

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 14, №4

2015



МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.988.5-001.18-097-084-085.37:615.37:615.771.7

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ИММУНОКОРРЕГИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ТРЕКРЕЗАНА ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ В МОДЕЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА© Шабанов П.Д.^{1,3}, Мокренко Е.В.^{1,2}¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 190044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6²Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, ул. Карла Маркса, 10³Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

Резюме: В модели воспалительно-дегенеративного поражения тканей пародонта введением 2% водного раствора формальдегида (0,3 мл) в мягкие ткани пародонта крысам оценивали оксидативный и иммунный статус. Показатели перекисного окисления липидов (содержание малонового диальдегида – МДА и диеновых конъюгатов) через 3 дня от начала воспаления были в 3,6-5,8 раз выше в сыворотке крови и тканях пародонта. Воспаление сопровождалось угнетением лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А (Кон-А) на 39% и с фитогемагглютинином (ФГА) на 37%. Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов снижалась на 13%, что характерно для подострого течения воспалительного процесса. На фоне воспаления у крыс достоверно увеличивалось значение фагоцитарного числа на 26% и показателя завершенности фагоцитоза – на 22%, при снижении на 31% числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе. Наряду с этим, показатели спонтанного НСТ-теста повышались на 63%, а стимулированного – на 35%. Трекрезан, вводимый внутривнутрибрюшинно в течение 3 дней, снижал содержание МДА в крови на 61%, диеновых конъюгатов – на 68%, увеличивал содержание восстановленного глутатиона в 2,9 раз и активность СОД на 79%. При этом наблюдали повышение лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 67% и с ФГА – на 73%. Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивалась на 24%. Фагоцитарное число, равное среднему числу микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом, и показатель завершенности фагоцитоза снижались на 26% и 14% соответственно. Введение трекрезана внутрь оказывало сходное, но менее выраженное действие. Предварительное введение в желудок лидокаина с целью блокады желудочных афферентов, существенно не меняло эффекты трекрезана. Следовательно, трекрезан оказывает как противовоспалительное, так и иммуностимулирующее действие, при этом эффект от введения препарата внутрь несколько ниже, чем при введении внутривнутрибрюшинно, и не зависит от активации афферентов желудка.

Ключевые слова: пародонт, воспаление, оксидативный стресс, иммунный статус, трекрезан, противовоспалительное и иммуностимулирующее действие

ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNE CORRECTING PROPERTIES OF TREKREZAN IN DIFFERENT MODES OF ADMINISTRATION IN A MODEL OF INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGES OF SOFT PARODONT TISSUESShabanov P.D.^{1,3}, Mokrenko E.V.^{1,2}¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6²Irkutsk State Medical University, Russia, 664003, Irkutsk, Karl Marx St., 10³St. Petersburg State University, Russia, 199034, Saint-Petersburg, University embankment, 7-9

Summary: An oxidative and immune status was assessed in rat models of inflammatory and degenerative damages of soft parodont tissues resulted in injection 2% formaldehyde water solution (0.3 ml) into the smooth parodont tissues. Lipid peroxidation indexes (malonic dialdehyde and dienic conjugates level) were 3.6-5.8-fold higher in the blood serum and parodont tissue in 3 days following onset of inflammation. The inflammation was accompanied by inhibition of lymphokin-producing function of lymphocytes in reaction to inhibition of leucocytes migration with concanavalin A (Con A) by 39% and with phytohaemagglutinin (PGA) by 37%. The activity of oxygen-independent microbicide system of phagocytes was decreased by 13%, which was typical for subacute course of inflammatory processes. The

The number of phagocytes increased by 26%. Phagocytosis index also increased by 22%. The number of phagocytes participating in phagocytosis decreased by 31%. The spontaneous NBT-test index increased by 63%, and stimulating one by 35%. Trekrezan administered for 3 days decreased malonic dialdehyde level by 61%, dienic conjugates level by 68%, in 2.9-fold increased the concentration of recovered glutathione and superoxide dismutase activity by 79%. Simultaneously, the elevation of lymphokin-producing function of lymphocytes in reaction of inhibition of leucocytes migration with Con A by 67% and with PGA by 73% was registered. Phagocyte activity of neutrophils was increased by 24%. Phagocyte number equal to middle number of microorganisms phaged by one active neutrophil and phagocytosis index were decreased by 26% and 14% respectively. Trekrezan administered orally revealed the same but less significant action. Preliminary administration of lidocain intragastrally for blockade of gastric afferents did not affect the trekrezan action. Therefore, trekrezan possesses both anti-inflammatory and immune stimulating action. Oral administration of trekrezan induced more weak effect than in intropertoneal administration and did not depend on activation of gastric afferents.

Key words: parodont, inflammation, oxidative stress, immune status, trekrezan, anti-inflammatory and immune stimulating action

Введение

В настоящее время фармакология располагает достаточно большим арсеналом иммуномодулирующих средств, применяемых при различных видах патологии, включая воспалительный процесс. Новый отечественный препарат трекрезан – триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксисукусной кислоты – представляет собой высокоэффективное фармакологическое средство с адаптогенным и иммуностимулирующим действием. Трекрезан относится к малотоксичным соединениям (IV класс токсичности) с ЛД₅₀>2,5 г/кг у мышей и >6,5 г/кг у крыс. Он оказывает стресспротекторное действие в моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, ускоряет репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора, обладает антиоксидантной активностью [13, 14]. Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что фармакодинамические эффекты трекрезана сводятся, в основном, к следующим видам активности: 1) адаптогенная, 2) иммуностимулирующая, 3) энергостабилизирующая (антиастеническая), 4) противовоспалительная, 5) антиоксидантная, 6) антитоксическая [13]. Учитывая, что большинство экспериментов с трекрезаном выполнено при его введении внутрибрюшинно, а по инструкции препарат вводится внутрь, а также то, что трекрезан представляет собой триэтаноламмониевую соль 2-метилфеноксисукусной кислоты (в молекуле значимы ионные и водородные связи), возникает вопрос, действует ли сама молекула трекрезана или ее компоненты, поскольку в водных средах трекрезан должен диссоциировать. С другой стороны, иммуномодуляторы применяются во всех областях медицины, включая стоматологию, хотя в последней весьма осторожно, что связано с недостаточностью экспериментальных данных, подтверждающих эффективность иммуномодуляторов в стоматологической практике. В этом случае особенно важна оценка как местных изменений тканей пародонта, так и системных отклонений в функциях организма, на которые, как правило, обращают меньшее внимание [5].

Целью исследования была оценка противовоспалительного и иммуностимулирующего действия трекрезана, вводимого различными путями в организм (внутрь и внутрибрюшинно), в экспериментальной модели воспалительно-дегенеративных нарушений тканей пародонта у грызунов (крыс).

Методика

Опыты выполнены на 79 крысах самцах Вистар массой 220-250 г. С целью воспроизведения воспалительно-дегенеративных повреждений мягких тканей пародонта крысам, наркотизированным эфиром, в наружную часть десны на уровне нижних коренных зубов вводили по 0,15 мл с каждой стороны 2% водного раствор формальдегида (всего объем вводимого раствора составил 0,3 мл). Инъекции производили однократно. Контрольные животные получали инъекции 0,9% раствора натрия хлорида (физиологического раствора) в тех же объемах. Уже через сутки на месте введения формалина развивались стойкие обширные воспалительно-дегенеративные изменения мягких тканей пародонта, которые сохранялись до 2 нед. Помимо измененных тканей пародонта воспаление развивалось и на внутренней части щек, поскольку у крысы щеки небольшие, тонкие, в норме их внутренняя поверхность гладкая, в ней находятся протоки

слонных желез. Внешне облик крысы менялся. Из-за отека мягких тканей щек обычная вытянутая форма морды животного изменялась, щеки раздувались, и животное становилось похожим на хомяка. Такой вид животных сохранялся обычно 3-4 дня, постепенно отек мягких тканей уменьшался. В отдельных случаях (приблизительно у 10% животных) наблюдали абсцедирование процесса, тогда отечность мягких тканей сохранялась более длительно [5, 15].

Для лечения воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта использовали субстанцию трекрезана (ОАО «Усолье-Сибирский ХФЗ», Иркутская область), вводимую в дозе 50 мг/кг в течение 3 дней подряд внутрибрюшинно (в/б) или внутрь (внутрижелудочно с помощью зонда). В отдельной серии исследований использовали предварительное введение лидокаина 1% раствора 0,3 мл внутрижелудочно за 10 мин до введения трекрезана внутрь. Формировали следующие группы: 1) контроль 1 (интактные); 2) воспаление + физиологический раствор (контроль 2); 3) воспаление + трекрезан в/б; 4) воспаление + трекрезан внутрь; 5) воспаление + лидокаин + трекрезан внутрь.

После окончания всех опытов (конец 3-х сут., на пике воспалительной реакции) животных умерщвляли декапитацией, в крови определяли содержание молочной и пировиноградной кислот [16], малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (перекисное окисление липидов) [10, 12], а также оценивали активность антиоксидантных систем (содержание восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы – СОД) [10]. Кроме того, в крови исследовали показатели иммунного статуса. Для изучения клеточного звена иммунитета использовали реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с митогенами [2, 9]. В качестве последних применяли фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (Кон-А). Состояние механизмов неспецифической защиты организма оценивали по показателям фагоцитоза [7, 8], лизосомально-катионного теста (ЛКТ) [9], теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) [3, 4].

Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс. Математическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием стандартного пакета программ STATISTICA for Windows по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ($p < 0,05$). В тексте и таблицах результаты экспериментов представлены в виде $M \pm m$, где: M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичная ошибка среднего арифметического, n – число животных в группах.

Результаты исследования

Наблюдение за крысами с воспалительно-дегенеративным поражением мягких тканей пародонта показало, что в первые сутки после введения формальдегида у них несколько снижается двигательная активность, они меньше потребляют пищи. Уже на 2-е сутки уровень потребления пищи восстанавливается и по поведению эти животные практически не отличаются от контрольных. В месте введения раствора формальдегида у животных развивается стойкое повреждение мягких тканей. Визуально и морфологически оно может быть описано как воспалительно-дегенеративное поражение наружной части десен и мягких тканей пародонта. В крови животных с воспалением на 3-и сутки в 5,8 раз увеличивалось содержание МДА, в 3,6 раз уровень диеновых конъюгатов, на 71% снижалось содержание восстановленного глутатиона и на 75% активность СОД. У животных с воспалением наблюдали также признаки лактацидоза, что проявлялось в увеличении в крови уровня лактата в 3,3 раза на фоне снижения на 73% содержания пирувата (табл. 1).

Таблица 1. Содержание продуктов перекисного окисления липидов, активность антиоксидантных систем и концентрацию лактата и пирувата в крови крыс на 3-и сутки воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта ($M \pm m$)

Группы	МДА, нмоль/мл	Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл	Восстанов- ленный глутатион, мкмоль/мл	СОД, А/мл	Лактат, мкмоль/мл	Пируват, мкмоль/мл
Интактные (контроль 1)	2,82±0,24	8,83±0,50	2,52±0,28	1,65±0,35	2,68±0,15	0,44±0,03
Воспаление	16,39±0,80*	31,40±2,18*	0,74±0,05*	0,42±0,05*	8,86±0,43*	0,12±0,01*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными

Моделируемое воспалительно-дегенеративное поражение мягких тканей пародонта у крыс сопровождалось угнетением лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в РТМЛ с кон-А на 39% и с ФГА на 37%. Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов снижалась на 13%, что характерно для подострого и хронического течения воспалительного процесса. На фоне воспаления у крыс достоверно увеличивалось значение фагоцитарного числа на 26% и показателя завершенности фагоцитоза – на 22%, при снижении на 31% числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе. Наряду с этим, показатели спонтанного НСТ-теста повышались на 63%, а стимулированного – на 35% (табл. 2).

Таблица 2. Изменение иммунологических показателей у крыс на 3-и сутки воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных	
	Интактные (контроль 1)	Воспаление
РТМЛ с КонА, %	84,00±2,00	51,21±6,65*
РТМЛ с ФГА, %	54,60±3,40	34,50±9,98*
ФП, %	95,00±0,82	65,49±4,09*
ФЧ	12,57±0,34	15,78±1,16*
ПЗФ, %	22,50±1,40	27,39±2,95*
ЛКТ, усл.ед.	1,49±0,02	1,29±0,03*
НСТ спонтанный, усл.ед.	0,24±0,02	0,39±0,04*
НСТ стимулированный, усл.ед.	0,54±0,03	0,73±0,04*

Примечание: РТМЛ – реакция торможения миграции лимфоцитов; Кон-А – конканавалин А; ФГА – фитогемагглютинин; ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; ЛКТ – лизосомально-катионный тест; НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия; * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем

Таким образом, моделируемое воспалительно-дегенеративное поражение мягких тканей пародонта у крыс сопровождается выраженными метаболическими нарушениями, заключающимися в лактацидозе и активации процессов ПОЛ на фоне угнетения активности антиоксидантных систем в крови животных. Наряду с этим, воспаление протекает на фоне измененного фагоцитоза, дисфункция которого выражается в угнетении поглотительной и бактерицидной способностей нейтрофилов крови. Степень снижения показателей фагоцитоза находится в прямой корреляции со степенью тяжести воспалительной реакции. У крыс наблюдали признаки развития вторичного иммунодефицита, заключающиеся в повышенной фагоцитарной активности лимфоцитов, угнетении Т-лимфоцитарной функции и активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов.

На фоне внутрибрюшинного введения животным трекрезана содержание МДА в крови снижалось на 61%, диеновых конъюгатов – на 68%, возрастало содержание восстановленного глутатиона в 2,9 раз и увеличивалась активность СОД на 79% (табл. 3).

Таблица 3. Влияние трекрезана при различных путях введения на показатели перекисного окисления липидов, активность антиоксидантных систем и концентрацию лактата и пирувата в крови на 3-и сутки воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта ($M \pm m$)

Группы	МДА, нмоль/мл	Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл	Восстановленный глутатион, мкмоль/мл	СОД, А/мл	Лактат, мкмоль/мл	Пируват, мкмоль/мл
Воспаление (контроль 2)	16,39±0,80*	31,40±2,18*	0,74±0,05*	0,42±0,05*	8,86±0,43	0,12±0,01
Воспаление + трекрезан в/б	6,34±0,60	10,04±0,78	2,15±0,11	0,75±0,03	4,40±0,60	0,31±0,03
Воспаление + трекрезан внутрь	10,65±0,74	18,79±0,80	1,23±0,16	0,65±0,04	6,05±0,31	0,25±0,02
Воспаление + лидокаин + трекрезан внутрь	9,01±0,89	15,41±0,84	1,43±0,08	0,74±0,09	5,73±0,48	0,27±0,02

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем

При введении трекрезана внутрь содержание МДА в крови животных снижалось на 35%, диенов – на 40%, увеличивалось содержание глутатиона на 66% и активность СОД на 55%. Применение трекрезана внутрь через 10 мин после внутрижелудочного введения лидокаина с целью блокады афферентов сопровождалось снижением уровня МДА в крови на 45%, диенов – на 51%, увеличением содержания глутатиона на 93% и активности СОД на 76%. На уровень лактата и пирувата более выраженное действие оказывало введение трекрезана внутривнутрибрюшинно: содержание лактата в крови снижалось в 2,6 раза, пирувата в 2 раза. Введение трекрезана внутрь и на фоне действия лидокаина в равной степени снижало уровень лактата (на 32% и 35%) и пирувата (в 2 и 2,3 раза).

На фоне действия трекрезана, вводимого крысам с воспалительно-дегенеративным поражением мягких тканей пародонта разными путями, наблюдается тенденция к восстановлению иммунологических показателей (табл. 4). Так, внутривнутрибрюшинное введение трекрезана крысам с воспалительно-дегенеративным поражением мягких тканей пародонта приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 67% и с ФГА – на 73%. Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивалась на 24%. Фагоцитарное число, равное среднему числу микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом, и показатель завершенности фагоцитоза снижались на 26% и 14% соответственно.

При введении крысам трекрезана внутрь функциональная активность лимфоцитов повышалась в реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 35%, с ФГА – на 328%. Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивалась на 16%, фагоцитарное число снижалось на 43% и показатель завершенности фагоцитоза на 32%.

Применение трекрезана на фоне предварительного введения лидокаина сопровождалось увеличением реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 18%, с ФГА на 24%. Величина фагоцитарной активности возрастала на 15%, значение фагоцитарного числа снижалось на 43% и показателя завершенности фагоцитоза на 44%.

Разные пути введения трекрезана приводили к изменению активности кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующих степень активации гексозомонофосфатного шунта и связанное с этим образование свободных радикалов.

Таблица 4. Изменение иммунологических показателей у крыс с воспалительно-дегенеративным поражением мягких тканей пародонта ($M \pm m$; $n=8$)

Показатели	Контроль 2 (воспаление)	Введение трекрезана		
		внутрибрюшинно	внутри	на фоне лидокаина
РТМЛ с КонА, %	51,21±13,3	85,63±7,63*	69,28±3,09	60,37±3,98
РТМЛ с ФГА, %	34,50±9,98	59,75±12,30*	45,46±1,64	42,80±2,37
ФП, %	65,49±4,09	81,17±1,81*	75,91±3,92	75,56±3,40
ФЧ	15,78±1,16	11,62±0,51*	8,95±0,29*	8,94±1,03*
ПЗФ, %	27,39±2,95	23,46±0,96	18,53±0,93*	15,28±0,68*
ЛКТ, усл.ед.	1,29±0,03	1,59±0,02*	1,43±0,02*	1,38±0,03*
НСТ спонтанный, усл.ед.	0,39±0,04	0,16±0,02*	0,28±0,04*	0,27±0,04*
НСТ стимулированный, усл.ед.	0,73±0,04	0,47±0,07*	0,45±0,03*	0,47±0,02*

Примечание: РТМЛ – реакция торможения миграции лимфоцитов; Кон-А – конканавалин А; ФГА – фитогемагглютинин; ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; ЛКТ – лизосомально-катионный тест; НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия; * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем

В группе животных, получавших трекрезан внутривнутрибрюшинно, показатели спонтанного НСТ-теста снижались по сравнению с контролем на 59%, а стимулированного НСТ-теста – на 26% ($p < 0,05$). У животных, получавших трекрезан внутри, значения спонтанного НСТ-теста снижались на 28%, а стимулированного – на 38%. Животные, получавшие трекрезан внутри на фоне действия лидокаина, демонстрировали увеличение значения в спонтанном НСТ тесте на 31%, в стимулированном – на 36% по сравнению с контролем. При этом активность кислородзависимых микробицидных систем фагоцитов (ЛКТ тест) увеличивалась при внутривнутрибрюшинном введении трекрезана на 15%, при применении внутри – на 26% и на фоне лидокаина – на 7%.

Обсуждение результатов

Полученные результаты показывают, что при моделировании воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта на первый план выходят не столько местные изменения, которые мы описывали ранее [5, 6, 17], сколько системные сдвиги в оксидативном и иммунном статусе. Система перекисного окисления липидов при воспалении довольно реактивна, и на 3-и сутки воспаления мы регистрировали в крови увеличение содержания МДА и диеновых конъюгатов в 3-6 раз. Параллельно меняется иммунный статус крыс. В частности, угнетается лимфокинпродуцирующая функция лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А (на 39%) и с фитогемагглютинином (на 37%). Функция фагоцитоза также меняется: активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов снижается, увеличивается значение фагоцитарного числа (на 26 %) и показателя завершенности фагоцитоза (на 22%) при снижении числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (на 31%). Показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста повышаются, соответственно, на 63% и 35%. Все это указывает на динамические изменения в организме, которые могут рассматриваться как соответствующий фон для оценки противовоспалительного и иммунокорректирующего действия иммуномодуляторов. В качестве такого средства мы выбрали отечественный препарат трекрезан, представляющий собой триэтаноламмониевую соль 2-метилфеноксиуксусной кислоты. Препарат создан в Иркутском институте органической химии СО РАН в 1990-х гг. и проходил изучение в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ. Первоначально он был позиционирован как синтетический адаптоген и изучался именно с этих позиций [15], но позднее у трекрезана была выявлены иммуностимулирующие, энергостабилизирующие (антиастенические), противовоспалительные, антиоксидантные и антитоксические свойства [13], что заставило пересмотреть возможные направления его практического применения. В большей степени нас заинтересовала его иммуностимулирующая и интерфероногенная активность, позволяющая использовать препарат для профилактики и лечения ОРВИ и других видов бронхолегочных заболеваний [14].

Что касается выбранного нами направления исследований, важным аспектом их было оценить, в какой степени действие трекрезана зависит от способа его применения. В данной работе было подтверждено, что трекрезан в оптимальных дозах (50 мг/кг) оказывает свое положительное противовоспалительное и иммуностимулирующее действие независимо от способа применения – внутрь или внутривнутрибрюшинно, хотя при внутривнутрибрюшинном введении эффекты трекрезана были выражены несколько сильнее, чем при приеме внутрь (сопоставительные данные не достоверны). Этим было доказано, что фармакодинамика трекрезана существенно не отличается при его введении в организм разными способами. Второй аспект был связан с возможным действием трекрезана на желудочные афференты, активация которых приводит к неспецифическим адаптогенным эффектам, например, при введении медиаторных субстанций внутрижелудочно [11]. Этот вопрос также был разрешен: предварительная инактивация желудочных афферентов введением внутрь местного анестетика лидокаина не блокировала действие трекрезана, также вводимого внутрь после анестетика. Из этого можно заключить, что эффекты трекрезана развиваются только после его всасывания в кровь, то есть тип действия трекрезана описывается как традиционный и ожидаемый и не включает активации рефлексогенных зон желудка. При этом по выраженности противовоспалительный и иммуностимулирующий эффект трекрезана следует оценить как выраженный, а его механизм действия как метаболический, связанный с прямым влиянием на процессы энергообразования, оксидации/антиоксидации и иммунитета.

Выводы

1. Воспалительно-дегенеративное поражение тканей пародонта у крыс сопровождается изменением оксидативного статуса животных в форме резкого увеличения содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов и угнетения систем антиоксидантной защиты (восстановленный глутатион, активность СОД) в крови.
2. При моделировании данной формы воспаления угнетается лимфокинпродуцирующая функция лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А (на 39%) и с фитогемагглютинином (на 37%). Функция фагоцитоза также меняется: активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов снижается, увеличивается значение фагоцитарного числа (на 26%) и показателя завершенности фагоцитоза (на 22%) при снижении числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (на 31%). Показатели спонтанного и стимулированного НСТ-теста повышаются.
3. Трекрезан при подостром введении (3 дня) оказывает противовоспалительное действие, оцениваемое по снижению в крови содержания малонового диальдегида и диеновых

конъюгатов и восстановления систем антиоксидантной защиты (восстановленный глутатион, активность СОД) в крови. При этом наблюдается повышение лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов и восстановление фагоцитарной активности нейтрофилов.

4. Эффекты трекрезана мало зависят от способа введения препарата: при внутрибрюшинном введении они несколько более выражены, чем при введении внутрь, однако действие трекрезана не связано с вовлечением желудочных афферентов.

Литература

1. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов в плазме крови человека // Лабораторное дело. – 1983. – №10. – С. 30-33.
2. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие / Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 2002. – 651 с.
3. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки и нейтрофиле и макрофаге. 2-е изд. – Новосибирск: Наука, 1989. – 344 с.
4. Маянский А.Н., Галиуллин А.Н. Реактивность нейтрофила. – Казань: Изд-во Казанского университета, 1984. – 158 с.
5. Мокренко Е.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Модель воспалительно-дегенеративных повреждений тканей пародонта для оценки действия фармакологических средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, Спецвыпуск. – С.106-107.
6. Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Лечение зубными пастами воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта у крыс // Педиатрия. – 2015. – Т.6, №2. – С.81-85.
7. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований (методы оценки Т- и В-систем иммунитета). – Л., 1980. – 44 с.
8. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-морского Флота / Под ред. Е.В. Гембицкого. – М., 1987. – 62 с.
9. Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии. – М.: Изд-во РУДН, 2003. – 287 с.
10. Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д., Диде Г.П. Практикум по свободнорадикальному окислению. – СПб.: Из-во СПбГУ, 2006. – С. 3-10.
11. Сердюк С.Е., Гмиро В.Е. Мезатон потенцирует антидепрессивное и устраняет седативное действие amitriptilina // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т.100, №1. – С.18-26.
12. Стальная И.Д. Метод определения диеновых конъюгатов ненасыщенных высших кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
13. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С.12-27.
14. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения воспалительных заболеваний // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С.61-65.
15. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Состояние оксидативного статуса крови и тканей при воспалительно-дегенеративных поражениях мягких тканей пародонта у крыс после применения зубных паст и их отдельных компонентов // Медицинский академический журнал. – 2015. – Т.15, №2. – С.55-61.
16. Marbach E.P., Weil M.H. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate // Clinical Chemistry Journal. – 1967. – V.13. – P. 314-325.
17. Shabanov P.D., Mokrenko E.V. Immune modulators of natural and synthetical origin in treatment of bronchial, prostatic and gingival inflammation // Obzory po Kliniceskoj Farmacologii i Lekarstvennoj Terapii. – 2014. – V.11, Suppl. – С. 59.

Информация об авторах

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО России, профессор кафедры фундаментальных основ медицины и передовых медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Мокренко Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, соискатель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО России, Иркутский государственный медицинский университет. E-mail: pdshabanov@mail.ru