

© Мокренко Е.В., Шабанов П.Д., 2015  
УДК 616.314-07 + 615.37

## ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Е.В. Мокренко<sup>1,2</sup>, П.Д. Шабанов<sup>1</sup>

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург (1)  
Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск (2)

В модели воспалительно-дегенеративного поражения тканей пародонта введением 2%-ного 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 лимфокин-продуцирующей 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 внутрибрюшинно 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 внутрибрюшинно, и не зависит от активации афферентов желудка.

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

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-метилфеноксиуксусной кислоты – представляет собой высокоэффективное фармакологическое средство с адаптогенным и иммуностимулирующим действием. Трекрезан относится к малотоксичным

соединениям (IV класс токсичности) с  $LD_{50} > 2,5$  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 [16, 17]. 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 [16]. Учитывая, что большинство экспериментов с трекрезаном выполнено при его введении внутривенно, а по инструкции препарат вводится внутрь, а также то, что трекрезан представляет собой триэтаноламмониевую соль 2-метилфеноксиуксусной 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 [7, 8].

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

## Материалы и методы

**Животные и модель.** 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%-ного водного раствора формальдегида (всего объем вводимого раствора составил 0,3 мл). Инъекции производили однократно. Контрольные животные получали инъекции 0,9%-ного 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 недель. 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 слюнных 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 [8, 18].

**Дизайн исследования.** Для лечения воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта использовали субстанцию трекрезана (ОАО «Усолъе-Сибирский ХФЗ», Иркутская область), вводимую в дозе 50 мг/кг в течение 3 дней подряд внутривенно (в/в) 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 + физиологи-

ческий раствор (контроль 2); 3) воспаление + трекрезан в/бр; 4) воспаление + трекрезан внутрь; 5) воспаление + лидокаин + трекрезан внутрь.

После окончания всех опытов животных умерщвляли декапитацией, в крови биохимически определяли содержание малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (перекисное окисление липидов) [6, 13, 15], а также оценивали активность антиоксидантных систем (содержание восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы – СОД) [1, 13]. Содержание молочной и пирувиноградной кислот определяли в крови энзиматическим методом [19] в модификации [2].

Кроме того, в крови исследовали показатели иммунного статуса. Для изучения клеточного звена иммунитета использовали реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с митогенами [12]. В качестве последних применяли фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (Кон-А). Состояние механизмов неспецифической защиты организма оценивали по показателям фагоцитоза [10], лизосомально-катионного теста (ЛКТ) [12], теста восстановления нитросиногтетразолия (НСТ-тест) [3-5, 11].

**Статистическая обработка результатов.** Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс. Математическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием стандартного пакета про-

грамм STATISTICA for Windows по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по t-критерию Стьюдента при уровне значимости 95% ( $p < 0,05$ ). В тексте, таблицах результаты экспериментов представлены в виде  $M \pm m$ , где:  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – среднеквадратичная ошибка среднего арифметического,  $n$  – число животных в группах.

#### Результаты и их обсуждение

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 супероксиддисмутазы (табл. 1).

Таблица 1

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

Группы	МДА, нмоль/мл	ДК, мкмоль/мл	Восстановленный 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

У животных, перенесших воспаление, наблюдали признаки лактацидоза, что проявлялось в увеличении в крови

уровня лактата в 3,3 раза на фоне снижения на 73% содержания пирувата.

Моделируемое воспалительно-дегенеративное поражение мягких тканей пародонта у крыс сопровождалось угнетением лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с конканавалином А на 39% и с фитогемагглютинином на 37% (табл. 2).

Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов снижалась на 13%, что характерно для подо-

строго 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%.

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 бактерицидных 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).

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 внутривенного 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 внутрибрюшинно: 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.

Внутрибрюшинное 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 (табл. 4).

Таблица 3

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

Группы	МДА, нмоль/мл	ДК, 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/бр	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

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	внутрь	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

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.

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 внутрь, значения спонтанного НСТ-теста снижались на 28%, а стимулированного – на 38%. Животные, получавшие трекрезан внутрь на фоне действия лидокаина, демонстрировали увеличение значения в спонтанном НСТ тесте на 31%, в стимулированном – на 36% по сравнению с контролем. При этом активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов (ЛКТ тест) увеличивалась при внутривнутрибрюшинном введении трекрезана на 15%, при применении внутрь – на 26% и на фоне лидокаина – на 7%.

Полученные результаты показывают, что при моделировании воспалительно-дегенеративного поражения мягких тканей пародонта на первый план выходят не столько местные изменения, которые мы описывали ранее [7, 9, 20], сколько системные сдвиги в оксидативном и иммунном статусе. Система перекисного

окисления липидов при данном виде воспаления весьма 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 лимфокин-продуцирующая 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 соответствующая база для оценки противовоспалительного и иммуностимулирующего 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 [18], но позднее у трекрезана была выявлены иммуностимулирующие, энергостабилизирующие (антиастенические), противовоспалительные, антиоксидантные и антитоксические свойства [16], что заставило пересмотреть возможные направления его практического применения. В большей степени нас заинтересовала его иммуностимулирующая и интерферогенная активность, позволяющая использовать препарат для профилактики и лечения ОРВИ и других видов бронхолегочных заболеваний [17].

Касательно выбранного нами направления исследований важным аспек-

том 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 внутрибрюшинно, хотя при внутрибрюшинном 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 [14]. 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 лимфокинпро-

дуцирующая 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. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов в плазме крови человека / Е.Е. Дубинина, Л.А. Сальникова, Л.Ф. Ефимова // Лаб. дело. – 1983. – № 10. – С. 30-33.
2. Зарубина И.В. Модификация способа определения молочной кислоты в крови / И.В. Зарубина, В.Ф. Лысак, Г.А. Кузьмина // Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике. – Л.: ВМедА, 1984. – Вып. 15. – С. 87.
3. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 2002. – 651 с.
4. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск: Наука, 1989. – 344 с.

5. Маянский А.Н. Реактивность нейтрофила / А.Н. Маянский, А.Н. Галиуллин. – Казань: Изд-во КГУ, 1984. – 158 с.
6. Миронова О.П. Способ определения конъюгатов гидроперекисей липидов и индексов окисленности липидов из одной пробы / О.П. Миронова, И.В. Зарубина // Усовершенствование методов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике // Сб. изобретений и рац. предложений. – СПб.: ВМедА, 1998. – Вып. 29. – С. 25.
7. Мокренко Е.В. Модель воспалительно-дегенеративных повреждений тканей пародонта для оценки действия фармакологических средств / Е.В. Мокренко, И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов // Обзоры по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2013. – Т. 11, Спецвып. – С. 106-107.
8. Мокренко Е.В. Модель воспалительно-дегенеративных повреждений тканей пародонта для оценки действия фармакологических средств / Е.В. Мокренко, П.Д. Шабанов // Обзор. психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева. – 2014. – Прил. – С. 118-119.
9. Мокренко Е.В. Лечение зубными пастами воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта у крыс / Е.В. Мокренко, П.Д. Шабанов // Педиатр. – 2015. – Т. 6, №2. – С. 81-85.
10. Морозов В.Г. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований (методы оценки Т- и В-систем иммунитета) / В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон. – Л., 1980. – 44 с.
11. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-морского Флота / под ред. Е.В. Гембицкого. – М., 1987. – 62 с.
12. Потемкина Е.Е. Пособие по лабораторной клинической иммунологии / Е.Е. Потемкина, Р.З. Позднякова, Л.М. Манукян. – М.: Изд-во РУДН, 2003. – 287 с.
13. Практикум по свободнорадикальному окислению / Ф.Е. Путилина [и др.] – СПб.: Из-во СПбГУ, 2006. – С. 3-10.
14. Сердюк С.Е. Мезатон потенцирует антидепрессивное и устраняет седативное действие amitriptilina / С.Е. Сердюк, В.Е. Гмиро // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, №1. – С. 18-26.
15. Стальная И.Д. Метод определения диеновых конъюгатов ненасыщенных высших кислот / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
16. Шабанов П.Д. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена / П.Д. Шабанов, И.В. Зарубина, Е.В. Мокренко // Обз. по клин. фармакологии и лек. терапии. – 2014. – Т. 12, №2. – С. 12-27.
17. Шабанов П.Д. Новый иммуномодулятор и адаптоген трекрезан как средство профилактики и лечения воспалительных заболеваний / П.Д. Шабанов, Е.В. Мокренко // Вестник Смоленской гос. мед. академии. – 2014. – Т. 13, №2. – С. 61-65.
18. Шабанов П.Д. Состояние оксидативного статуса крови и тканей при воспалительно-дегенеративных поражениях мягких тканей пародонта у крыс после применения зубных паст и их отдельных компонентов / П.Д. Шабанов, Е.В. Мокренко // Мед. акад. журн. – 2015. – Т. 15, №2. – С. 55-61.
19. Marbach E.P. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate / E.P. Marbach, M.H. Weil // J. Clin. Chem. – 1967. – Vol. 13. – P. 314-325.
20. Shabanov P.D. Immune modulators of natural and synthetic origin in treatment of bronchial, prostatic and gingival inflammation / P.D. Shabanov, E.V. Mокrenko // Obz. klin. farmacol. i lek. ter. – 2014. – Vol. 11 (Suppl.). – С. 59.



## TREATMENT OF INFLAMMATORY AND DEGENERATIVE DAMAGES OF THE SMOOTH PARODONT TISSUE WITH IMMUNE MODULATING DRUGS

*E.V. Mokrenko, P.D. Shabanov*

The oxidative and immune status was assessed in a rat model of inflammatory and degenerative damages of the smooth parodont tissue due to administration of 2% formaldehyde water solution (0,3 ml) into the smooth parodont tissues. The lipid peroxidation indexes (malonic dialdehyde and dienic conjugates level) were в 3,6-5,8-fold higher in the blood serum and parodont tissue in 3 days after inflammation beginning. The inflammation was accompanied by inhibition of lymphokin-producing function of lymphocytes in reaction of 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%, that was typical for subacute duration of inflammatory process. The phagocyte number was increased by 26% and the phagocytosis index by 22% with decrease of phagocytes participating in phagocytosis by 31%. The spontaneous NBT-test index was 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 lidocaine 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 after intraperitoneal administration and did not depend on activation of gastric afferents.

**Keywords:** *parodont, inflammation, oxidative stress, immune status, trekrezan, anti-inflammatory and immune stimulating action.*

Шабанов П.Д. – д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова  
E-mail: pdshabanov@mail.ru

Мокренко Е.В. – к.м.н., докторант кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск.