

УДК 577.35:57.043:57.054

Н. Є. Нурищенко✉*Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 60, 01033, м. Київ, Україна*

ВПЛИВ УЛЬТРАЗВУКУ НА ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ У КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЗАПАЛЕННЯМ

Метою роботи було визначення ефективності протизапальної дії ультразвуку за вмістом інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8 та фактору некрозу пухлин альфа в крові щурів з експериментальним запаленням.

Матеріали і методи. Дослідження проводили з використанням загальноприйнятої моделі запалення – каррагінан-індукованого набряку кінцівки щурів. Вміст інтерлейкінів IL-6 та IL-8 визначали за методом імуноферментного аналізу (ELISA) відповідно до стандартного протоколу Immunoassay kit, Biosource (США). Вміст TNF- α визначали за цитотоксичною дією на чутливу лінію мишачих фібробластів L-929.

Результати і висновки. Показано, що в групі щурів з каррагінан-індукованим набряком спостерігалось збільшення вмісту IL-6 у 2,8 рази, IL-8 – у 5,6 рази, а TNF- α – в 3 рази порівняно з контролем. Курсова дія УЗ сприяла зниженню вмісту досліджених показників. Вміст IL-6 знижувався в 1,7 рази, IL-8 та TNF- α – в 1,6 рази порівняно з запаленням. Зважаючи на це, застосування УЗ при запальних станах видається абсолютно доцільним та перспективним.

Ключові слова: ультразвук, запалення, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин альфа.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 526–532.

N. E. Nurishchenko✉*Taras Shevchenko National University of Kiev, 60, Volodymyrska str., Kyiv, 01033, Ukraine*

Effect of ultrasound on the interleukin content in blood of rats with experimental inflammation

The **aim** was to determine the effectiveness of anti-inflammatory action of ultrasound by the interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha content in the blood of rats with experimental inflammation.

Materials and methods: the study was performed using conventional models of inflammation – carrageenan-induced edema of the limbs of rats. Content interleukins IL-6 and IL-8 were determined by enzyme immunoassay (ELISA) according to a standard protocol Immunoassay kit, Biosource (USA). The content of TNF- α was determined by cytotoxic effect on sensitive mouse fibroblast line L-929.

Results and discussion: it was shown that in the group of rats with carrageenan-induced edema contents of IL-6 increase in 2.8 times, IL-8 – in 5.6 times, and TNF- α – in 3 times compared to the control. Course influence of ultrasound contributed to reduction of the studied parameters. The content of IL-6 decreased in 1.7 times, IL-8 and TNF- α – in 1.6 times in comparison with inflammation.

Key words: ultrasound, inflammation, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2015;20:526-532.

✉ Нурищенко Наталя Євгенівна, e-mail: nnurish@mail.ru

ВСТУП

Ультразвук (УЗ) належить до фізичних факторів, застосування яких спричиняє численні фізичні, хімічні та біологічні ефекти в органах та системах живого організму [1, 2]. Ультразвукова терапія широко застосовується при лікуванні захворювань, в патогенезі яких важлива роль належить запальним процесам [3]. Але обмеженість знань про механізми терапевтичного впливу ультразвуку стримує його клінічне застосування. Важливими маркерами розвитку запального процесу є такі медіатори запалення як інтерлейкіни, зокрема інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8) та фактор некрозу пухлин- α (TNF- α). В даний час достовірно встановлено, що TNF- α бере безпосередню участь у регуляції всіх ланок запалення. Він викликає експресію молекул адгезії як на фагоцитах, так і на клітинах ендотелію, стимулюючи адгезію нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів і еозинофілів до ендотеліальних клітин судин, що є обов'язковою умовою процесу інвазії лейкоцитів в осередок запалення. TNF- α разом з IL-1 стимулюють синтез і виділення лейкоцитами та ендотеліальними клітинами інших прозапальних цитокинів (IL-8, IL-6 та ін.). Останні активують клітини на продукцію інших медіаторів запалення (лейкотрієнів, гістаміну, простагландинів, оксиду азоту та ін.).

Посилена продукція цитокинів сприяє захисту організму і бажана на початкових фазах запалення, проте позитивна роль цього процесу стає проблематичною в той момент, коли ступінь активації перестає бути адекватним і первісно захисний механізм переростає в патологічний процес та потребує фармакологічної корекції. Зважаючи на побічні ефекти застосування існуючих протизапальних лікарських препаратів, постає питання пошуку ефективних і безпечних методів лікування запалення. Перспективним в цьому плані може бути застосування ультразвуку низької інтенсивності.

МЕТА

Метою роботи було визначення ефективності протизапальної дії ультразвуку за вмістом інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8 та фактору некрозу пухлин альфа в крові щурів з експериментальним запаленням.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили з використанням загальноприйнятої моделі, що використовується для скринінгу протизапальних лікарських засобів – каррагінан-індукованого набряку кінцівки щурів. Кар-

INTRODUCTION

Ultrasound (US) refers to physical factors, the use of which causes numerous physical, chemical and biological effects in organs and systems of the living organism [1, 2]. Ultrasound therapy is widely used in the treatment of diseases, in the pathogenesis of which inflammation play an important role [3]. But the limited knowledge about the mechanisms of therapeutic effects of ultrasound inhibits its clinical application. Important markers of inflammation is the content of inflammatory mediators such as interleukins including interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Today it is known that TNF- α is directly involved in all parts of the regulation of inflammation. It causes expression of adhesion molecules on phagocytes and endothelial cells and stimulates adhesion of neutrophils, monocytes, lymphocytes and eosinophils to endothelial cells of blood vessels, which is a prerequisite for the process of leukocytes invasion in the site of inflammation. TNF- α , together with IL-1 stimulates the synthesis and release of other inflammatory cytokines (IL-8, IL-6, etc.) by leukocytes and endothelial cells. Last activate other cells to produce inflammatory mediators (leukotrienes, histamine, prostaglandins, nitric oxide, etc.).

The increased production of cytokines promotes the protection of the organism in the initial phases of inflammation. But the positive role of this process becomes problematic at a time when the degree of activation ceases to be adequate and initially defense mechanism develops to the pathological process and requires pharmacological correction. Considering the side effects of the existing anti-inflammatory drugs raises the question of finding the effective and safe treatments for inflammation. The low-intensity ultrasound may be promising in this regard.

OBJECTIVE

The aim was to determine the effectiveness of anti-inflammatory action of ultrasound by the interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha content in the blood of rats with experimental inflammation.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted using the conventional model used for the screening of anti-inflammatory action of drugs – carrageenan-induced edema of the limbs of rats. Carrageenan-induced edema

рагінан-індукований набряк відтворювали відповідно до методу С.А. Winter зі співавт. [4]. 0,1 мл 1% розчину каррагінану вводили в праву задню кінцівку щурів. Контролем слугували тварини, яким вводили 0,1 мл фізіологічного розчину. При вивченні протизапальної дії ультразвуку проводили 5-кратне озвучування тварин з інтервалом у добу. Через 1 год після останнього озвучування відтворювали каррагінановий набряк. Як джерело ультразвуку використовували прилад УЗТ-3.04. Частота ультразвукового сигналу становила 0,88 МГц, інтенсивність – 0,2 Вт/см², час озвучування складав 10 хв. Через 3 год після відтворення запалення (на піку його розвитку) кров збирали для подальшого дослідження.

В усіх серіях дослідів в якості контрольної використовували групу тварин, яким проводили так зване “вдаване озвучення”, що являло собою імітацію процедури озвучення, але при відключеному генераторі ультразвукового сигналу.

Всі експерименти здійснено у відповідності до конвенції Ради Європи щодо захисту хребетних тварин, яких використовують у наукових цілях.

Вміст інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-8 визначали за методом імуноферментного аналізу (ELISA) відповідно до стандартного протоколу Immunoassay kit, Biosource (США) [5].

Вміст TNF- α визначали за цитотоксичною дією на чутливу лінію мишачих фібробластів L-929 [6].

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики з використанням програми OriginPro 8. Перевірку вибірок на їх приналежність до нормально розподілених генеральних сукупностей здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для визначення значущих відмінностей між середніми величинами двох вибірок використовували t-критерій Стюдента. У всіх випадках значущими вважали результати при значенні рівня значущості p менше 5 % ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень встановлено, що ультразвук з інтенсивністю 0,2 Вт/см² достовірно знижував вміст прозапальних медіаторів на піку розвитку експериментального запалення.

Вміст ІЛ-6 в групі тварин із каррагінан-індукованим набряком на піку запалення збільшувався в 2,8 раза порівняно з контролем, а під дією УЗ – знижувався в 1,7 раза відносно групи тварин з експериментальним запаленням. Вміст ІЛ-8 за розвитку каррагінанового запалення збільшувався в 5,6 раза відносно контрольної групи. Курсова дія УЗ сприяла зниженню вмісту ІЛ-8 в 1,6 раза порівняно з показ-

in the manner depicted SA Winter et al [4]. 0.1 ml of 1% carrageenan solution was injected into the right hind limbs of rats. Control animals were injected 0.1 ml saline. In the study of anti-inflammatory action of ultrasound was performed 5 ultrasonic sessions at intervals of a day. After 1 h after the last session carrageenan-induced edema was reproduced. As the source of the ultrasound signal the device UST-3.04 was used. The frequency of the ultrasonic signal was 0.88 MHz, intensity – 0.2 W/cm², exposure time was 10 minutes. After 3 h after inflammation (at the peak of its development) blood was collected for further study.

In all series of experiments was used as a control group of animals who underwent the so-called “sound false,” that was the imitation sound procedure, but disconnected ultrasonic signal generator.

All experiments were performed in accordance to European Union convention on protection of vertebral animals which are used for scientific purposes.

Content of interleukins IL-6 and IL-8 were determined by enzyme immunoassay (ELISA) according to a standard protocol Immunoassay kit, Biosource (USA) [5].

The content of TNF- α was determined by cytotoxic effect on sensitive mouse fibroblast line L-929 [6].

Experimental data processed by methods of variation statistics using the program OriginPro 8. The test samples of their affiliation to the general populations normally distributed was carried out using test Shapiro-Wilkie. To determine significant differences between the averages of two samples using t-Student test. In all cases results considered significant at the value level of significance was less than 5% ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

It was shown that ultrasound with 0.2 W/cm² intensity significantly reduce the contents of proinflammatory mediators at the peak of inflammation. The content of interleukin-6 in the group of animals with carrageenan-induced edema at the peak of inflammation was increased in 2.8 times compared with control, but under US – was decreased in 1.7 times relative to a group of animals with experimental inflammation. The content of IL-8 was increased in 5.6 times relative to the control group under inflammation, ultrasound contributed to reduction of IL-8 in 1,6 times com-

Таблиця 1

Вміст TNF- α , IL-6, IL-8 в крові щурів за розвитку запалення та під впливом ультразвуку (M \pm m)

Table 1

The content of TNF- α , IL-6, IL-8 in the blood of rats under the influence of inflammation and ultrasound (M \pm m)

Показник / parameter	Контроль / control (n = 9)	Запалення / Inflammation (n = 11)	УЗ + запалення / US + inflammation (n = 11)
TNF- α , пг/мг білку TNF- α , pg/mg protein	14,60 \pm 1,52	44,21 \pm 4,85*	26,82 \pm 3,44* #
IL-6, пг/мг білку IL-6, pg/mg protein	58,16 \pm 4,45	162,84 \pm 15,64*	95,79 \pm 8,36*#
IL-8, пг/мг білку IL-8, pg/mg protein	45,85 \pm 5,07	256,76 \pm 25,78*	160,76 \pm 23,65*#

Примітка. * – p < 0,05 порівняно з контролем; # – p < 0,05 порівняно з запаленням.
Note. * – p < 0.05 compared with control; # – p < 0.05 compared with inflammation.

никами в групі тварин із запаленням. При запаленні також збільшувався вміст TNF- α в 3 рази порівняно з контролем. УЗ сприяв зменшенню порівняно з запаленням вмісту і цього цитокіну в 1,6 рази порівняно з запаленням (табл. 1).

Відомо, що перший етап реакції організму на дію пошкоджуючого агента починається з участі в ньому нейтрофільних лейкоцитів, адгезії їх до ендотелію судин, міграції в осередок запалення, фагоцитозу і вивільнення ряду біологічно активних речовин, які регулюють запальний процес. Слідом за нейтрофілами активуються мононуклеарні фагоцити (моноцити і тканинні макрофаги), які не лише беруть участь у фагоцитозі, але й продукують безліч біологічно активних речовин, що стимулюють всі ланки захисного механізму. Особливе значення у розвитку запальної та імунної відповіді мають синтезовані моноцитами/макрофагами речовини, яким притаманні характеристики тканинних гормонів. Це TNF- α , інтерлейкіни-1,6,8, альфа- і бета-інтерферони, макрофагально-гранулоцитарний, макрофагальний і гранулоцитарний колоніестимулюючі фактори та ін. Між нейтрофілами і моноцитами/макрофагами, які є основними клітинами фагоцитарної системи, існує певне розмежування функцій при здійсненні захисту організму від дії патогенних агентів. Спочатку з циркулюючої крові в осередок запалення потрапляють нейтрофіли, які залучаються IL-8, що виділяється тканинними макрофагами (саме вони конститутивно першими зустрічаються зі збудником). Інтерлейкін-8 є найбільш раннім медіатором запалення. Основна роль інтерлейкіну-8 полягає в хемотаксичному і активуючому впливі на нейтрофіли: в дегрануляції і стимуляції лейкоцитів, а також у посиленні міграції фагоцитів в місце запалення і активації ними синтезу молекул

pared to the group of animals with inflammation. Inflammation also increased the content of TNF- α a 3-fold compared to control. US reduce the contents of this monokine in 1.6 times in comparison with inflammation (Table 1).

It is known that the first stage of the body's response to damage begins with neutrophils adhesion to endothelium, their migration to site of inflammation, phagocytosis and release of biologically active substances that regulate inflammation. Next, mononuclear phagocytes (monocytes and tissue macrophages) are activated. These cells are not only involved in the phagocytosis, but also produce a lot of biologically active substances that stimulate all parts of the protective mechanism. Particular importance in the development of inflammatory and immune response belongs to substances that synthesized by monocytes/macrophages and have characteristics of tissue hormones: TNF- α , IL-1, 6, 8, alpha- and beta-interferons, granulocyte-macrophage, macrophage and granulocyte colony stimulating factor and others. Between neutrophils and monocytes/macrophages, which are the basic cells of the phagocytic system, there is a certain separation of functions in the implementation of defense against the action of pathogenic agents. First neutrophils entering from blood to the inflammatory site, involved by IL-8, which is released by tissue macrophages (they first constitutively meet with the agent). Interleukin-8 is the earliest mediator of inflammation. The main role of interleukin-8 is chemotactic and activating effect on neutrophils – in leukocytes degranulation and stimulation as well as in enhancing migration of phagocytes to the site of inflammation and activation of the adhesion mol-

адгезії. Велика частина “рекрутованих” мононуклеарів диференціюється в тканинні макрофаги, а інші продукують ІЛ-8, який стимулює нову хвилю еміграції нейтрофілів.

TNF- α бере безпосередню участь у регуляції всіх ланок запалення. Він викликає експресію молекул адгезії як на фагоцитах, так і на клітинах ендотелію стимулюючи адгезію нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів і еозинофілів до ендотеліальних клітин судин, що є обов'язковою умовою процесу інвазії лейкоцитів в осередок запалення. Впливаючи на ендотеліальні клітини, TNF- α збільшує експресію антигенів HLA A, B, C класу I головного комплексу гістосумісності тканин, стимулює біосинтез простагліцину, факторів згортання крові і продукцію ІЛ-1, який також викликає міграцію поліморфноядерних лейкоцитів в осередок запалення. TNF- α є індуктором синтезу і секреції інтерлейкіну-8, що підсилює хемотаксис лейкоцитів в осередок запалення та сприяє їх міграції через судинну стінку.

Інтерлейкін-6 є одним з найбільш активних цитокінів у реалізації як імунної відповіді, так і запальної реакції. Джерелом ІЛ-6 є багато типів клітин: Т-хелпери, моноцити-макрофаги, фібробласти, ендотеліальні клітини, кератиноцити. В якості диференціюючого фактора ІЛ-6 визначає перехід попередників антигенспецифічних цитотоксичних Т-клітин у зрілі ефектори реакції клітинного лізису. Диференціююча активність ІЛ-6 проявляється і по відношенню до В-клітин. Не будучи індуктором проліферації, він забезпечує трансформацію клітин в активні продуценти антитіл.

Таким чином, сукупність властивостей TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-8 ставить їх в один ряд з найбільш важливими ендогенними регуляторами імунних і запальних процесів в організмі. А визначення їх вмісту надає змогу судити не тільки про наявність запального процесу, але й оцінити ступінь його вираженості [7, 8].

У дослідженнях *in vitro* показано здатність ультразвуку терапевтичних інтенсивностей до модулювання секреції медіаторів запалення [9, 10] та стимулювання експресії факторів росту [11]. Однак результати досліджень *in vivo* менш однозначні. Одні автори [12, 13] вважають, що застосування ультразвуку не впливає на процеси запалення та відновлення тканини. Інші підтверджують наявність протизапальної дії УЗ [14, 15]. Нами показано, що ультразвуковий сигнал з частотою 0,88 МГц і інтенсивністю 0,2 Вт/см² знижує вміст протиза-

ecules synthesis. The most part of attracted mononuclear cells differentiate to tissue macrophages, and other – produce IL-8, which stimulates new wave of neutrophils emigration.

TNF- α is directly involved in all parts of the regulation of inflammation. It causes the expression of adhesion molecules on phagocytes and on endothelial cells and stimulates adhesion of neutrophils, monocytes, lymphocytes and eosinophils to endothelial cells of blood vessels, which is a necessary condition for the process of leukocytes invasion in inflammation. Acting on endothelial cells, TNF- α increases expression of antigens HLA A, B, C of tissues histocompatibility complex, stimulates the biosynthesis of prostacyclin, clotting factors and production of IL-1, which also causes the migration of polymorphonuclear leukocytes in site of inflammation. TNF- α is an inductor of interleukin-8 synthesis and secretion, which amplify leukocytes chemotaxis in site of inflammation and promotes their migration through the vascular wall.

Interleukin-6 is one of the most active cytokine in the realization of immune response and inflammatory reaction. The many types of cells are the source of IL-6: T-helper cells, monocytes, macrophages, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes. As a differentiating factor IL-6 defines the transition of antigen specific cytotoxic T-cell precursors to the mature effectors of cells lysis. Differentiating activity of IL-6 is manifested also in the relation to B-cells. Not being an inducer of proliferation, it provides the transformation of cells into active producers of antibodies.

Thus, the set of properties of TNF- α , IL-6, IL-8 puts them into one range with the most important endogenous regulators of immune and inflammatory processes in the body. And definition of their content allows us not only suppose the presence of inflammation, but also to estimate the degree of its severity [7, 8].

The ability of ultrasound with therapeutic intensity to modulate the secretion of inflammatory mediators [9, 10] and stimulate the expression of growth factors [11] was shown in *in vitro* studies. However, results of *in vivo* studies are less clear. Some authors [12, 13] believe that the application of ultrasound does not affect the inflammation and tissue repair. Other authors confirm the anti-inflammatory action of ultrasound [14, 15]. We have shown that the ultrasonic signal with a frequency of 0.88 MHz and intensity of 0.2 W/cm² reduces the content of

пальних медіаторів за розвитку запалення. Тобто, УЗ зазначених параметрів може безпосередньо впливати на сигнальні шляхи, що беруть участь у контролі запалення та регенерації тканини, модулюючи секрецію ряду запальних медіаторів. Зважаючи на це, застосування УЗ при запальних станах видається абсолютно доцільним та перспективним.

ВИСНОВКИ

1. У групі щурів з каррагінін-індукованим набряком спостерігалось збільшення вмісту ІЛ-6 у 2,8 раза, ІЛ-8 – у 5,6 раза, а TNF- α – в 3 рази порівняно з контролем.
2. Курсова дія УЗ сприяла зниженню вмісту досліджених показників. Так, вміст ІЛ-6 знижувався в 1,7 раза, ІЛ-8 та TNF- α – в 1,6 раза порівняно з запаленням.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. ter Haar G. Therapeutic applications of ultrasound / G. ter Haar // Prog. Biophys. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 93, No. 1-3. – P. 111–129.
2. Campbell P. Future directions for therapeutic ultrasound / P. Campbell, M.R. Prausnitz // Ultrasound Med. Biol. – 2007. – Vol. 33, No. 4. – P. 657–667.
3. Effect of therapeutic pulsed ultrasound on parameters of oxidative stress in skeletal muscle after injury / L. S. Freitas, T. P. Freitas, P. C. Silveira [et al.] // Cell. Biol. Int. – 2007. – Vol. 31, No. 5. – P. 482–488.
4. Winter C. A. Carrageenin-induced oedema in the hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs / C. A. Winter, E. A. Risley, G. W. Nuss // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1962. – Vol. 111. – P. 544–547.
5. Лимфоциты. Методы / под ред. Дж. Клауса. – М. : Мир, 1990. – 395 с.
6. Петров Р. В. Оценка иммунологического статуса человека. Методические рекомендации / Р. В. Петров, Ю. М. Лопухин, А. Н. Череев. – М. : Медицина, 1994. – 37с.
7. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease / M. D. Turner, B. Nedjai, T. Hurst, D. J. Pennington // Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – Vol. 1843, No. 11. – P. 2563–2582.
8. Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in the function of inflammatory cytokines / M. L. Schmitz, A. Weber, T. Roxlau, M. Gaestel, M. Kracht // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1813, No. 12. – P. 2165–2175.
9. Li J. K. Cytokine release from osteoblasts in response to ultrasound stimulation / J. K. Li, W. H. Chang, J. C. Lin // Biomaterials. – 2003. – Vol. 24, No. 13. – P. 2379–2385.
10. Early gene response to low-intensity pulsed ultrasound in rat osteoblastic cells / K. Sena, R. M. Leven, K. Mazhar [et al.] // Ultrasound Med. Biol. – 2005. – Vol. 31, No. 5. – P. 703-708.
11. Johns L. D. Nonthermal Effects of Therapeutic Ultrasound: The Frequency Resonance Hypothesis / L. D. Johns // Journal of Athletic Training. – 2002. – Vol. 37, No. 3. – P. 293–299.

inflammatory mediators under inflammation. Thus, ultrasound of these parameters can directly affect the signaling pathways involved in the control of inflammation and tissue regeneration, thereby modulate the secretion of a number of inflammatory mediators and growth factors. Therefore, the use of ultrasound in inflammatory conditions is absolutely reasonable and promising.

CONCLUSIONS

1. In the group of rats with carrageenan-induced edema the increasing of IL-6 in 2.8 times, IL-8 – in 5.6 times, and TNF- α – in 3 times compared to the control was observed.
2. Course influence of ultrasound contributed to reduction of the studied parameters. Thus, the content of IL-6 decreased in 1.7 times, IL-8 and TNF- α – in 1.6 times in comparison with inflammation.

REFERENCES

1. ter Haar G. Therapeutic applications of ultrasound. Prog Biophys Mol Biol. 2007 Jan-Apr;93(1-3):111-29.
2. Campbell P, Prausnitz MR. Future directions for therapeutic ultrasound // Ultrasound Med Biol. 2007 Apr;33(4):657-67.
3. Freitas LS, Freitas TP, Silveira PC. Effect of therapeutic pulsed ultrasound on parameters of oxidative stress in skeletal muscle after injury. Cell Biol Int. 2007 May;31(5):482-88.
4. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced oedema in the hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs // Proc Soc Exp Biol Med. 1962 Dec;111:544-47.
5. Claus J, editor. [Lymphocytes. Methods]. Moscow: Mir, 1990. 395 p. Russian.
6. Petrov PV, Lopukhin YuM, Cheredeev AN. [Evaluation immunological status of man. Guidelines]. Moscow: Medicina, 1994. 37 p. Russian.
7. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochim Biophys Acta. 2014 Nov;1843(11):2563-82.
8. Schmitz ML, Weber A, Roxlau T, Gaestel M, Kracht M. Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in the function of inflammatory cytokines. Biochim Biophys Acta. 2011 Dec;1813(12):2165-75.
9. Li JK, Chang WH, Lin JC. Cytokine release from osteoblasts in response to ultrasound stimulation. Biomaterials. 2003 Jun;24(13):2379-85.
10. Sena K, Leven RM, Mazhar K, Sumner DR, Virdi AS. Early gene response to low-intensity pulsed ultrasound in rat osteoblastic cells. Ultrasound Med Biol. 2005 May;31(5):703-8.
11. Johns LD. Nonthermal Effects of Therapeutic Ultrasound: The Frequency Resonance Hypothesis. J Athl Train. 2002 Jul-Sep;37(3):293-9.

12. Nonthermal ultrasound and exercise in skeletal muscle regeneration / C. D. Markert, M. A. Merrick, T. E. Kirby, S. T. Devor // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2005. – Vol. 86, No. 7. – P. 1304–1310.
13. Influence of therapeutic ultrasound on skeletal muscle regeneration following blunt contusion / L. D. Wilkin, M. A. Merrick, T. E. Kirby, S. T. Devor // Int. J. Sports Med. – 2004. – Vol. 25, No. 1. – P. 73–77.
14. McBrier N. M. Therapeutic ultrasound decreases mechano-growth factor messenger ribonucleic acid expression after muscle contusion injury / N. M. McBrier, J. M. Lekan, L. J. Druhan // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2007. – Vol. 88, No. 7. – P. 936–940.
15. Speed C. A. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions / C. A. Speed // Rheumatology. – 2001. – Vol. 40. – P. 1331–1336.
12. Markert CD, Merrick MA, Kirby TE, Devor ST. Nonthermal ultrasound and exercise in skeletal muscle regeneration. Arch Phys Med Rehabil. 2005 Jul;86(7):1304-10.
13. Wilkin LD, Merrick MA, Kirby TE, Devor ST. Influence of therapeutic ultrasound on skeletal muscle regeneration following blunt contusion. Int J Sports Med. 2004 Jan;25(1):73-7.
14. McBrier NM, Lekan JM, Druhan LJ. Therapeutic ultrasound decreases mechano-growth factor messenger ribonucleic acid expression after muscle contusion injury. Arch Phys Med Rehabil. 2007 Jul;88(7):936-40.
15. Speed CA. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. Rheumatology (Oxford). 2001 Dec;40:1331-6.

Стаття надійшла до редакції 26.08.2015

Received: 26.08.2015