

УДК 616.314.18-002.4-021.6:547.821
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-74-82>

Влияние нового производного 3-гидроксипиридина ЛХТ-2-20 на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальном пародонтите

Порядин Г.В.¹, Захватов А.Н.², Яснецов В.В.^{3,4}, Скачилова С.Я.³, Хайдар Д.А.⁵, Тарасова Т.В.², Захаркин И.А.², Паршина А.Ю.², Симакина Е.А.³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

² Национальный исследовательский Мордовский государственный университет (МГУ) им. Н.П. Огарёва Россия, Республика Мордовия, 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68

³ Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ Россия, 142450, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 23

⁴ Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук Россия, 123007, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76а

⁵ Российский университет дружбы народов (РУДН) Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение влияния нового комплексного соединения ЛХТ-2-20 (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-2-(3-бензоилфенил)-пропаноата) на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальном пародонтите.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 195 белых беспородных мышках массой 19–23 г, 137 белых беспородных крысах массой 180–220 г. На модели экспериментального пародонтита изучено влияние нового комплексного соединения ЛХТ-2-20 (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-2-(3-бензоилфенил)-пропаноата) на интенсивность свободнорадикального окисления и местное состояние тканей пародонта при курсовом внутривнутреннем его применении. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного комплекса SPSS Statistics 20.0 с применением дисперсионного анализа (ANOVA) и параметрического критерия Тьюки.

Результаты. Соединение ЛХТ-2-20 снижало повышенные уровни первичных и вторичных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида в плазме и в эритроцитах при спонтанном и железоиндуцированном окислении) уже в ранние сроки эксперимента, приближая исследуемые показатели к референсным значениям к концу курсового лечения. Применение соединения ЛХТ-2-20 способствовало росту активности основных ферментов антиоксидантной системы (каталазы и супероксиддисмутазы), нормализуя данные показатели к концу эксперимента до исходных значений. На фоне коррекции свободнорадикальных процессов применение ЛХТ-2-20 способствовало ограничению местной воспалительной реакции тканей пародонта, что подтверждалось уменьшением отека и гиперемии десневого края, кровоточивости, глубины пародонтальных карманов и степени подвижности зубов.

Заключение. Результаты данного исследования подтверждают противовоспалительный потенциал соединения и множественность его эффектов за счет воздействия на механизмы окислительного стресса. Целесообразность последующего изучения средства обоснована перспективой создания нового лекарственного

✉ Захватов Алексей Николаевич, zachvatan78@mail.ru

препарата и его последующего широкого клинического применения в составе комплексной терапии воспалительных процессов тканей пародонта.

Ключевые слова: производные 3-гидроксипиридина, пародонтит, оксидативный стресс, кровоточивость, патологическая подвижность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом МГУ им. Н.П. Огарёва (протокол № 102 от 31.01.2021).

Для цитирования: Порядин Г.В., Захватов А.Н., Яснецов В.В., Скачилова С.Я., Хайдар Д.А., Тарасова Т.В., Захаркин И.А., Паршина А.Ю., Симакина Е.А. Влияние нового производного 3-гидроксипиридина ЛХТ-2-20 на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальном пародонтите. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):74–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-74-82>.

The effect of a new 3-hydroxypyridine derivative LHT-2-20 on free radical oxidation in experimental periodontitis

Poryadin G.V.¹, Zakhvatov A.N.², Yasnetsov V.V.^{3,4}, Skachilova S.Ya.³, Khaydar D.A.⁵, Tarasova T.V.², Zakharkin I.A.², Parshina A.Yu.², Simakina E.A.³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation

² National Research Ogarev Mordovia State University, Medical Institute
68, Bolshevistskaya Str., Saransk, 430005, Russian Federation

³ All-Union Research Center for Safety of Biologically Active Compounds
23, Kirova Str., Staraya Kupavna, 142450, Russian Federation

⁴ State Scientific Center of the Russian Federation – Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences
76a, Khoroshovskoe Highway, Moscow, 123007, Russian Federation

⁵ Peoples' Friendship University of Russia
6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the effect of a new complex compound LHT-2-20 (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine-2-(3-benzoyl phenyl)-propanoate) on free radical oxidation in experimental periodontitis.

Materials and methods. The experimental study was performed on 195 white mongrel mice weighing 19–23 g and 137 white mongrel rats weighing 180–220 g. The effect of a new complex compound LHT-2-20 (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine-2-(3-benzoyl phenyl)-propanoate) on the intensity of free radical oxidation and the local state of periodontal tissues during a course of intragastric administration was studied on the experimental model of periodontitis. Statistical processing of the results was carried out using the SPSS Statistics 20.0 software package with the analysis of variance (ANOVA) and the parametric Tukey's test.

Results. The LHT-2-20 compound reduced elevated levels of primary and secondary lipoperoxidation products (conjugated dienes, malondialdehyde in plasma and in erythrocytes during spontaneous and iron-induced oxidation) already at the early stages of the experiment, bringing the studied parameters closer to the reference values by the end of the course of treatment. The use of the compound LHT-2-20 contributed to an increase in the activity of the main antioxidant enzymes (catalase and superoxide dismutase), normalizing them to baseline values by the end of the experiment. With the correction of free radical processes, the use of LHT-2-20 limited the local inflammatory

response in periodontal tissues, which was confirmed by a decrease in gingival edema and hyperemia, bleeding, depth of periodontal pockets, and tooth mobility.

Conclusion. The results of this study confirm the anti-inflammatory potential of the compound and the multiplicity of its effects due to the impact on the mechanisms of oxidative stress. The expediency of further study of the drug is justified by the prospect of creating a new drug and its subsequent wide clinical application as part of the complex therapy of periodontal inflammation.

Keywords: 3-hydroxypyridine derivatives, periodontitis, ROS, oxidative stress, bleeding, pathological mobility

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee at National Research Ogarev Mordovia State University (Protocol No. 102 of 31.01.2021).

For citation: Poryadin G.V., Zakhvatov A.N., Yasnetsov V.V., Skachilova S.Ya., Khaydar D.A., Tarasova T.V., Zakharkin I.A., Parshina A.Yu., Simakina E.A. The effect of a new 3-hydroxypyridine derivative LHT-2-20 on free radical oxidation in experimental periodontitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):74–82. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-74-82>.

ВВЕДЕНИЕ

На настоящий момент заболевания пародонта представляют собой важную медико-социальную проблему, что обусловлено широкой распространенностью данной патологии. В мировой структуре стоматологических заболеваний хронический пародонтит занимает 11-е место [1]. Аналогичная динамика прослеживается и в Российской Федерации: при оценке структуры стоматологической заболеваемости среди взрослого населения различных субъектов России определяется наличие высокой распространенности воспалительных заболеваний пародонта, что составляет 89%, при этом наибольший пик заболеваемости – 94,3% – приходится на возраст 40–45 лет [2]. Тем самым хронический пародонтит, несмотря на свою распространенность среди патологий челюстно-лицевой области, характеризуется выраженной тенденцией к увеличению показателей заболеваемости [1].

Большое значение в патогенезе воспалительно-деструктивных процессов пародонта принадлежит активации процессов свободнорадикального окисления и ингибированию антиоксидантной системы (АОС) [3]. В результате развивается дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной системами, приводящий к повышенному образованию активных форм кислорода (АФК). Данные патологические изменения создают предпосылки для формирования «окислительного стресса», характеризующегося повышенным образованием АФК и деструкцией клеточных образований [4]. Возникающие нарушения окислительного гомеостаза и системы капиллярно-

го кровотока, а также повышение сосудистой проницаемости способствуют формированию местных воспалительных изменений пародонта, характеризующихся гиперемией десневого края, геморрагическими проявлениями, патологическим увеличением глубины зубодесневых карманов с последующим возникновением вследствие этого патологической подвижности [5, 6].

Выраженная распространенность хронического пародонтита, непрерывное рецидивирующее течение, повышение количественной доли форм, сопровождающихся осложнениями, обуславливают необходимость разработки новых методов и средств лечения данной патологии [7]. В настоящее время одним из компонентов терапии хронического пародонтита являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), применяемые в различных формах [8]. Несмотря на их выраженный противовоспалительный эффект, данный класс препаратов имеет ограниченное применение вследствие частого формирования осложнений, являющихся проявлением их ulcerогенной активности [9]. Кроме того, НПВС обладают низкой антиоксидантной, мембранопротекторной и антигипоксантаминой активностью, что выражается в их неспособности коррекции нарушенного динамического равновесия между двумя взаимозависимыми системами в сторону увеличения антиоксидантного потенциала [8]. Наличие вышеперечисленных недостатков обуславливает необходимость включения в терапию пародонта препаратов комплексного антиоксидантного и противовоспалительного действия, которые будут способствовать потенцированию лечебных эффектов в

сочетании с нивелированием нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, целью исследования являлось изучение влияния нового комплексного соединения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-2-(3-бензоилфенил)-пропаноата (ЛХТ-2-20) на процессы свободнорадикального окисления при экспериментальном пародонтите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 195 белых беспородных мышах массой 19–23 г, 137 белых беспородных крысах массой 180–220 г, распределенных на пять серий. Все животные были получены из биопитомника «СМК СТЕЗАР» (г. Владимир, Россия) и содержались в лабораторных условиях при стандартной температуре и влажности воздуха. Исследование осуществлено согласно требованиям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, и правилами надлежащей лабораторной практики (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). Экспериментальное исследование прошло экспертизу и было одобрено этическим комитетом (протокол № 102 от 31.01.2021).

Новое комплексное соединение 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-2-(3-бензоилфенил)-пропаноат (лабораторное название ЛХТ-2-20) синтезировано в отделе химии и технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ» (патент РФ на изобретение № 2793537) [10]. В качестве препаратов сравнения были выбраны НПВС кетопрофен (2-(3-бензоилфенил)-пропановая кислота, Велфарм, Россия), обладающий противовоспалительными свойствами, и мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, Фармасофт, Россия), оказывающий антиоксидантное действие.

Воспроизведение модели экспериментального пародонтита осуществляли в соответствии с запатентованной методикой К.Д. Школьной и соавт. [11]. Исследуемым крысам на 1, 3- и 5-е сут вводился преднизолон в дозе 12 мг/кг. На 5-е сут эксперимента под общей анестезией золетилом 100 (Virbac Sante Animale, Франция) 0,03 мл внутримышечно проводилось прошивание межзубного промежутка в области сосочка между первым и вторым моляром верхней челюсти с фиксацией узла и его покрытием жидкотекучим пломбировочным материалом Filtek Flow (3M, США) с вестибулярной стороны.

Серию 1 сформировали интактные крысы ($n = 15$), имеющие здоровый периодонт. В серии 2 (кон-

троль, $n = 30$) воспроизводилась модель пародонтита без лечения. Животным третьей и четвертой серии ($n = 30$ в каждой) вводили кетопрофен и мексидол в дозах, соответствующих 2 и 5% показателя LD_{50} соответственно. Крысы пятой серии ($n = 32$) получали ЛХТ-2-20 в дозе 11,54 мг/кг, соответствующей 2% показателя LD_{50} . Исследуемые соединения после предварительного растворения в 1,5 мл крахмальной слизи вводились внутрижелудочно (в/ж) в объеме 1,5 мл 1 раз/сут 10 сут. Животные выводились из экспериментального исследования методом декапитации на 25-е сут под изофлюрановым наркозом.

Острая токсичность ЛХТ-2-20 была изучена на белых беспородных мышах обоего пола, которые были разделены на группы по пять животных в каждой. Соединение после предварительного растворения в крахмальной слизи вводили в/ж в возрастающих концентрациях в объеме 0,3 мл. Показатель LD_{50} рассчитывался по методу Личфилда – Уилкоксона.

Оценка свободнорадикальных процессов в плазме производилась методом биохемилюминесценции биохимическим анализатором «Флюорат-02-А-БЛФ-Т» (Промэколаб, г. Санкт-Петербург), а также по уровню первичных и вторичных метаболитов перекисного окисления липидов – диеновых конъюгатов (DC), определяемых модифицированным методом Плацера (1976) в плазме крови, малонового диальдегида в плазме и эритроцитах при спонтанном (MDA) и железо-индуцированном окислении (Fe-MDA), определяемых по методу С.Г. Конюховой (1989). Антиоксидантный потенциал исследовался по активности каталазы (CAT) в плазме и эритроцитах, определяемой в соответствии с методикой М.А. Королюк (1988) и супероксиддисмутазы (SOD) в плазме методом Е.Е. Дубининой (1983).

Местные изменения пародонта определяли по состоянию слизистой оболочки ротовой полости; выраженности кровоточивости десен (0–3 балла); степени подвижности зубов (0–2 степень); глубине пародонтальных карманов (мм).

Статистический анализ произведен программным комплексом SPSS Statistics 20.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), абсолютных и относительных значений (n (%)), 95%-го доверительного интервала (ДИ). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповые сравнения проводились с помощью двухстороннего точного критерия Фишера, дисперсионного анализа (ANOVA) с постхоками Тьюки. Проведен корреляционный анализ по методу Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение острой токсичности ЛХТ-2-20

Показатель LD_{50} ЛХТ-2-20 у мышей при в/ж введении составил 1 130 мг/кг. Полученный результат показывает, что соединение в 2,97 раза менее токсично, чем кетопрофен, но в 1,88 раза токсичнее мексидола (табл. 1).

Таблица 1

| Острая токсичность ЛХТ-2-20 у мышей | | |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------|
| Вещество (соединение) | LD_{50} , мг/кг | 95% ДИ |
| Кетопрофен | 380 | 358–402 |
| Мексидол | 2120 | 2010–2230 |
| ЛХТ-2-20 | 1 130 ^{A, B} | 1 040–1 220 |

^A различия статистически достоверны относительно кетопрофена; ^B различия статистически достоверны относительно мексидола ($p = 0,001$, одномерный дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Тьюки).

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТЫ ЛХТ-2-20 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ

ЛХТ-2-20 при в/ж введении подавлял процессы свободнорадикального окисления, что подтверждалось следующими изменениями. Уровень DC в плазме крови определялся ниже на 50% ($p_1 < 0,001$) относительно аналогичных данных серии контроля, тем самым приближаясь к интактным значениям. Кроме того, в сравнении с сериями кетопрофена и мексидола он оказался меньше на 73,3% ($p_2 < 0,001$) и 26,7% ($p_3 = 0,344$) соответственно. Показатели MDA в плазме и в эритроцитах при спонтанном окислении

в серии применения ЛХТ-2-20 составили $6,2 \pm 0,6$ и $9,6 \pm 0,6$ мкмоль/л, что ниже аналогичных значений контрольной серии на 32,6% ($p_1 = 0,46$) и 28,1% ($p_1 = 0,002$) соответственно.

Уровни Fe-MDA в плазме и в эритроцитах определялись меньше на 37,6% ($p_1 < 0,001$) и 29,5% ($p_1 = 0,124$) соответственно относительно контрольных величин. В сравнении с интрагастральным введением кетопрофена и мексидола MDA в плазме в серии применения нового соединения был меньше – на 42,9% ($p_2 < 0,001$) и 8,8% ($p_3 = 0,417$), Fe-MDA в плазме – на 55,6% ($p_2 < 0,001$) и 22,7% ($p_3 < 0,001$), MDA в эритроцитах – на 34% ($p_2 < 0,001$) и 17,5% ($p_3 = 0,328$), Fe-MDA в эритроцитах – на 40,4% ($p_2 < 0,001$) и 16,8% ($p_3 < 0,001$). Более того, при интрагастральном введении ЛХТ-2-20 на 25-е сут наблюдения определялось более эффективное восстановление антиоксидантного потенциала: активность САТ в плазме составила $0,89 \pm 0,06$, что на 23,9% ($p_2 < 0,001$) и 10,3% ($p_3 = 0,035$) выше аналогичного показателя серий применения кетопрофена и мексидола соответственно.

САТ в эритроцитах была выше на 16,8% ($p_2 < 0,001$) и 7,9% ($p_3 = 0,026$), активность SOD в плазме – на 39,7% ($p_2 < 0,001$) и 22,1% ($p_3 < 0,001$) соответственно при сравнении с третьей и четвертой сериями эксперимента. При проведении биохимиллюминесцентного исследования плазмы на фоне применения нового соединения показатели I_{max} и S были ниже на 27,2% ($p_1 < 0,001$) и 37,2% ($p_1 < 0,001$), соответственно, относительно данных серии контроля. Величина I_{max} была меньше на 31,9% ($p_2 < 0,001$) и 6,0% ($p_3 = 0,596$), S – на 35,5% ($p_2 < 0,001$) и 10,2% ($p_3 = 0,001$) соответственно относительно применения кетопрофена и мексидола (табл. 2).

Таблица 2

| Показатель | Серия 1 ($n = 15$) | Опытные серии | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| | | Серия 2 ($n = 30$) | Серия 3 ($n = 30$) | Серия 4 ($n = 30$) | Серия 5 ($n = 32$) |
| DC в плазме, ед/мл | $0,15 \pm 0,02$ | $0,34 \pm 0,05^*$ | $0,29 \pm 0,05$ | $0,22 \pm 0,04^{*\wedge}$ | $0,18 \pm 0,04^{*\wedge\wedge}$ |
| MDA в плазме, мкмоль/л | $4,89 \pm 0,21$ | $9,12 \pm 0,71$ | $8,25 \pm 0,54^*$ | $6,58 \pm 0,52^{*\wedge}$ | $6,15 \pm 0,53^{*\wedge\wedge}$ |
| Fe-MDA в плазме, мкмоль/л | $9,56 \pm 0,44$ | $19,80 \pm 1,52$ | $17,68 \pm 0,69^{*\wedge}$ | $14,53 \pm 0,63^{*\wedge}$ | $12,36 \pm 0,51^{*\wedge\wedge B}$ |
| MDA в эритроцитах, мкмоль/л | $8,05 \pm 0,49$ | $13,36 \pm 0,71^*$ | $12,34 \pm 0,88^*$ | $10,18 \pm 0,59^{*\wedge}$ | $9,60 \pm 0,58^{*\wedge\wedge}$ |
| Fe-MDA в эритроцитах, мкмоль/л | $17,49 \pm 1,42$ | $30,26 \pm 1,01$ | $28,41 \pm 0,86^{*\wedge}$ | $24,28 \pm 0,87^{*\wedge}$ | $21,33 \pm 0,82^{*\wedge\wedge B}$ |
| САТ в плазме, ккат/с \times л | $1,17 \pm 0,13$ | $0,51 \pm 0,08^*$ | $0,62 \pm 0,07^*$ | $0,77 \pm 0,08^{*\wedge}$ | $0,89 \pm 0,06^{*\wedge\wedge}$ |
| САТ в эритроцитах, мккат/с \times л | $2,27 \pm 0,13$ | $1,29 \pm 0,11^*$ | $1,59 \pm 0,13^{*\wedge}$ | $1,79 \pm 0,10^{*\wedge}$ | $1,97 \pm 0,14^{*\wedge\wedge}$ |
| SOD в плазме, ед. акт. | $1,31 \pm 0,12$ | $0,52 \pm 0,08^*$ | $0,65 \pm 0,08^*$ | $0,88 \pm 0,07^{*\wedge\wedge}$ | $1,17 \pm 0,06^{*\wedge\wedge B}$ |
| I_{max} в плазме, мВ/с | $1,85 \pm 0,14$ | $3,53 \pm 0,23^*$ | $3,16 \pm 0,17^{*\wedge}$ | $2,68 \pm 0,17^{*\wedge}$ | $2,57 \pm 0,14^{*\wedge\wedge}$ |
| S в плазме, мВ/с | $26,77 \pm 1,06$ | $48,80 \pm 1,76^*$ | $40,18 \pm 1,73^{*\wedge}$ | $33,39 \pm 1,29^{*\wedge}$ | $30,66 \pm 1,63^{*\wedge\wedge}$ |

* достоверность к референсным значениям ($p < 0,001$); \wedge достоверность к значениям контроля ($p_1 < 0,001$); $\wedge\wedge$ достоверность к значениям серии с кетопрофеном ($p_2 < 0,001$); B достоверность к значениям серии с мексидолом ($p_3 < 0,001$) (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Тьюки).

При оценке местного статуса полости рта лабораторных животных контрольной серии определялась выраженная гиперемия десны. Высокая кровоточивость, проявляющаяся сразу после проведения зондирования (3 балла), а также усиление степени подвижности зубов до 2-й степени выявлялась у 30 крыс серии контроля (100%). При определении глубины пародонтальных карманов отмечалось их увеличение на $1,3 \pm 0,2$ мм ($p < 0,001$). Данные изменения свидетельствуют об имеющихся воспалительно-дегенеративных изменениях пародонтальных тканей, приводящих к формированию патологической подвижности и потере зубов.

К концу исследования в сериях с применением кетопрофена и мексидола при осмотре ротовой полости у крыс наблюдалось снижение выраженности местных признаков воспаления, что проявлялось уменьшением отека и гиперемии десны. Определяемый показатель глубины зондирования зубодесневой борозды был ниже серии контроля на фоне внутрижелудочного введения кетопрофена – на 40% ($p_1 < 0,001$), на фоне внутрижелудочного введения мексидола – на 32,1% ($p_1 < 0,001$). При оценке показателя кровоточивости по 3-балльной шкале определялась следующая динамика в серии применения кетопрофена: у одной крысы (3,3%) определялся 1 балл, у 21 (70%) – 2 балла, у восьми крыс (26,7%) – 3 балла. В серии применения мексидола: у одной крысы (3,3%) – 1 балл, у 18 (60%) – 2 балла, у 11 крыс (36,7%) – 3 балла. При определении степени патологической подвижности зубов при лечении кетопрофеном: 1-я степень определялась у шести крыс

(20%), 2-ю степень имели 24 крысы (80%). При терапии мексидолом: 1-я степень диагностирована у 14 крыс (46,7%), 2-я степень – у 16 крыс (53,3%). Полученные результаты говорят об уменьшении процентного соотношения особей, имеющих кровоточивость десен 2–3 балла и 1–2-ю степень патологической подвижности зубов. Однако, несмотря на положительную динамику, данные изменения свидетельствуют о недостаточной эффективности исследуемых соединений при экспериментальном пародонтите.

При применении соединения ЛХТ-2-20 определялось выраженное снижение интенсивности воспалительных изменений, о чем свидетельствовало отсутствие гиперемии десневого края. После проведения зондирования пуговчатым зондом определялось уменьшение степени выраженности геморрагических проявлений: у 24 крыс (75%) определялся 1 балл, у восьми крыс (25%) – 2 балла, животных с высокой кровоточивостью десен (3 балла) не выявлено. При оценке тяжести повреждения опорно-удерживающего аппарата зуба по уровню патологической подвижности степень 0 определялась у 12 крыс (37,6%), степень 1 – у 20 крыс (62,4%), степень 2 подвижности зубов в исследуемой серии крыс не диагностирована. При оценке глубины пародонтального кармана путем проведения зондирования отмечено, что она была ниже на 67,2% ($p_1 < 0,001$) в сравнении с контрольной серией и составила $0,4 \pm 0,01$ мм, что на 27,8% ($p_2 < 0,001$) и 35,7% ($p_3 < 0,001$) меньше в сравнении с сериями применения кетопрофена и мексидола соответственно (табл. 3).

Таблица 3

| Влияние ЛХТ-2-20 на показатели местного состояния пародонта при экспериментальном пародонтите | | | | | |
|---|------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------|---|
| Показатель | Серия 1 (n = 15) | Серия 2 (n = 30) | Серия 3 (n = 30) | Серия 4 (n = 30) | Серия 5 (n = 32) |
| Глубина пародонтальных карманов, мм, $M \pm \sigma$ | $0,3 \pm 1$ | $1,3 \pm 0,2^*$ | $0,8 \pm 0,02^{*\wedge}$ | $0,9 \pm 0,02^{*\wedge\wedge}$ | $0,4 \pm 0,01^{*\wedge\wedge\wedge\text{AB}}$ |
| Кровоточивость десны, баллы, n (%): | | | | | |
| 1 | 15 (100%) | 0 (0%)* | 1 (3,3%)* | 1 (3,3%)* | 24 (75%) ^{^AB} |
| 2 | 0 (0%) | 0 (0%) | 21 (70%) ^{*\wedge} | 18 (60%) ^{*\wedge} | 8 (25%) ^{*\wedge\wedge\text{AB}} |
| 3 | 0 (0%) | 30 (100%)* | 8 (26,7%) ^{*\wedge} | 11 (36,7%) ^{*\wedge} | 0 (0%) ^{^AB} |
| Подвижность зубов, степень, n (%): | | | | | |
| 0 | 15 (100%) | 0 (0%)* | 0 (0%)* | 0 (0%) | 12 (37,6%) ^{*\wedge\wedge\text{AB}} |
| 1 | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (20%) ^{*\wedge} | 14 (46,7%) [^] | 20 (62,4%) ^{*\wedge\wedge\text{AB}} |
| 2 | 0 (0%) | 30 (100%)* | 24 (80%) ^{*\wedge} | 16 (53,3%) [^] | 0 (0%) ^{^AB} |

* достоверность к референсным значениям ($p < 0,001$); [^] достоверность к значениям контроля ($p_1 < 0,001$); [^] достоверность к значениям серии с кетопрофеном ($p_2 < 0,001$); [^] достоверность к значениям серии с мексидолом ($p_3 < 0,001$) (однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Тьюки, критерий Фишера).

Проведенный корреляционный анализ между показателями свободнорадикального окисления с данными местного статуса тканей пародонта выявил положительную корреляционную связь. При

анализе величины коэффициента корреляции между значениями DC плазмы, MDA плазмы, I тах биофлюоресценции плазмы с показателями кровоточивости десен, глубины пародонтальных карманов,

степени подвижности зубов определялась высокая сила связи. Очень высокая сила связи выявлялась между величинами Fe-MDA плазмы, S биохемилюминесценции плазмы с показателем степени подвижности зубов. В ходе оценки взаимосвязи уровней основных ферментов антиоксидантной системы с показателями состояния пародонтальных тканей

определялась отрицательная корреляционная связь. Так, между уровнями CAT в плазме, SOD в плазме и данными местного статуса пародонта выявлялась высокая сила связи, за исключением значения SOD и степени подвижности зубов, где установлена очень высокая сила связи, указывая тем самым на сопряженность исследуемых показателей (табл. 4).

Таблица 4

Корреляционная взаимосвязь между некоторыми показателями свободнорадикального окисления, антиоксидантной системы и местного статуса тканей при экспериментальном пародонтите у крыс

| Показатель | Коэффициент корреляции Спирмена | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|----------------------|------------------|
| | MDA в плазме, мкмоль/л | Fe-MDA в плазме, мкмоль/л | DC в плазме, ед/мл | CAT в плазме, мккат/с × л | SOD в плазме, ед. акт. | I max в плазме, мВ/с | S в плазме, мВ/с |
| Кровоточивость десны, баллы | 0,71 | 0,83 | 0,67 | -0,74 | -0,73 | 0,75 | 0,88 |
| Глубина пародонтальных карманов, мм | 0,76 | 0,87 | 0,73 | -0,82 | -0,88 | 0,77 | 0,89 |
| Подвижность зубов, степень | 0,85 | 0,94 | 0,73 | -0,84 | -0,95 | 0,84 | 0,93 |

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что процессы свободнорадикального окисления играют важную роль в патогенезе экспериментального пародонтита, способствуя формированию местных воспалительных изменений тканей пародонта.

В ходе эксперимента наблюдалась интенсификация процессов свободнорадикального окисления, определяемая по данным биохемилюминесценции и уровню продуктов липопероксидации в плазме и эритроцитах крови, сопряженных сильной корреляционной связью с показателями местного статуса пародонтальных тканей. Оксидативный стресс и воспалительная реакция на местном и системном уровнях являются звеньями одной цепи в повреждении тканей пародонта при развитии пародонтита.

Проведенный курс терапии кетопрофеном не позволил скорректировать биорадикальные процессы на системном уровне, о чем свидетельствовало сохранение высокого уровня показателей липопероксидации относительно референсных значений. Вместе с тем данный курс способствовал ограничению воспалительного процесса тканей пародонта, что подтверждалось наметившейся тенденцией к снижению данных значений к концу эксперимента, а также улучшением местного состояния пародонтальных тканей.

При терапии мексидолом определялось более эффективное ингибирование свободнорадикальных механизмов повреждения относительно показателей серии контроля, но в сравнении с серией курсовой терапии кетопрофеном достоверных различий не наблюдалось.

Применение нового комплексного соединения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-2-(3-бензоилфенил)-пропаноата приводило к ингибированию свободнорадикальных процессов и активации антиоксидантной системы, способствуя нормализации исследуемых показателей до значений интактных животных. Наряду с коррекцией процессов свободнорадикального окисления наблюдалось купирование явлений местной воспалительной реакции и уменьшение деструктивных процессов тканей пародонта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При экспериментальном пародонтите определялось повышение активности процессов свободнорадикального окисления с параллельно наблюдающимся снижением антиоксидантного ферментного потенциала в эритроцитах и плазме крови. Полученные данные свидетельствовали о развитии оксидативного стресса, развивающегося на фоне нарастающей местной и системной воспалительной реакции, что приводило к усилению деструктивных процессов соединительнотканного матрикса пародонта и способствовало прогрессированию заболевания.

У крыс с экспериментальным пародонтитом новое комплексное соединение ЛХТ-2-20 при внутривентральном введении в дозе 11,54 мг/кг в течение 10 сут к концу эксперимента приводило к значительному снижению уровней показателей липопероксидации в сочетании с уменьшением выраженности местных воспалительных изменений пародонтальных тканей. Полученные результаты подтверждают наличие противовоспалительной и антиоксидантной

активности соединения, а также обосновывают целесообразность его дальнейшего изучения с целью создания лекарственного средства для комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Trindade D., Carvalho R., Machado V., Chambrone L., Mendes J.J., Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J. Clin. Periodontol.* 2023;50(5):604–626. DOI: 10.1111/jcpe.13769.
- Щипский А.В., Шакирова Р.Р., Лекомцева Ю.В. Профилактически значимая информация о стоматологическом статусе жителей большого города, обнаруженная в процессе эпидемиологического обследования по данным анкетирования. *Пародонтология.* 2020;25(2):116–120. DOI: 10.33925/1683-3759-2020-25-2-116-120.
- Захватов А.Н., Хайдар Д.А., Тарасова Т.В., Паршина А.Ю., Тимошкин В.О. Значимость свободнорадикальных процессов в деградации коллагеновых фибрилл при экспериментальном пародонтите. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2022;1:125–134. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-1-125-134.
- Chen X., Dou J., Fu Z., Qiu Y., Zou L., Huang D. et al. Macrophage M1 polarization mediated via the IL-6/STAT3 pathway contributes to apical periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Applied Oral Science.* 2022;30:20220316. DOI: 10.1590/1678-7757-2022-0316.
- Chen X., Zhi X., Yin Z., Li X., Qin L., Qiu Z. et al. 18 β -glycyrrhetic acid inhibits osteoclastogenesis in vivo and in vitro by blocking RANKL-mediated RANK–TRAF6 Interactions and NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Frontiers in Pharmacology.* 2018;9:647. DOI: 10.3389/fphar.2018.00647.
- Petean I.B.F., Silva-Sousa A.C., Cronenbold T.J., Mazzi-Chaves J.F., Silva L.A.B.D., Segato R.A.B. et al. Genetic, cellular and molecular aspects involved in apical periodontitis. *Brazilian Dental Journal.* 2022;33(4):1–11. DOI: 10.1590/0103-6440202205113.
- Саркисов А.К., Зеленский В.А., Полунина Е.А., Саркисов К.А. Биомаркеры воспаления при хроническом генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни. *Вестник новых медицинских технологий.* 2020;27(1):10–14. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16547.
- Орехова Л.Ю., Лобода Е.С., Атрушкевич В.Г., Косова Е.В., Вашнева В.Ю., Петров А.А. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии. *Пародонтология.* 2021;26(3):211–222. DOI: 10.33925/1683-3759-2021-26-3-211-222.
- Сперанская Е.М., Мухамеджанова Л.Р., Голубцова Н.М., Никитина Л.И. Патогенетическое обоснование использования нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении пациентов с генерализованным пародонтитом. *Acta Medica Eurasica.* 2016;1:29–35.
- Скачилова С.Я., Яснецов В.В., Симакина Е.А., Захватов А.Н., Хайдар Д.А., Тарасова Т.В., Тимошкин В.О., Паршина А.Ю., изобретатели; С.Я. Скачилова, В.В. Яснецов, Е.А. Симакина, А.Н. Захватов, правопреемники. Средство, обладающее способностью стимулировать репаративные процессы тканей пародонта, а также антиоксидантным и противовоспалительным действием, представляющее собой 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридиния-2-(3-бензоилфенил)-пропаноат, и фармацевтическая композиция на его основе. Патент Российской Федерации RU 2793537 С1. 04 апреля 2023 г. РФ.
- Школьная К.Д., Атрушкевич В.Г., Берченко Г.Н., изобретатели; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», правопреемник. Способ экспериментального моделирования пародонтита. Патент Российской Федерации RU 2625295 С1. 12 июля 2017 г. РФ.

Вклад авторов

Порядин Г.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта рукописи. Захватов А.Н., Скачилова С.Я., Яснецов В.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи. Хайдар Д.А. – написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи. Тарасова Т.В., Захаркин И.А., Паршина А.Ю., Симакина Е.А. – анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Информация об авторах

Порядин Геннадий Васильевич – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, poryadin_gv@rsmu.ru, <http://orcid.org/000-0003-2010-3296>

Захватов Алексей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, кафедра общей хирургии им. профессора Н.И. Атясова, Медицинский институт, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск, zachvatan78@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>

Яснецов Виктор Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник – зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, заместитель заведующего отделом космической радиобиологии и фармакологии ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва; гл. науч. сотрудник, лаборатория фармакологии и токсикологии, г. Старая Купавна, vicyas@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6399-3703>

Скачилова София Яковлевна – д-р хим. наук, профессор, зав. отделом химии и технологии синтетических лекарственных средств, г. Старая Купавна, skachilova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4486-8883>

Хайдар Далила Али – ассистент, кафедра общей и клинической стоматологии, РУДН, г. Москва, dhaidarA@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8519-3408>

Тарасова Татьяна Викторовна – д-р биол. наук, профессор, кафедра нормальной и патологической физиологии, Медицинский институт, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск, 9023060@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>

Захаркин Илья Александрович – ст. преподаватель, кафедра стоматологии, Медицинский институт, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск, zacharkinas@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7132-4887>

Паршина Алина Юрьевна – клинический ординатор, кафедра общей хирургии им. профессора Н.И. Атясова, Медицинский институт, МГУ им. Н.П. Огарева, г. Саранск, alinaparshina2000@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-1433-0337>

Симакина Екатерина Александровна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник отдела химии и технологии синтетических лекарственных средств, г. Старая Купавна, katerinasimakina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1248-202X>

✉ **Захватов Алексей Николаевич**, zachvatan78@mail.ru

Поступила в редакцию 30.10.2023;
одобрена после рецензирования 22.01.2024;
принята к публикации 25.01.2024