

10. *Lefer A.M.* Leukotrienes as mediators of ischemia and shock // *Biochem. and Pharmacol* — 1986. — 35, № 1. — P. 123—127.
11. *Lefer A.M.* Eicosanoids as mediators of ischemia and shock // *Fed. Proc.* — 1985. — 44, № 2. — P. 275—280.
12. *Moybenko A.A., Marchenko G.I., Popovich L.F. et al.* Mechanism of the protective action of phosphocreatine (PCr) in immune injury // *Cardioprotection with phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery* / Eds by Tranconi and Saks. — Pana, Italy: Universita di Pavia, 1989. — P. 121—135.
13. *Piomell D., Feinmark S.J., Cannon P.J.* Leukotriene biosynthesis by canine and human coronary arteries // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* — 1987. — 241, № 3. — P. 763—770.
14. *Popovich L.F., Marchenko G.I., Kazmin S.G. et al.* The protective effect of phosphocreatine on immune cardiac damage / Eds by Saks, Bobkov and Strumia. — Torino, Italy: Edizioni minerva Medica, 1987. — P. 155—168.
15. *Popovich L.F., Sagach V.F., Moybenko A.A.* Comparative study of morfological changes in the myocardium after different types of allergic reaction in coronary vessels // *Exp. Pathol.* — 1988. — 33, № 2. — P. 109—117.
16. *Robinson L.A., Braimbridge M.W., Hearse D.J.* Creatine phosphate an additive myocardial protective and antiarrhythmic agent in cardioplegia // *J. Thorac. and Cardiovasc. Surgery.* — 1984. — 87. — P. 190—200.
17. *Rosenstrauch L.V., Saks V.A.* The antiarrhythmic action of phosphocreatine in acute myocardial ischemia // *Biochemical Medicine.* — 1985. — 34, № 1. — P. 120—128.
18. *Samuelsson B.* Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammations // *Science.* — 1983. — 220, № 4623. — P. 568—575.
19. *Sharov V.G., Afonskaya N.J., Ruda M.Y. et al.* Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine (neoton): pharmacokinetics of phosphocreatine, reduction of infarct size, stabilization of sarcolemma of ischemic cardiomyocytes and antithrombotic action // *Biochem. Med. and Metab. Biol.* — 1986. — 35, № 1. — P. 101—114.

Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 07.05.93

УДК 615.014.425+591.431.4+612.766.2

Э.Г.Коваленко

Влияние мексидола на пародонт крыс при гипокинезии

За умов 30-дільної гіпокінезії зміни кальцій-фосфорного балансу, стану глікопротеїнів і активності кислої та лужної фосфатаз в кістковій тканині нижньої щелепи у щурів відбуваються стадійно, що визначає характер дії мексидолу — антиоксиданта з класу 3-оксипіридинів. Найбільш відчутний протекторний ефект на тканини пародонту препарат справляв на 15-у добу обмеження рухливості тварин. Отримані результати свідчать про фазність дії мексидолу при гіпокінезії і залежності його ефекту від початкового стану організму, а також відображають роль антиоксидантного статусу організму в мінералізації кісткової тканини пародонту.

Введение

Гипокинезия (ГК) вызывает нарушение минерального состава костей скелета [5] и усиление процессов перекисного окисления липидов в различных тканях [8, 10, 14]. Имеются ограниченные сведения о нарушении остеоген-

© Э.Г.КОВАЛЕНКО, 1994

неза зубо-челюстного аппарата при ГК [1, 16], однако не вскрыты механизмы их возникновения. С целью коррекции патогенных последствий ГК используют различные препараты, в том числе антиоксиданты [17]. Влияние последних на состояние тканей пародонта при ГК не исследовано. Ранее нами установлено профилактическое действие нового психотропного препарата мексидола (обладающего антиоксидантными свойствами и широким спектром мембранотропных эффектов [19, 20, 26]) на соматические повреждения и нарушения функции физиологической антиоксидантной системы при ГК [8]. Цель данной работы — изучить механизмы нарушения метаболизма в тканях пародонта и протекторный эффект мексидола в костной и мягких тканях пародонта крыс за период развития гипокинезии.

Методика

Эксперименты выполнены на 100 белых крысах-самцах линии Вистар массой 250—300 г. Хроническую ГК моделировали в клетках-пеналах размером 7×6×19 см, выдерживая в них животных по 12—14 ч за сутки. Мексидол (производное 3-оксипиридина) перед началом воспроизведения ГК вводили крысам по 100 мг/кг внутривентально каждые сутки на протяжении 30 сут. Забор материала производили на 7-е, 15-е и 30-е сутки. Животных забивали под гексеналовым наркозом (50 мг/кг). О состоянии костной ткани нижней челюсти судили по содержанию в ней кальция (Са) и фосфора (Р), сиаловых кислот (СК) [15], а также по активности щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ и КФ соответственно), определяемых по количеству освобожденного фосфата после инкубации фермента с β -глицерофосфатом натрия в течение 1 ч при 37 °C (рН 8,4 для ЩФ и 4,5 для КФ). В мягких тканях пародонта определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) [2], в сыворотке крови — общий кальций стандартным набором «Ляхема» (Чехия). Статистическую обработку результатов выполняли с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Изучение показателей минерального обмена в костной ткани нижней челюсти у крыс при ГК позволило выявить стадийность их изменений. На 7-е сутки ограничения подвижности содержание Са и Р существенно не изменилось по сравнению с таким показателем у интактных животных, однако достоверно возросло отношение содержания Са к содержанию Р (табл. 1), что отражает нарушение формирования костной ткани. В этот же период наблюдения ГК вызывала увеличение активности ЩФ и КФ в челюстной кости. Сохранение содержания Са и Р в ней происходило вследствие активации ЩФ, играющей ответственную роль в остеогенезе. Обращает на себя внимание опережающий темп роста активности фермента, обеспечивающего минерализацию костной ткани, по сравнению с КФ, активирующей процессы резорбции (табл. 2). Как известно, первичным в минерализации костной ткани является синтез органической матрицы. Косвенным подтверждением его нарушения при ГК служит повышение содержания СК, которые представляют собой структурные компоненты неколлагеновых белков, существенно влияющих на опорную функцию костной ткани. Наряду с повреждающим действием ГК на структуру челюстной кости у подопытных животных наблюдалось повышение активности антиоксидантного фермента СОД в мягких тканях пародонта в 2,5 раза по сравнению с таковой у ин-

Таблица 1. Некоторые показатели состояния минерального обмена в крови и нижнечелюстной костной ткани пародонта у крыс при гипокинезии (ГК) и предварительном внутривенном введении мексидола

Исследуемая группа животных	Концентрация кальция				Концентрация фосфора в 100 г золы костной ткани, %		Соотношение концентраций кальция и фосфора (Ca/P)	
	в крови, ммоль/л		в 100 г золы костной ткани, %					
	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n
Интактные животные	0,79±0,18	5	45,6±2,3	8	23,9±0,4	8	1,64±0,02	7
Животные, подвергавшиеся воздействию ГК (контроль) в течение:								
7 сут	1,04±0,21	5	49,3±2,3	6	25,1±0,7	6	1,99±0,03*	6
15 сут	1,62±0,04*	4	44,9±1,3	8	26,1±0,6*	8	1,60±0,01	6
30 сут	1,81±0,15*	12	26,8±3,5*	7	34,3±2,4*	11	0,76±0,01*	6
Животные, подвергавшиеся воздействию ГК и предварительно мексидолом (опыт) в течение:								
7 сут	0,76±0,11	5	48,7±2,1	7	25,0±0,5	8	2,08±0,03**	6
15 сут	1,19±0,03**	5	41,8±1,1	5	24,5±0,5	5	1,74±0,02**	5
30 сут	1,95±0,15	11	33,5±1,6	6	56,2±5,2**	10	0,62±0,06**	6

* Статистическая достоверность изменений по сравнению с интактными животными (здесь и в табл. 2); ** то же по сравнению с соответствующей контрольной группой животных.

тактных животных (см. табл. 2), что отражает усиление генерации свободных радикалов кислорода в этот период ГК. Полученные результаты свидетельствуют о напряжении адаптационных механизмов в тканях пародонта после 7-суточной ГК.

На 15-е сутки эксперимента на фоне гиперкальциемии сохранялось постоянство фосфорно-кальциевого баланса костной ткани пародонта (см. табл. 1), что свидетельствует о мобилизации защитных механизмов. Вероятно, наиболее ответственную роль в поддержании постоянства минерального состава челюстной кости играет дальнейшее повышение функции остеобластов, о чем свидетельствует выраженная активация ЩФ, превышающая соответствующую активность у интактных животных в 22,5 раза. При этом кратность роста активности КФ по отношению к контролю составила лишь 2,2 раза (см. табл. 2). Отсутствие параллелизма в мере повышения активности ЩФ и активности КФ с превалированием активности первой в этот период наблюдения, вероятно, может быть объяснено «утечкой» КФ из лизосомального аппарата остеокластов во внеклеточную среду. Высокая активность фосфатаз в челюстной кости у животных при ГК сопровождалась дальнейшим увеличением содержания СК, которое было выше такового у интактных крыс в 4 раза (см. табл. 2), что свидетельствовало о деполимеризации гликопротеинов костной ткани. В мягких тканях пародонта у животных при ГК активность СОД оставалась также повышенной (в 1,8 раза по сравнению с активностью этого фермента у интактных животных; см. табл. 2).

Таблица 2. Некоторые показатели состояния остеогенеза и антиоксидантной системы в нижнечелюстной костной ткани и мягких тканях пародонта у крыс при гипокинезии (ГК) и влияние на них мексидола

Исследуемая группа животных	Концентрация сиаловых кислот в костной ткани, мкг/мг		Активность фосфатаз костной ткани, БЕ*				Активность супероксиддисмутазы мягкой ткани, усл. ед.	
	M±m	n	щелочной фосфатазы		кислой фосфатазы		M±m	n
			M±m	n	M±m	n		
Интактные животные	2,0±0,2	6	0,118±0,04	6	0,088±0,05	5	0,22±0,02	7
Животные, подвергавшиеся воздействию ГК (контроль) в течение:								
7 сут	5,0±0,3*	6	0,890±0,02*	5	0,320±0,05*	5	0,56±0,02*	6
15 сут	24,0±0,8*	4	2,660±0,19*	4	0,190±0,04*	6	0,40±0,04*	7
30 сут	3,5±0,3	12	0,104±0,01	11	0,137±0,01	7	0,31±0,01*	7
Животные, подвергавшиеся воздействию ГК и предварительно мексидолом (опыт) в течение:								
7 сут	2,3±0,2**	6	0,250±0,04**	5	0,270±0,05	5	0,33±0,02**	7
15 сут	1,8±0,2**	6	0,350±0,05**	5	0,090±0,01**	4	0,26±0,02**	10
30 сут	2,7±0,2	13	0,133±0,02	8	0,090±0,02	10	0,33±0,03	8

* Боданского единица.

На 30-е сутки изучения влияния ГК наблюдались существенные изменения в минеральном составе нижней челюсти у подопытных крыс. Так, содержание Са снизилось в 1,2 раза, а содержание Р превысило в 1,8 раза значения этого показателя у интактных животных, что обусловило снижение значений Са/Р в среднем в 2 раза. Развитие декальцинации кости хорошо согласуется с максимально выраженной гиперкальциемией в этот период наблюдения (см. табл. 1). По-видимому, оно обусловлено повышением синтеза паратиринина, мобилизующего Са из костной ткани [3, 7]. Активность ЩФ и КФ, а также содержание СК в пародонте у подопытных животных существенно не отличались от этих показателей у интактных животных. Однако активность СОД в его мягких тканях снижалась на 44,6 % и 22,5 % в этот период наблюдения по сравнению с активностью на 7-е и 15-е сутки. Снижение активности СОД, по-видимому, является следствием ее повышенной утилизации в антиокислительных процессах: известно, что под влиянием избытка свободных радикалов кислорода происходит инактивация СОД [25].

Сопоставление значений показателей кальций-фосфорного обмена и активности фосфатаз в костной ткани нижней челюсти в разные периоды развития ГК позволяет заключить, что ферментные системы остеогенеза оказываются неспособными компенсировать нарастающую деминерализацию к 30-м суткам ограничения подвижности животных. Их биохимическую основу составляет угнетение белкового обмена в тканях зубо-челюстной системы [18]. Прогрессивное снижение активности СОД к этому сроку наблюдения (в 1,8 раза по сравнению с ее активностью на 7-е сутки), по-види-

мому, свидетельствует об активации свободнорадикального окисления в пародонте, вызывающего в нем повреждение мембран и нарушение метаболизма [21].

С целью коррекции изменений в тканях пародонта применяли мексидол, который, как установлено нами ранее [8], нормализует перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы в крови и печени при 30-суточной ГК. Введение животным препарата в течение 7-суточного ограничения подвижности предупреждало нарастание активности ЩФ и содержания СК в костной ткани пародонта и задерживало увеличение активности СОД в его мягких тканях (см. табл. 2). Однако в условиях 7-суточного ограничения подвижности мексидол не оказал существенного влияния на минеральный состав кости (см. табл. 1).

Профилактическое введение мексидола крысам на протяжении 15 сут в условиях ГК вызывало отчетливое протекторное действие, что проявлялось торможением развития гиперкальциемии (см. табл. 1). При этом наблюдалась нормализация активности КФ и ЩФ, содержания СК в челюстной кости, а также активности СОД в мягких тканях пародонта (см. табл. 2). Последнее подтверждает роль функционального состояния антиоксидантной системы в механизме остеогенеза и согласуется с данными Каликина [12], показавшего зависимость минерализации костей скелета от интенсивности свободнорадикального окисления в организме. Полученные данные свидетельствуют о том, что защитный эффект мексидола на пародонт обусловлен наряду с собственно антиоксидантными свойствами [19, 20], присущим ему стабилизирующим влиянием на гликопротеины и кальциевый гомеостаз. Механизм протекторного действия мексидола на фосфатазы в обмен Са и Р в костной ткани, по-видимому, связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением в клетках циклических нуклеотидов [19]. Известно также, что ГК вызывает развитие гипоксии в тканях [23], которая является одним из важнейших факторов, активирующих перекисное окисление липидов [11]. В связи с этим в механизме защитного действия мексидола на ткани пародонта, по-видимому, существенное значение имеют присущие ему противогипоксические свойства [22]. Учитывая, что ГК крыс в клетках-пеналах вызывает резко выраженную длительную стрессорную реакцию [24], играющую важную роль в повреждении тканей пародонта [21], протекторный эффект мексидола, вероятно, можно объяснить также психотропной активностью препарата [6, 26].

Введение мексидола крысам в течение 30 сут усиливало патологические сдвиги кальций-фосфорного баланса, о чем свидетельствует достоверное уменьшение отношения Са/Р (см. табл. 1). Существенного влияния на активность ферментов и содержание СК в тканях пародонта препарат не оказал (см. табл. 2). Такая направленность действия мексидола в условиях 30-суточной ГК, по-видимому, обусловлена высокой дозой (30 мг/кг) препарата, потому что мексидол в такой дозе тормозит процессы перекисидации в крови и пародонте и оказывает антиульцерогенное действие [9]. Можно предположить, что введение мексидола в дозе 100 мг/кг в течение 30 сут приводит к инверсии антиоксидантного эффекта в прооксидантный. Известно, что длительное введение производных 3-оксипиридина (60 сут в дозе 25—50 мг/кг) вызывает изменение спектра психотропной активности и снижение анксиолитических свойств [6]. Авторы предполагают, что это обусловлено изменением физико-химических свойств и структурно-функционального состояния биомембран, определяющих динамику мембраномодулирующего действия производных 3-оксипиридина.

Оценивая действие мексидола на пародонт при ГК, можно сделать вывод о его выраженных стресспротективных свойствах. Наряду с этим четко показано, что длительное применение мексидола в дозе 100 мг/кг может быть неэффективными и даже усугублять патологический процесс в тканях пародонта. Эти результаты согласуются с данными, представленными Бурлаковой и соавт. [4] и подтверждают установленную ими закономерность о том, что продолжительное введение синтетических антиоксидантов при воздействии различных стрессорных факторов приводит к ингибированию синтеза эндогенных антиоксидантов и снижению антиокислительной активности липидов. Последнее способствует более резкому проявлению патологических изменений в желудочно-кишечном тракте и укорочению второй фазы стресса — реакции адаптации.

Анализ результатов исследований позволяет заключить, что в условиях 30-суточной ГК изменение минерального компонента, состояния гликопротеинов и активности фосфатаз в челюстной кости имеют стадийный характер, определяющий действие мексидола. Наиболее выраженный эффект на ткани пародонта препарат оказал на 15-е сутки ограничения подвижности животных. Полученные результаты свидетельствуют о фазности действия мексидола при ГК и зависимости эффекта от исходного состояния организма.

E.G.Kovalenko

MEXIDOL EFFECT ON PARODONTIUM OF RATS DURING HYPOKINESIA

During 30-days-long hypokinesia changes in calcium-phosphoric metabolism, glycoprotein state, acid and alkaline phosphatase activity in bone tissue of the low jaw of rats proceed in some stages, that determines the nature of mioxidol (3-oxypyridine derivative) effects. The remedy demonstrated the most expressed protective effect on parodontal tissues on the 15th day of animals' mobility limitation. The data obtained show that mioxidol effecting hypokinesia develop in some atages and depend on the initial state of the organism. They also reflect indirectly the significance of the antioxidant status of the organism in mineralization of the parodontal bone tissue.

Medical Stomatological Institute,
Ministry of Public Health of Ukraine, Poltava

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амелькина Г.В. Динамика изменений в тканях зубочелюстной системы при длительной гиподинамии и методы профилактики: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 1987. — 13 с.
2. Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на аутоокисление адреналина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1976. — № 1. — С. 33—35.
3. Бурковская Т.Е., Ворожцова С.В., Гундорина С.Ф. и др. Элементарный состав костной ткани мышей в норме и при гипокинезии // Космич. биология и авиац. медицина. — 1989. — № 2. — С. 51—56.
4. Бурлакова Е.Б., Алексенко А.В., Молочкина Е.М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. — М.: Наука. — 1975. — 211 с.
5. Воложин А.И., Ступаков Г.П. Состояние минерального компонента костной ткани крыс при гипокинезии и в восстановительном периоде // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1979. — № 2. — С. 30—33.
6. Гарибова Т.Л., Воронина Т.А., Калинина Т.С. и др. Особенности действия антиоксиданта 2-этил-6-метил-3-оксипиридина при однократном и длительном применении // Биоантиоксидант: Тез. докл. III Всесоюз. конф. (Москва, 27—29 июня 1989 г.). — М., 1989. — Т. 2. — С. 151—152.
7. Григорьев А.И., Ларина И.М. Принципы организации обмена кальция // Успехи физиол. наук. — 1991. — № 23, № 3. — С. 24—41.
8. Девяткина Т.А. Антиоксидантная система при стрессе и изыскание новых антистрессорных средств: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1990. — 34 с.

9. Девяткина Т.А., Бречко В.В., Тарасенко Л.М. и др. Влияние антиоксиданта из класса 3-оксипиридина на процессы перекисного окисления липидов при гипокинезии. — М., 1989. — 161 с. Рукопись деп. в ВИНТИ 13 ноября 1989, № 5863-B89.
10. Деленян Н.В., Маркин А.А. Состояние системы ПОЛ в тканях крыс после 7-суточного полета на биоспутнике <Космос-1667> // Космич. биология и авиац. медицина. — 1989. — 23, № 4. — С. 34—37.
11. Дудник Л.Б., Биленко М.В., Алесенко А.В. и др. Роль перекисного окисления в повреждении липидов мембран при ишемии печени // Вопр. мед. химии. — 1981. — 27, № 3. — С. 380—382.
12. Каликин К.Г. Особенности роста и формообразования костей скелета при дефиците и избытке в организме антиоксидантов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Симферополь, 1989. — 19 с.
13. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. — М.: Медицина. — 1980. — 319 с.
14. Кухта В.К., Морозкина Т.С., Лисицына Л.П. и др. Ферментативная система инициации и защиты от ПОЛ в печени и крови крыс при гипокинезии (Вопр. мед. химии. — 1988. — № 1. — С. 19—22.
15. Леонтьев В.К., Петрович Ю.А. Биохимические методы исследования в клинической и экспериментальной стоматологии. — Омск: Б.И., 1976. — 97 с.
16. Оганов В.С., Рахманов А.С., Моруков Б.В. и др. Исследование состояния костной ткани неинвазивными методами в условиях длительной гипокинезии // Космич. биология и авиац. медицина. — 1988. — 22, № 1. — С. 30—33.
17. Панасюк Е.Н., Скаун Л.Н. Активация ПОЛ в печени при гипокинезии и предупреждение его антиоксидантами // Там же. — 1985. — 19, № 1. — С. 48—52.
18. Прохончуков А.А., Коваленко Е.И., Колесник А.Г. и др. Влияние гиподинамии на минеральный и белковый обмен в обездвиженных тканях зубо-челюстной системы: экспериментальное радиоизотопное исследование // Стоматология. — 1970. — 49, № 4. — С. 1—6.
19. Смирнов Л.Д., Малыхина Л.С. Влияние антиоксидантов из класса 3-оксипиридинов на активность фосфодиэстеразы циклического 3-5-АМФ // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1983. — 96, № 9. — С. 40—42.
20. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М. Мембраностропные и фармакологические свойства потенциального геропротектора мексидола // Гериатрические средства: экспериментальный поиск и клиническое использование: Тез. и реф. докл. Всесоюз. Симп. — Киев, 1990. — С. 160.
21. Тарасенко Л.М. Патогенез повреждения пародонта при стрессе: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 1985. — 32 с.
22. Тилекеева У.М., Воронина Т.А., Кузьмин В.И. и др. Характеристика противогипоксических свойств антиоксидантов из класса 3-оксипиридина // Фармакология и токсикология. — 1987. — № 1. — С. 74—77.
23. Федоров И.В. Обмен веществ при гиподинамии. — М.: Наука. — 1982. — 254 с.
24. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. — М.: Медицина, 1990. — 320 с.
25. Fuchs H.J.R., Border C.Z. Affinity inactivation of bovine Cn, Zn-superoxide dismutase by hydroperoxide anion HO₂ // Biochem. and Biophys. Res. Commun. — 1983. — 116, № 3. — P. 1107—1113.
26. Voronina T.A., Seredenin S.B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of a 3-hydroxypyridine derivative // Ann. Super Sanita. — 1988. — 24, № 3. — P. 461—466.

Мед. стомат. ин-т
М-ва здравоохранения Украины, Полтава

Материал поступил
в редакцию 26.03.93