

11. Rodriguez T., Altieri A., Chatenoud L. et al. Oral and pharyngeal cancer, diet, smoking, alcohol, and serum vitamin A and beta-carotene levels: a case-control study in men // Nutr. cancer. – 1993. – № 20. – P. 61–70.

12. Saman D. M. A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update // Head. neck. oncol. – 2012. – № 13. – P. 4–11.

13. Znaor A., Brennan P., Gajalakshmi V. et al. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men // Int. j. cancer. – 2003. – № 105 (5). – P. 681–686.

Поступила 06.05.2013

К. А. БЕДРОСОВА¹, П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ¹, В. Л. ПОПКОВ², Г. В. СУКОЯН³

ВЛИЯНИЕ БЕНЗОФУРОКАИНА НА ГИПОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Кафедра фармакологии Кубанского государственного медицинского университета, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина 4, тел. 262-34-99. E-mail: Kybfarma@rambler.ru;

²кафедра ортопедической стоматологии Кубанского государственного медицинского университета, Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Кирова, 75, тел. 253-17-93. E-mail: Popkov.victor@rambler.ru;

³ФГУ РАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская 8, тел. +79194111316. E-mail: galinasukoian@mail.ru

Показано, что десятидневное применение ненаркотического анальгетика бензофуурокаина, обладающего местно-анестезирующим, противовоспалительным и антибрадикининовым действием, оказывает положительное действие на систему энергетического обеспечения тканей пародонта, повышает содержание АТФ и активирует НАДН-убихинон-редуктазу, резко стимулирует процессы аэробного гликолиза. Снижение выраженности гипоксического синдрома при генерализованном пародонтите на фоне введения бензофуурокаина сопряжено с его способностью подавлять скорость генерации супероксидного аниона, перекиси водорода, снижать содержание нитрозотиолов на 13% и метаболитов NO (NO₂/NO₃) на 14%, повышать уровень трансферрина. Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии у бензофуурокаина антиоксидантной активности.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, бензофуурокаин, гипоксический синдром, окислительный стресс, метаболиты оксида азота.

K. A. BEDROSOVA¹, P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY¹, V. L. POPKOV², G. V. SUKOYAN³

GIPOKSICHESKIY SYNDROME, OXIDATIVE STRESS AND META-BOLISM OF NITRIC OXIDE IN CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS IN THE EXPERIMENT

¹Department of pharmacology of Kuban state medical university, Russia, 350063, Krasnodar, str. Sedina, 4, tel. 262-34-99. E-mail: Kybfarma@rambler.ru;

²department of orthopedic stomatology of Kuban state medical university, Russia, 350000, Krasnodar, str. Kirova 75, tel. 253-17-93. E-mail: Popkov.victor@rambler.ru;

³FAG RAMS SRI general pathology and pathofiziology, Russia, 125315, Moscow, str. Baltic 8, tel. +79194111316. E-mail: galinasukoian@mail.ru

It is shown that 10-day application of antinarcotic and analgetic benzofurakain with local anaesthetic, anti-inflammatory and antibradikininovym, has a positive effect on the energy system of periodontal tissues increases the content of the ATF and activates NADN-ubihinon-reductase, stimulates anaerobic glycolysis processes. Lower degree of hypoxik syndrome with generalized periodontitis on the background of benzofurokain is its ability to inhibit speed generation reacts anion, hydrogen peroxide, reduce the content of nitrozotiolov at 13% and metabolites (NO₂/NO₃) at 14%, increase the level of transferrin. The data suggest that benzofurakain have antioxidant activity.

Key words: generalized periodontitis, benzofurakoin, gipoksicheskiy syndrome, oxidative stress, metabolites of nitric oxide.

Одной из наиболее сложных проблем в стоматологии являются лечение и реабилитация пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, что находит подтверждение в огромном количестве средств и методов, предложенных для этих целей [4, 9]. Однако лечение гингивита, особенно пародонтита, не всегда эффективно. Нарушение микроциркуляции (повреждение клеток и микрососудов) инициирует тканевую гипоксию, активацию свободнорадикального

окисления, дезорганизацию биомембран с высвобождением физиологически активных провоспалительных веществ (эйкозаноидов, цитокинов, протеолитических ферментов и т. д.), направленных на разрушение бактериальных патогенов и одновременно определяющих дальнейшее повреждающее действие на ткани пародонта, скорость развития, интенсивность и распространенность воспалительного процесса [4, 7, 9]. Патогенез генерализованного пародонтита (ГП) –

поликомпонентный, «многоэтажный», межсистемный. Его составляют многочисленные и разнообразные по характеру звенья: на уровне целого организма, клеток и сред (кровь, слюна), тканей пародонта (клеток, их органелл и неклеточного компонента), его биохимически реактивных субстратов [4]. Патохимические, морфологические, иммунные, метаболические изменения, происходящие в пародонте, сопровождают нарушения обмена веществ, приводящие к сдвигам в синтезе белков тканей пародонта, что обуславливает возникновение и прогрессирование деструкции этого компонента [7, 9, 12]. Подходы к профилактике и лечению ГП должны строиться с учетом местных и общих факторов, играющих решающую ведущую роль в патогенезе пародонтита, ассоциативно воздействуя на иммунную, эндокринную, нервную, кроветворную системы и метаболические звенья.

Нарушение свободнорадикальных процессов и метаболизма оксида азота при нарушениях в системе энергетического обеспечения ткани пародонта является одним из факторов, поддерживающих аутоиммунные нарушения и деструкцию тканей [7–9, 12]. В ответ на усиление выработки провоспалительных цитокинов происходит активизация ядерного фактора (nuclear factor kappa B) – NF-κB, индуцирующего транскрипцию мРНК NO-синтазы (NOS) и гемоксигеназы с повышением образования соответственно NO и CO [9, 12].

Целью работы явилось выявление признаков проявления гипоксического синдрома в тканях пародонта, влияния гипоксии во рту на развитие окислительного стресса и нарушение метаболизма оксида, а также влияния на эти процессы местного анестетика бензофуорокаина [2].

Материалы и методы

Работа выполнена на 35 крысах обоего пола. Исследования проведены в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267). Животные получали обычный полноценный общевиварный рацион и воду *ad libitum*. Методы воспроизведения экспериментального ГП, определения содержания внутриклеточного АТФ, активности сукцинат-убихинон-редуктазной и НАДН-убихинон-редуктазной систем, содержание цитохрома С, лактата и пирувата, содержание супероксидного аниона (O_2^-) по измерению ингибирования восстановления цитохрома С супероксиддисмутазой (СОД); скорость образования H_2O_2 с использованием флуоресцентного метода и малонового диальдегида (МДА), а также регистрации спектров ЭПР на радиоспектрометре РЭ-1307 (РФ) проводили, как описано в работах [2, 5, 6]. Определение метаболитов NO в крови проводили спектрофотометрическим методом по экскреции стабильных метаболитов (ЕНОх), с предварительной депротеинизацией сыворотки и восстановлением NO_3^- до NO_2^- с использованием гранулированного кадмия проводили, как описано в работе [3]. Контролем служил материал от интактных крыс ($n = 10$) соответствующего возраста, находившихся в виварии в тех же условиях и на том же рационе, что и опытные животные. Все животные после воспроизведения пародонтита были рандомизированы на 2 груп-

пы: контрольную и основную. Животным контрольной группы ($n = 10$) на 30-й день после воспроизведения пародонтита внутрибрюшинно вводили физиологический раствор в том же объеме, что и бензофуорокаин в основной группе ($n = 10$). Бензофуорокаин вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки. Фармакологическую эффективность бензофуорокаина изучали через 10 дней после его введения. В гомогенатах пародонта, которые получали путем растирания с толченым стеклом замороженной навески ткани в 0,9%-ном растворе NaCl, pH 7,2 (при температуре +2–3° С) с последующим центрифугированием при 2500 g при +40° С в течение 15 минут. Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов одномерной статистики. Статистическую значимость различий средних величин вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Под влиянием бензофуорокаина в дозе 10 мг/кг массы животного в течение 10 дней отмечается благоприятный сдвиг в метаболической составляющей патологического процесса, обуславливающей нарушение обмена веществ, сдвиги в синтезе белков, возникновение и прогрессирование деструкции ткани пародонта (комплекс тканей, окружающих зуб, куда входят собственно зуб, периодонт, слизистая оболочка десны и костная стенка альвеолы, которые в морфофункциональном отношении могут рассматриваться как единый орган). Содержание АТФ, сниженное при ГП на 26%, под воздействием бензофуорокаина увеличивается на 15%, несмотря на отсутствие изменений в сниженном на 20% содержании цитохрома С (таблица), активности сукцинатдегидрогеназы и сукцинат-убихинон-редуктазы и повышении на 76% НАДН-убихинон-редуктазы.

Одновременно происходит резкое повышение синтеза пирувата. Содержание пирувата увеличивается более чем в два раза относительно уровня, наблюдаемого при ГП, и в результате в два раза превосходит его содержание в нормальной ткани. При этом содержание лактата под влиянием бензофуорокаина увеличивается при ГП всего на 29%. Полученные данные позволяют сделать вывод, что бензофуорокаин резко активизирует аэробный гликолиз при неизменном отношении «лактат/пируват».

Отсутствие существенного изменения в содержании цитохрома С и сукцинатдегидрогеназы под воздействием бензофуорокаина коррелирует с превышением скорости генерации O_2^- на 225% относительно нормального. Под воздействием бензофуорокаина скорость генерации O_2^- уменьшается на 15%, а H_2O_2 – на 22%, относительно наблюдаемой при ГП. Повышение уровня стабильных метаболитов NO и уменьшение ЭПР-сигналов, характеризующих прооксидантную активность (интенсивность свободнорадикального сигнала и его полуширина), под влиянием бензофуорокаина указывают на его способность сдвигать дисбаланс в системе «про-/антиоксиданты» в сторону последних.

Усугубление метаболизма, повышенное содержание окисленного церулоплазмина и повышенной скорости образования супероксидного аниона происходят на фоне интенсификации образования NO, который взаимодействует с активными формами кислорода с образованием активных форм азота, характеризуют инициацию и присоединение

Влияние бензофуурокаина на показатели гипоксического синдрома, окислительного стресса и метаболизм оксида азота при генерализованном пародонтите у крыс

Показатель	Норма (контроль 1)	Контроль 2 (пародонтит)	Пародонтит + Бензофуурокаин
Уровень метаболитов NO в плазме (нитриты/нитраты), мкМ/л	12,3±0,6	17,2±0,6***	15,2±0,5***
Содержание нитрозотиолов, мкмоль/г белка	16,6±0,5	23,1±0,8***	20,2±0,8***
Скорость генерации O ₂ ⁻	1,98±0,21	7,58±0,41***	6,44±0,27***
Перекись водорода	1,52±0,12	5,55±0,18**	4,63±0,25***
Интенсивность сигнала	23,8±0,9	15,6±0,6***	20,2±0,8***
Полуширина сигнала	6,9±0,3	4,2±0,3***	5,3±0,3**
FeS, g=1,54	37±2	32±1*	39±2#
FeS-NO, g=2,03	5,3±0,2	6,6±0,4**	6,3±0,4*
Трансферрин	32,4±1,9	22,3±1,3***	26,5±2,6
Окисленный церуплазмин	21,1±0,3	23,8±0,4***	21,2±0,9*
МДА, мкмоль/г вл. ткани	40±2	44±3	44±2
АТФ, мкмоль/г вл. ткани	1,83±0,15	1,36±0,07	1,56±0,09
Цитохром С, нмоль/г вл. ткани	8,2±0,3	6,6±0,2***	6,7±0,2***
Лактат, ммоль/г вл. ткани	1,12±0,12	1,19±0,07	1,45±0,16
Пируват, ммоль/г вл. ткани	0,075±0,008	0,065±0,004***	0,15±0,07***
Лактат/пируват	19,9±3,3	19,5±1,9	18,1±2,1
НАДН-убихинон-редуктаза, мкмоль/(мг белка × мин)	23,4±0,8	17,4±0,5***	30,7±9,2***
Сукцинат-убихинон-редуктаза, мкмоль/(мг белка × мин)	1,27±0,06	0,88±0,04***	0,91±0,06***
Сукцинатдегидрогеназа, нМоль /мг белка	58±2	55±2	59±4
Эндотелин-1, фг/мг белка	1,30±0,08	2,58±0,27***	1,25±0,09***

Примечание: сравнение различий средних: * – с контролем, # – с состоянием генерализованного пародонтита, один знак – p<0,05, два – p<0,01, три – p<0,001.

нитрозирующего стресса в патогенезе ГП [10, 11]. Снижение под влиянием бензофуурокаина скорости генерации O₂⁻, H₂O₂, содержания нитрозотиолов (на 13%) и положительные сдвиги в сигнале ЭПР на фоне снижения содержания метаболитов NO (NO₂/NO₃) на 14% и отсутствие существенных изменений в уровне МДА, позволяет сделать вывод о наличии у препарата антиоксидантной активности. Повышенный уровень метаболитов NO может иметь и адаптационное значение, являться показателем уменьшения выраженности дисфункции эндотелия, особенно на фоне нормализации полуширины и интенсивности сигнала ЭПР и снижения уровня эндотелина-1 на 50% (таблица).

Таким образом, адаптационный эффект бензофуурокаина и, возможно, мембраностабилизирующее дейст-

вие обусловлены способностью препарата scavengировать реактивный кислород, повышать внутриклеточный пул АТФ и пирувата, оказывать благоприятное действие на систему «церулоплазмин – трансферрин», снижать трансформацию синтезированного NO в пероксинитрит и сохранять физиологические функции этой сигнальной молекулы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галенко-Ярошевский В. П., Агаджанова А. В., Федорович К. О. и др. Протекторное действие реамберина на функциональную активность митохондрий в условиях ишемии кожи // Бюл. экпер. биол. – 2005. – № 140 (10). – С. 436-439.
2. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови // Биомедицинская химия. – 2004, Т. 50. – № 1. – С. 79 – 85.

3. Попкова Л.В., Сычева Н.Л., Фаустов Л.А. и др. Патоморфологическая характеристика лечебного эффекта рексода и реамберина при обострении хронического генерализованного пародонтита // Пародонтология. – 2009. № 1(50). С. 66 – 75.

4. Сукоян Г.В., Чурилова И.В., Лапина Н.В. и др. Эффективность сочетанного применения СОД и реамберина при ишемии кожи // Бюлл. exper. биол. – 2006. – № 12. – С. 663-665.

5. Akalin FA, Baltacioğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis // J. Clin Periodontol. – 2007. – Vol. 34. – P. 558-565.

6. Chapple I.L., Matthews J.B. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction // J. Periodontol. – 2007. – Vol. 43. – P. 160 – 232.

7. Chung H. Y., Lee E. K., Choi Y. J. et al. Molecular Inflammation as an Underlying Mechanism of the Aging Process and Age-related Diseases // Journal of Dental Research. – 2011. – Vol. 90. – P. 830-840.

8. D'Aiuto F., Nibali L., Parkar M. et al. Oxidative Stress, Systemic Inflammation, and Severe Periodontitis // J. dent. research. – 2010. – Vol. 89. P. 1241-1247.

9. Fukada S.Y., Silva T.A., Saconato I.F., Garlet G.P. et al. iNOS-derived nitric oxide modulates infection-stimulated // J. dent. research. – 2008. – Vol. 87 (12). – P. 1155-1158.

10. Kominsky D. J., Campbell E. L., Colgan S. P. Metabolic Shifts in Immunity and Inflammation // J. immunol. – 2010. – Vol. 184. – P. 4062-4068.

11. Sanz M., D'Aiuto F., Deanfield J., Fernandez-Aviles F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease-scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 12 (Suppl. B). P. – B3-B12.

12. Tamaki N., Tomofuji T., Ekuni D. et al. Short-term effects of non-surgical periodontal treatment on plasma level of reactive oxygen metabolites in patients with chronic periodontitis // J. Periodontol. – 2009. – Vol. 80. – P. 901 – 906.

Поступила 16.05.2013

Н. А. ГЕОРГИАДИ, Л. А. СКОРИКОВА, Н. В. ЛАПИНА

СОЧЕТАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИОДНО-ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ И АНТИГИПОКСАНТА ОКСИДЕНА В СХЕМЕ ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Кафедра пропедевтики и профилактики стоматологических заболеваний

Кубанского государственного медицинского университета,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. 8 (861) 262-55-92. E-mail: prst_23@mail.ru

Сочетанное применение диодно-лазерной терапии и антигипоксанта оксидена в схеме традиционного лечения больных с хроническим генерализованным пародонтитом весьма эффективно. Это подтверждается результатами клинического, бактериологического и функционального исследования, а также увеличением сроков периода ремиссии заболевания до двух лет у 92,1% обследуемых.

Ключевые слова: пародонтальный карман, микрофлора пародонтального кармана, лечение пародонтита, диодно-лазерное облучение, антигипоксанта оксиден.

N. A. GEORGIADY, L. A. SKORIKOVA, N. V. LAPINA

COMBINED APPLICATION OF DIODE LASER IRRADIATION AND OXYDEN ANTIHYPOXANT IN CONVENTIONAL TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS

Department of propaedeutics and prophylaxis of stomatological diseases

Kuban state medical university,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4, tel. 8 (861) 262-55-92. E-mail: prst_23@mail.ru

The combined application of diode laser irradiation and oxyden antihypoxant is quite efficient in conventional treatment of chronic generalized periodontitis. This is verified by results of clinical, bacteriological and functional tests, and by lengthening of remission periods up to 2 years in 92,1% of examined patients.

Key words: gingival pocket, gingival pocket microflora, treatment of generalized periodontitis, diode laser irradiation, oxyden antihypoxant.

Заболевания пародонта занимают одно из ведущих мест среди актуальных проблем современной стоматологии. По данным ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения), высокий уровень заболеваний пародонта отмечен во всех возрастных группах населения. Исследования показали, что лишь у 12% людей пародонт здоровый,

у 53% отмечены начальные воспалительные, у 23% – начальные деструктивные изменения, а у 12% имеются поражения средней и тяжелой степени [5, 14]. Высокая частота заболеваний пародонта у людей трудоспособного возраста связана с тем, что в его развитии играют роль экзогенные и эндогенные факторы [3, 4, 8, 10, 11].