородних білих щурах-самцях показано антистресову активність комбінованого препарату Тиоцетам, більш високу порівняно з його окремими складовими (пірацетамом і тиотриазоліном), що проявляється в умовах поєднаної дії запалення слизової оболонки порожнини рота й тривалої імобілізації у вигляді нормалізації нейрогормональних, метаболічних показників і параметрів функціонування центральної нервової і серцево-судинної систем.

Ключові слова: слизова оболонка порожнини рота, запалення, стрес, лікування, тіоцетам, пірацетам, тиотриазолін.

R.O. Kalchuk, L.T. Kirichuk

COMPARATIONAL ANTISTRESS ACTIVITY OF COMBINED PREPARATION THYOCETAM AND ITS COMPONENTS IN CONDITIONS OF ACCOMPANYING INFLUENCE OF INFLAMMATION AND IMMOBILIZATION IN EXPERIMENT

In experiment on 30 outbred white male rats it was shown that Thyocetam conducted higher efficacy than its components (Piracetam and Thyotriazolin). This was manifested in conditions of combined influence of oral mucosa inflammation and prolonged immobilization that was approved by neurohormonal, metabolic, central neural and cardiovascular parameters.

Key words: oral mucosa, inflammation, stress, treatment, Thyocetam, Piracetam, Thyotriazolin.

Поступила 21.03.13