



Р.О. Кальчук

СТРЕССПРОТЕКТОРЫ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ

*Харьковский национальный медицинский университет,
кафедра фармакологии и медицинской рецептуры
Украина, 61022, г. Харьков, проспект Ленина, 4. E-mail: med.roman@mail.ru*

Цель: оценка терапевтического потенциала стресспротекторов в коррекции экспериментального пародонтита, сочетающегося с эмоциональным стрессом.

Материалы и методы: 30 трехмесячных беспородных белых крыс-самцов весом $190,2 \pm 2,23$ г распределены по 6 особей в сериях: интактного контроля, моделирования стресса с воспалением, применения на фоне воспроизведенной модели пирacetамa, тиотриазолина, тиоцетамa. Воспаление создавали втиранием в челюстно-альвеолярную складку 4 % раствора едкого натрия, стресс — иммобилизацией крыс в клетках-пеналах.

Результаты: стрессогенный характер воспаления слизистой полости рта в работе усилен хронической иммобилизацией как менее повреждающей по сравнению с острой. Введение тиоцетамa обеспечивает сохранение на уровне интактного контроля весового коэффициента селезенки, уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках, окислительного равновесия, стабилизирует суммарно-пороговый показатель и эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле», предупреждает повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Однонаправленные, но менее выраженные эффекты свойственны отдельным компонентам тиоцетамa.

Заключение: Тиоцетам (250 мг/кг) обладает антистрессовым действием в условиях экспериментального моделирования воспаления слизистой оболочки полости рта и иммобилизации. Оно может быть следствием потенцирования стресспротекторных свойств его компонентов: пирacetамa (200 мг/кг) и тиотриазолина (50 мг/кг). Применение комбинированного препарата тиоцетамa в терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне эмоционально-стрессового напряжения патогенетически обоснованно и более эффективно по сравнению с его компонентами в изученных дозах.

Ключевые слова: пародонтит, стресс, лечение, стресспротекторы, эксперимент

R.O. Kalchuk

STRESS-PROTECTORS IN MEDICAMENTOUS AID IN EXPERIMENTAL PARODONTITIS

*Kharkiv National Medical University
4 Lenina str., Kharkiv, 61022, Ukraine. E-mail: med.roman@mail.ru*

Purpose: evaluation of stress-protectors therapeutic potential in correction of experimental parodontitis combined with emotional stress.

Materials and methods: 30 three-months outbred white male rats weighted $190,2 \pm 2,23$ g were randomized in 6 per serium: intact control, combined stress and inflammation, use of piracetam, thyotriazolin, thyocetam after modeling. Inflammation was created by sodium hydroxide 4 % solution, stress — by immobilization of rats in cage-penals.

Results: Stated earlier stressogenous character of inflammation was amplified by immobilization was found in chronic experiment as less alterative compating with acute. Use of thyocetam supports spleen mass coefficient, adrenal ascorbic acid, oxidation balance at control levels, stabilizes summarized-threshold parameter and behaviour reactions in “open field”, prevents blood pressure and pulse rate rise. Same-directed but less expressed effects were genuine for separate thyocetam components.

Summary: Thyocetam (250 mg/kg) has antistress action in experimental modeling of oral mucosa inflammation and immobilization stress. Stress-protective capabilities of its components may be a result of potentiation: piracetam (200 mg/kg) and thyotriazolin (50 mg/kg). Use of combined preparation thyocetam in treatment of oral mucosa inflammatory diseases on the background of stress is pathogenically approved and effective comparing with its components in these doses.

Key words: parodontitis, stress, treatment, stress-protectors, experiment.



Введение

Одной из наиболее насущных в практике терапевтической стоматологии является проблема эффективности лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР), пародонтита [1]. В настоящее время не вызывает сомнений наличие этиопатогенетической связи стоматологической патологии, в частности, стоматита или кариеса с системными адаптационными процессами [2, 3]. Мы экспериментально показали, что воспаление СОПР разного происхождения вызывает в организме крыс стрессоподобные нарушения разной интенсивности [4]. Это обстоятельство является патофизиологическим обоснованием включения средств антистрессового действия в комплексную терапию стоматологической патологии. Тем не менее, данный подход до сих пор широкого внедрения в клинической практике не получил.

Цель исследования - оценка терапевтического потенциала стресспротекторов в коррекции экспериментального пародонтита, сочетающегося с эмоциональным стрессом.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 30 беспородных белых крысах-самцах со средней массой тела $190,2 \pm 2,23$ г в возрасте трех месяцев. Рандомизация животных произведена в хроническом опыте по 6 особей в серии: интактного контроля, моделирования иммобилизационного стресса в сочетании с воспалением, применения на фоне указанной патологии пиретама, тиотриазолина, тиюцетама.

Моделирование воспаления СОПР производили втиранием в челюстно-альвеолярную складку 4 % раствора едкого натрия на протяжении 5 минут под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг внутривенно) за сутки до завершения хронического опыта. Оценку воспалительной реакции проводили визуально (в баллах), а также с помощью измерения общей и местной температуры и по уровню лейкоцитов в крови. Иммобилизационную модель стресса создавали вынужденным обездвиживанием крыс в клетках-пеналах из оргстекла в течение 15 суток по 5 часов ежедневно. Оценку стрессогенной реакции проводили по величине весовых коэффициентов (ВК) тимуса, надпочечников и селезенки (в процентах к весу тела), содержанию аскорбиновой кислоты в надпочечниках спектрофотометрическим методом, кортизола в крови иммуноферментным методом, эозинофилов в крови путем подсчета под микроскопом, состоянию слизистой оболочки желудка (СОЖ) визуально с максимальной 3-балльной оценкой, показателям перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) — по уровню диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КЛ) в крови спектрофотометрическим методом, состоянию ЦНС — по суммационно-пороговому показателю (СПП), эмоционально-поведенческим реакциям (ЭПР) в тесте «открытое поле», состоянию сердечно-сосудистой системы — по артериальному давлению (АД) методом электропъезографии, частоте сердечных сокра-

щений (ЧСС), по данным электрокардиограммы [5, 6, 7].

Пиретам, тиотриазолин и комбинированный препарат тиюцетам (пиретам и тиотриазолин в соотношении 4:1) производства Галичфарм (Украина) применялись внутривенно с помощью зонда 1 раз в сутки в течение трех последних дней хронического эксперимента в дозах, апробированных в специальной литературе [5, 8, 9]: тиюцетам — 250 мг/кг, пиретам — 200 мг/кг, тиотриазолин — 50 мг/кг.

Все манипуляции с животными производились в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), согласованными с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985), Хельсинской декларации (1964), устава Украинской ассоциации по биоэтике, норм GLP (1992) [10]. Эвтаназию животных проводили путем дислокации шейных позвонков под тиопенталовым наркозом.

Статистический анализ данных проведен параметрическими методами: центральная закономерность и вариабельность признака представлена в виде средней величины и ее ошибки ($M \pm m$), достоверность различия оценивали с помощью критерия t Стьюдента с поправкой Бонферони при $p < 0,05$ [11].

Результаты и обсуждение

Установлен стрессогенный характер воспаления СОПР, усиленный 15-дневной иммобилизацией животных. На этом фоне у крыс возникают типичные признаки эмоционально-стрессового напряжения. Со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы наблюдается снижение ВК тимуса и селезенки, гипертрофия надпочечников, снижение в надпочечниках уровня аскорбиновой кислоты, повышение в крови концентрации кортизола, эозинопения, появление трофических нарушений в СОЖ (табл. 1).

Имеет место нарушение окислительного равновесия за счет накопления продуктов ПОЛ (ДК, МДА) и снижения активности антиоксидантных ферментов (СОД и КЛ). Среди соматических показателей типичным стрессовым нарушениям соответствуют величина суммационно-порогового показателя (СПП), уменьшенная в сравнении с интактным контролем, и повышение групповой активности крыс, что отражает преобладание возбуждения в ЦНС.

Ослабляются двигательная активность и поведенческие реакции крыс в «открытом поле». Состояние сердечно-сосудистой системы нарушается в виде повышения АД и ЧСС.

Введение тиюцетама обеспечивает сохранение на уровне интактного контроля ($p > 0,05$) ВК селезенки, содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках, окислительного равновесия за счет снижения МДА и повышения активности СОД, оказывает протективный эффект на ЦНС, стабилизируя СПП и эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле», сохраняет АД и ЧСС на уровне интактного контроля.



Таблица 1

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

Показатели	Серии животных				
	Интактный контроль	Воспаление + стресс	Тиоцетам	Пирацетам	Тиотриазолин
			на фоне патологии		
Масса тела, г	198,3±4,60	143,3±2,79*	170,8±3,96* **	143,3±5,73* ***	155,0±4,83*
ВК тимуса, %	0,143±0,010	0,099±0,010*	0,142±0,009**	0,121±0,010	0,113±0,010
ВК правого надпочечника, %	0,021±0,001	0,041±0,001*	0,026±0,001* **	0,030±0,001* ***	0,038±0,001* ***
ВК левого надпочечника, %	0,021±0,001	0,040±0,001*	0,024±0,001**	0,028±0,001* ***	0,036±0,001* ***
ВК селезенки, %	0,548±0,011	0,245±0,012*	0,534±0,012**	0,373±0,012* ***	0,412±0,012* ***
Аскорбиновая кислота в надпочечниках, мг%	411,3±6,78	291,3±10,68*	395,3±10,68**	348,3±10,68* **	367,3±10,68* **
Кортизол в крови, нмоль/л	42,3±1,27	91,9±1,27*	45,2±1,27**	49,8±1,27**	77,5±1,27* ***
Эозинофилы, ×106/л	216,0±5,38	54,2±1,92*	158,2±1,92* **	111,2±1,92* ***	130,2±1,92* ***
Изменения СОЖ, баллы	0	2,2±0,31*	0,8±0,17* **	1,3±0,21*	1,2±0,31*
ДК, ммоль/л	12,9±0,25	39,2±0,93*	14,5±0,75**	23,9±1,50* ***	19,2±1,61** ***
МДА, мкмоль/л	7,28±0,21	9,17±0,30*	7,87±0,09**	8,89±0,15* ***	8,41±0,17* ***
СОД, у.о.	4,80±0,10	2,93±0,16*	4,85±0,14**	3,93±0,24* ***	4,60±0,14**
КЛ, у.о.	3,48±0,13	1,67±0,15*	4,24±0,17*	3,09±0,15** ***	4,10±0,20* **
СПП, имп.	4,7±0,33	2,2±0,31*	5,00±0,56**	4,50±0,22** ***	3,50±0,22* **
Число пересеченных квадратов	40,3±1,71	15,5±1,48*	41,7±2,12**	29,5±1,98* ***	27,2±1,11* ***
Число обследованных отверстий	1,7±0,49	0,5±0,34	1,17±0,60	1,00±0,45	1,00±0,26
Число вставаний	3,3±0,33	1,2±0,40*	3,00±0,52**	2,67±0,61	2,17±0,54
Число уринаций	2,0±0,26	1,2±0,31	2,00±0,26	1,33±0,21	1,83±0,40
Число дефекаций	3,2±0,31	1,2±0,65*	2,17±0,48*	1,67±0,49*	1,83±0,48*
Число умываний	1,7±0,33	3,7±0,61*	1,83±0,48**	2,17±0,70	3,00±0,37*
АД, мм рт. ст.	95,8±3,27	110,8±2,39	100,8±2,39	105,0±3,16	110,8±1,54
ЧСС, уд./мин.	245,0±16,48	305,0±27,90	256,7±18,92	273,3±21,08	283,3±9,55

Примечание: Отличия статистически достоверны по сравнению с: * — интактным контролем; ** — воспалением на фоне иммобилизации; *** — введением тиоцетама

Однонаправленные, но менее выраженные изменения были характерны для отдельных компонентов тиоцетама. Возможно, сравнительно более активное антистрессовое действие тиоцетама проявляется на основе потенцирования эффектов препаратов, входящих в его состав. Там, где их действие проявляется слабее (ВК зубной железы и надпочечников, уровни кортизола, эозинофилов крови и

состояние СОЖ, количество ДК и активность каталазы), антистрессовый эффект тиоцетама не достигает уровня интактного контроля ($p < 0,05$), хотя и проявляет тенденцию к его восстановлению. Известная фармакодинамика слагаемых тиоцетама [8, 9] позволяет отнести его влияние на функциональное состояние ЦНС и сердечно-сосудистой системы за счет ноотропных свойств и сосуди-



стных эффектов пирацетама, а сохранение окислительного равновесия — за счет антиоксидантного действия тиотриазолина, о чем свидетельствует выраженная степень восстановления соответствующих показателей этими препаратами.

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

Выводы

Тиоцетам (250 мг/кг) обладает антистрессовым действием в условиях экспериментального моделирования

воспаления слизистой оболочки полости рта и длительной иммобилизации.

Антистрессовая активность тиоцетама проявляется на основе потенцирования стресспротекторных свойств его компонентов: пирацетама (200 мг/кг) и тиотриазолина (50 мг/кг).

Применение комбинированного препарата тиоцетама в комплексной терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта на фоне эмоционально-стрессового напряжения является патогенетически обоснованным и более эффективным по сравнению с пирацетамом или тиотриазолином в изученных дозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dahl K. Does oral health matter in people's daily life? Oral health-related quality of life in adults 35-47 years of age in Norway / K. Dahl, Nj. Wang, K. Ohrn // Int. J. Dent. Hyg. — 2012. — Vol. 1. — P. 15-21.
2. Даурова Ф. Ю. Стресс как фактор риска развития заболеваний пародонта у иностранных студентов / Ф. Ю. Даурова // Российский стоматологический журнал. — 2011. — № 4. — С. 37-40.
3. Kim J. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship / J. Kim, S. Amar // Odontology. — 2006. — № 94 (1). — P. 10-21.
4. Кальчук Р. О. Эмоционально-стрессовая выраженность воспаления слизистой оболочки полости рта разного генеза / Р. О. Кальчук // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2012. — № 4. — С. 130-133.
5. Киричек Л. Т. Стресспротекторы в эксперименте и в клинике / Л. Т. Киричек. — Х. : ИПП «Контраст», 2008. — 304 с.
6. Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 800 с.
7. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы и уровня перекисного окисления липидов / Н. Г. Щербань, Т. В. Горбач, Р. Н. Гусева [и др.]. — Харьков : ХГМУ, 2004. — 36 с.
8. Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.]. — Запорожье, 2007. — 309 с.
9. Важничая Е. М. Ноотропы и система крови в условиях стресса / Е. М. Важничая, Т. А. Девяткина. — Полтава : Полимет, 2002. — 160 с.
10. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Т. А. Сайретдінова. — Київ, 2002. — 155 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц : пер. с англ. — М. : Практика, 1998. — 459 с.

ПОСТУПИЛА 16.06.2013