

## ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

УДК 616.31-002:615

Бойченко О.М., Насанкіна К.С., Костенко В.О.

### ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ АНТИГІПОКСАНТІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ У СТОМАТОЛОГІЇ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У статті проаналізовано сучасні підходи до створення та застосування антигіпоксантив метаболічної дії, механізми їхньої дії на окиснювальні та відновлювальні процеси в uszkodжених тканинах. Підкреслюється висока ефективність застосування антигіпоксантив у стоматологічній практиці. Особливий інтерес викликає можливість використання антигіпоксантив у комплексній терапії гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової області, слизової оболонки порожнини рота, гострих і хронічних сіаладенітів на тлі супутньої патології, що супроводжується розвитком системної гіпоксії.*

**Ключові слова:** антигіпоксанти метаболічної дії, тканинна (біоенергетична) гіпоксія, окиснювальний метаболізм, стоматологія.

З порушенням кисневого гомеостазу організму прямо чи опосередковано пов'язаний розвиток більшості патологічних процесів. Загальна і місцева гіпоксія розглядається як додатковий чинник пошкодження, що ініціює механізми некробіозу та вільнорадикального окиснення [34,35,57].

Тому захист від гіпоксії та її наслідків є першорядним завданням медицини [35,52]. Проте лікування запальних захворювань органів порожнини рота до цього часу направлено, головним чином, на усунення основного причинного фактора – мікробного зубного нальоту, контроль за його утворенням, використання антимікробних, місцевих та загальних протизапальних засобів, вдосконалення хірургічних методів усунення інфекційно-деструктивного вогнища.

Антигіпоксанти – це лікарські речовини, що підвищують резистентність організму до гіпоксії або запобігають її розвитку, а також прискорюють нормалізацію функції клітини у відновлювальному періоді [24,38,53]. В наш час антигіпоксанти виділені та визнані в якості самостійного класу фармакологічних речовин, в основі дії яких лежить корекція дефіциту енергії в тканинах, що дає можливість профілактики та пом'якшення впливу гіпоксії на будь-який орган. Вони можуть бути прямої або непрямой дії [33].

Антигіпоксанти прямої дії коригують фізіологічні процеси в клітині, що знаходиться в умовах гіпоксії, на рівні мітохондрій: нормалізують електронотранспортну функцію дихального ланцюга (ДЛ), активують ферменти. Це полегшує надходження кисню в клітину і відновлює аеробний енергетичний обмін. Антигіпоксанти непрямой дії полегшують реакцію організму на гіпоксію в цілому і прискорюють нормалізацію функцій клітин опосередковано.

Згідно з сучасними уявленнями, гіпоксія, що виникає в організмі при неадекватному постачанні тканин і органів киснем, є фазним процесом, що супроводжується дисфункцією мітохондріальних ферментних

комплексів (МХФК), призводить до пригнічення аеробного синтезу енергії, енергозалежних функцій і метаболізму клітин [35]. Порушення енергосинтезуючої функції мітохондрій, що супроводжується зниженням споживання кисню, розцінюється як тканинна (біоенергетична) гіпоксія.

У літературі наводиться декілька підходів, спрямованих на оптимізацію енергозабезпечення клітини [1,33,35,46]:

- 1) підвищення ефективності використання мітохондріями кисню шляхом попередження розмежування окиснення та фосфорилування, стабілізація мембран мітохондрій;
- 2) введення ззовні високоенергетичних сполук;
- 3) ослаблення пригнічення реакцій циклу Кребса за рахунок підтримки активності сукцинатоксидазної ланки;
- 4) відновлення втрачених компонентів ДЛ;
- 5) формування штучних редокс-систем, що шунтують переобтяжений електронами ДЛ;
- 6) економізує використання кисню і зниження кисневої потреби тканин, або ослаблення дихального контролю в мітохондріях;
- 7) збільшення утворення АТФ в ході гліколізу без збільшення продукції лактату;
- 8) зниження витрачання АТФ клітиною на процеси, що не визначають екстрену підтримку життєдіяльності в критичних ситуаціях.

Реалізація цих підходів дозволила створити антигіпоксанти метаболічної дії, здатні регулювати енергетичний обмін в клітині [1,28,33,35,46]:

1. Препарати з полівалентною дією
  - 1.1. Похідні амідотіосечовини (гутимін, амтизол) [44,46];
  - 1.2. Інгібітори окиснення жирних кислот (триметазидін, ранолазін, мілдронат, карнітин) [33,39].
  2. Макроергічні сполуки (креатинфосфат (неотон), АТФ) [5,46].

3. Сукцинатвмісні та сукцинатутворюючі засоби (що містять – мексидол (мексикор, мексидант), проксипін, реамберин [8,11,24,33,35]; утворюючі – мафу-сол, оксибутират натрію/літію) [33,46].

4. Природні компоненти ДЛ (цитохром с (цитомак), убіхінон (убінон, коензим Q10), ідебенон (нобен) [29,39,58,59].

5. Штучні редокс-системи (оліфен, гіпоксен) [1,44,46].

У досліджах на щурах і кролях відтворення важкої механічної травми і масивної крововтрати супроводжувалося загибеллю приблизно 80% тварин протягом першої доби. Попереднє введення антигіпоксантів з полівалентною дією (гутиміна та амтизола) в оптимальних дозах навіть без додаткових традиційних методів лікування скорочувало число загиблих тварин в 2-3 рази і більш [46].

Призначення антигіпоксантів в перші 15-20 хв після масивної крововтрати приводило до зниження величини кисневого боргу у собак і достатньо ефективного включенню захисних компенсаторних механізмів, що затримувало розвиток незворотних змін в організмі тварин і сприяло кращій переносимості крововтрати на тлі критичного зниження об'єму циркулюючої крові. Використання амтизола в пізньому періоді геморагічного шоку супроводжувалося лише незначним подовженням тривалості життя тварин. Застосування амтизола в клінічних умовах дозволило зробити аналогічний висновок про важливість раннього його введення для підвищення ефективності трансфузійної терапії при масивній крововтраті і попередження важких порушень в життєво важливих органах. У таких хворих після застосування амтизола рано збільшувалася рухова активність, зменшувалися задишка і тахікардія, нормалізувався кровоток. Заслуговує уваги, що ні у одного хворого не було гнійних ускладнень після оперативних втручань. Це обумовлено здатністю антигіпоксантів обмежувати формування посттравматичної імунодепресії і знижувати ризик інфекційних ускладнень тяжких механічних травм.

А.Е. Александрова [1] пов'язує дію синтетичних і природних антигіпоксантів, в т.ч. гутиміна та амтизола з їх здатністю підвищувати експресію регуляторних білків (білків теплового шоку, індукованою гіпоксією чинника).

Відносно екзогенних макроергічних сполук (АТФ і інших фосфорильованих речовин – фруктозо-1,6-дифосфату, глюкозо-1-фосфату), поширена точка зору про їхню слабку антигіпоксичну активність через практично повне дефосфорильовання в крові і надходження у клітини в енергетично знеціненому вигляді [45]. Проте інші автори відмічають, що антигіпоксична дія природних макроергів може бути пов'язана з нейромедіаторними властивостями АТФ і її метаболітів (впливом на адрено-, холіно-, пуринові рецептори) [5]. Продукти деградації АТФ впливають на обмін речовин і клітинні мембрани (АМФ підсилює глікогеноліз, цАМФ – універсальний посередник передачі внутріклітинного сигналу із зовнішнього боку клітинної мембрани до ефекторних систем клітини, аденозин виявляє вазодилататорну, антиаритмічну, антиагрегаційну дію, інозин підвищує активність ряду ферментів циклу Кребса, стимулює синтез нуклеотидів) [5,46].

Основний принцип, що визначає тактику застосування антигіпоксантів метаболічної дії при гіпоксії, за-

снований на врахуванні послідовності порушень біоенергетичних процесів, які починаються на субстратній ділянці ДЛ з порушенням МХФК I і розповсюджуються у міру збільшення кисневої недостатності до термінальної (цитохромної) ділянки [33-35]. На підставі цього захист організму від кисневої недостатності за допомогою засобів антигіпоксії обумовлює, як обов'язкову умову відновлення енергосинтезуючої функції і пулу макроергів. За способом такої корекції, а також по місцю прикладання дії антигіпоксантів в системі внутрішньоклітинного метаболізму останні прийнято розділяти на речовини прямої і непрямой енергізуючої дії [33].

На стадії компенсованої гіпоксії корекція мітохондріальних порушень має бути направлена або на відновлення електронтранспортної функції МХФК I, або на активацію альтернативних НАДН-оксидазному шляху компенсаторних метаболічних потоків. І те, і інше забезпечує надходження електронів на цитохромну ділянку і підтримує тим самим здібність ДЛ до окиснювального фосфорилування. При збільшенні тяжкості або тривалості дії гіпоксії (ішемії) і відповідно ступеню гіпоксичних порушень з'являються ознаки декомпенсації енергетичного обміну і головним стає відновлення електронтранспортної функції цитохромної ділянки ДЛ в області цитохромів b-c<sub>1</sub>.

Обмеження НАД-залежного окиснення як перший етап порушень енергетичного обміну при гіпоксії сприяє зниженню швидкості окиснення субстратів циклу Кребса, підвищенню відношення лактат/піруват, розвитку метаболічного ацидозу. У цих умовах усунення «перевідновленності» клітини і блоку електронтранспортної функції ДЛ на НАД-залежній її ділянці може бути досягнуто за допомогою речовин з донорно-акцепторними властивостями, здатних шунтувати перенесення електронів на ділянці НАДН, – СоQ [27,36]. Такі властивості проявляє оліфен (гіпоксен) – полідігідрокситіосульфат натрію, який шунтує 1-й і 2-й МХФК ДЛ мітохондрій, пригнічені унаслідок гіпоксії [44,46].

В останні роки повідомляється про ефективність використання оліфену (гіпоксену) в клінічній медицині як засобу корекції судинних розладів вегетативного і коронарного генезу, а також у стоматології – для оптимізації кисневого режиму тканин пародонту [3]. Доведено, що оліфен (гіпоксен) перешкоджає жировій дистрофії печінки, має антиатерогенні властивостями, гальмуючи прогресування гіперліпопротеїнемії та, в ряді випадків, викликаючи їх регресію.

Застосування при захворюваннях пародонту у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу) оліфену виявляє виражений терапевтичний ефект: зростає рівень сатурації киснем слизової оболонки рота, посилюються активні і пасивні механізми регуляції мікроциркуляції, знижується нейрогенний і міогенний тонус прекапілярів, зростають лінійні та об'ємні швидкості кровотоку, поліпшуються показники регіонарної гемодинаміки, що проявляються в зниженні тонусу судин пародонту і периферичного опору [3].

Іншим підходом, що сприяє збереженню електронтранспортної функції цитохромної ділянки, в умовах пригнічення НАД-залежного окиснення, є активація надходження відновних еквівалентів в ДЛ на рівні СоQ замість інактивованого НАДН-оксидазного шляху

окиснення. У зв'язку з цим широко обговорюється роль сукцинатаоксидазного шляху як термінового компенсаторного механізму, що використовується клітиною на ранній стадії гіпоксії/ішемії [26]. Перехід на переважне окиснення сукцинату є одним з механізмів підвищення стійкості клітини до гіпоксії.

Застосування для активації цього термінового компенсаторного механізму солей бурштинової кислоти (натрію, калію або амонію сукцинату) засноване на експериментальних доказах того, що в умовах гіпоксії/ішемії завдяки збільшенню проникності біологічних мембран екзогенний сукцинат стає доступним мітохондріям і окиснюється в них [6,55]. Передбачається, що наявність  $\text{Na}^+$  у складі солі бурштинової кислоти (БК) активізує транспорт сукцинату в клітини [24,54]. Антигіпоксичні ефекти солей БК посилюються завдяки наявності у них антиоксидантних (АО) властивостей, їх здатності модифікувати фосфоліпіди, забезпечуючи їх ресинтез, і знижувати у зв'язку з цим іонну проникність мембран і вихід  $\text{K}^+$  з мітохондрій за градієнтом концентрації [14,60].

Мексидол (2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинат) володіє вираженою антигіпоксичною дією, що виражається в здатності препарату збільшувати тривалість життя і число тварин, що вижили, за умов моделювання різних гіпоксичних станів [8,16]. У досліджах на ізольованих мітохондріях печінки встановлена здатність мексидола підсилювати ендогенне дихання (у 3 рази), що супроводиться відновленням флавопротеїнів і активацією окиснювального фосфорилування [7]. Виявлено, що мексидол сприяє порушенню рівноваги реакцій гліколізу у бік пірувату як енергетично вигіднішого субстрата ферментативного окиснення [13].

Дослідження механізму антигіпоксичної дії мексидола дозволяє вважати, що молекула 3-ОП полегшує проникнення сукцинату в клітину і його подальше окиснення в ДЛ, що і обумовлює антигіпоксичні властивості цього препарату [33,35,37].

Останніми роками виявлена здатність сукцинату і його похідних (в т.ч. мексидола) послаблювати негативну дію на організм ряду токсичних речовин, потенціують фармакологічні ефекти нестероїдних протизапальних засобів [21,30,40,43,48,55].

Утворення ендогенного сукцинату можливе і в деяких реакціях переамінування, пов'язаних з активацією при гіпоксії (ішемії) так званого швидкого кластера циклу Кребса [25,26]. Його лімітуючими ланками є дефіцити вітамінів  $\text{B}_1$ ,  $\text{B}_6$ , ліпоєвої кислоти, рибофлавіну – кофермента сукцинатдегідрогенази. Всі ці речовини – потужні антигіпоксанти [33]. Виразеними антигіпоксичними властивостями володіє тіамінсукцин – похідне сукцинанілової кислоти, що містить тіамін [4].

З активацією реакцій переамінування, що забезпечують повноцінну роботу швидкого кластера циклу Кребса, пов'язують і захисну антигіпоксичну дію хлоридату 2-етил-6-метил-3-оксипіридину (емоксипіну), що має структурну схожість з піридоксином [16,33]. Унаслідок повернення термінальних реакцій циклу Кребса при важкій гіпоксії в сукцинат може перетворюватися інший його субстрат – фумарат [26]. Останній складає основу нового препарату з антигіпоксичною дією мафусола. Клінічні дослідження останнього показали його ефективність при гіповолемічних і гіпоксичних станах різної етіології (крововтрата, травма, шок, інтоксикація) [46].

Потенційно всі антигіпоксанти незалежно від їх хімічної будови можуть мати вторинну АО дію завдяки енергостабілізуючим і антиацидотичним властивостям, що перешкоджає надмірному утворенню вільних радикалів і пригніченню ендогенних АО систем [17,60]. АО властивості 3-ОП пов'язані також з наявністю в їх структурі фенольного гідроксилу [49]. За антиоксидантною активністю аналоги 3-ОП утворюють такий ряд: мексидол > емоксипін > проксипін [22].

Примітна можливість обмеження за допомогою антигіпоксантив наростання ацидозу. Активація сукцинатдегідрогенази і окиснення сукцинату, окиснення глюкози, що не є продуктом, є резервний шлях енергопродукції в умовах гіпоксії, який перешкоджає наростанню ацидозу за рахунок зменшення утворення кінцевих продуктів гліколізу і сприяє видаленню відновних еквівалентів цитоплазми через ДЛ, а також нормалізації кальцієвого обміну в мітохондріях [55,60].

Протизапальні і антинекротичні ефекти мексидола пов'язані з його здатністю пригнічувати вільнорадикальну стадію синтезу простагландинів і лейкотрієнів, що каталізуються циклооксигеназою і ліпоксигеназою [16]. Показано, що похідні 3-ОП можуть пригнічувати ферментативне і неферментативне пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), а також нормалізувати функцію найважливіших ферментних АО систем організму (супероксиддисмутази та ін.), відповідальних за утворення і витрачання АФК і пероксидів ліпідів [10,22,23]. Встановлена здатність мексидола знижувати активність індукцибельної NO-синтази, що продукує надмірні кількості «хімічного індикатора запалення» оксиду азоту [41,56].

Т.О. Дев'яткіна і співавт. [14] під час вивчення впливу мексидола і речовин, близьких за структурою (піридоксину, натрію сукцинату і емоксипіна), на ПОЛ виявили, що мексидол володіє найбільш стабільною АО активністю в печінці, селезінці і слинних залозах. Автори відмічають, що в механізмах стреспротективного ефекту мексидола істотна роль сукцинату як активного метаболіту. Антистресову дію мексидола відмічають і інші автори [7-9,31].

А. Горелашвілі і Н. Антєлава [12] виявили, що застосування мексидола в експерименті на білих щурах за 15 хвилин до пересадки шкірного трансплантата і після операції протягом 3-х днів скорочує зону некрозу в пересадженій ділянці шкіри на 22% (при введенні трентала – на 15%).

Останніми роками обґрунтована ефективність застосування мексидола при лікуванні гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової області, слизової оболонки порожнини рота, гострих і хронічних неспецифічних сіаладенітів [15,19,40,50,51].

Порівняльний аналіз ефективності комплексного лікування із застосуванням антигіпоксантив показав, що в групі хворих, яким призначали мексидол, усунення гострих запальних явищ відбувалося швидше в середньому на 6-7 днів ( $p < 0,05$ ) [42]. Особливо успішним було лікування із застосуванням 5% розчину мексидолу внутрішньом'язово і перорально по 125-250 мг три рази на день у додаток до традиційного стоматологічного лікування та місцевому застосуванню мексидолу в порожнині рота, що призвело до значного покращення клінічного стану пародонта, до зменшення інтенсивності вільнорадикального окиснення і збільшення антиоксидантного захисту.

Виявлено, що після комбінованого лікування із застосуванням мексидола показники антиоксидантного захисту у змішаній слині збільшуються, а параметри вільнорадикального окиснення зменшуються [42].

Результати лікування запальних та запально-деструктивних захворювань пародонта з використанням антигіпоксантив дозволяють зробити висновок, що зміни в пародонтальному комплексі не носять характеру суто місцевого процесу і вимагають поєднання місцевого впливу на пародонт і організм хворого. Введення мексидолу в комплексне лікування стоматологічних захворювань, пов'язаних з окиснювальним стресом, призводить до підвищення якості та скорочення термінів лікування. Повідомляється про застосування мексидолу для премедикації (2 мл 5% розчину вводили внутрішньом'язово за 15-20 хвилин до лікування) [32], у комплексному лікуванні хронічного сіаладеніта (4 мл 5% розчину протягом 7 днів внутрішньом'язово через день) [2], у комплексному лікуванні ксеростомії (2 мл 5% розчину мексидола в 20 мл 0,5% розчину новокаїну вводили за типом новокаїнових блоkad в область слинної залози, курс – 5-6 блоkad (при необхідності до 10) на одну залозу) [20]. Мексидол знайшов застосування в комплексній терапії у хворих червоним плоским лишаям у вигляді таблеток по 0,125 г per os (на курс 60 таблеток) та ін'єкцій 5% розчину по 2 мл під елемента ураження при ерозивно-виразковій формі захворювання [42]. Під впливом мексидола поліпшується психоемоційний стан хворих, зникає плаксивість, знижувався рівень тривоги, депресії. На цьому тлі спостерігалася прискорена епітелізація ерозивних уражень.

Аналог мексидолу препарат мексикор випускається в капсулах, що забезпечує більш високу біодоступність у порівнянні з таблетованою формою [47]. Проте застосування мексикору у стоматологічній практиці залишається не вивченим.

Очікується ефективно застосування сукцинатвмісних антигіпоксантив при лікуванні захворювань слизової оболонки порожнини рота (у тому числі і стоматитів різної етіології), в стоматологічній імплантології, при лікуванні травм щелепно-лицьової області та їх наслідків у всіх вікових групах. Створені нові покриття («Колетекс») з вираженою антиоксидантною активністю в результаті іммобілізації на них на альгінаті натрію мексидола (1-2 мг/см<sup>2</sup>), що рекомендуються в лікуванні гнійних ран [18]. Підтверджена здатність мексидола, що входить до складу перев'язувальних матеріалів та шовних матеріалів, достатньо ефективно пригнічувати вільнорадикальні реакції, обмежуючи тим самим вторинну альтерацію в паравульнарних тканинах [23,28].

Таким чином, наявні дані свідчать про перспективність застосування антигіпоксантив метаболічної дії у стоматологічній практиці. Особливий інтерес викликає можливість використання антигіпоксичних засобів у комплексній терапії гнійно-запальних захворювань щелепно-лицьової області, слизової оболонки порожнини рота, гострих і хронічних сіаладенітів на тлі супутньої патології серцево-судинної та дихальної систем, що супроводжується розвитком системної гіпоксії.

### Література

1. Александрова А.Е. Антигипоксическая активность и механизмы действия некоторых синтетических и природных

- соединений / А.Е. Александрова // Экспер. и клин. фармакол. – 2005. – Т.68, №5. – С.72-78.
2. Базикян Э.А. Обоснование включения мексидола в комплексное лечение больных хроническим сиаладенитом / Э.А. Базикян, М.В. Козлова, О.Н. Эстрина // Образование, наука и практика в стоматологии : Всеросс. научно-практич. конф. (10-13 февраля 2004 г.) : тезисы. – М., 2004. – С.37-39.
3. Бартенева Т.В. Лечение и профилактика заболеваний пародонта у пациентов с ишемической болезнью сердца : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / Т.В. Бартенева. – Волгоград, 2008. – 19 с.
4. Березнякова М.Е. Фармакологическое действие тиаминсукцина на тканевое дыхание / М.Е. Березнякова // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2002. – №1 – С. 39-40.
5. Билалова Г.А. Влияние экзогенного АТФ на сердечную деятельность крыс / Г.А. Билалова, Т.А. Аникина, Ф.Г. Ситдиков, Р.А. Гиниатуллин // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т.129, №4. – С.377-380.
6. Васильев К. Ю. Влияние комбинации янтарной и глутаминовой кислот на энергетический обмен печени мышей при гипоксии / К.Ю. Васильев, А.А. Киселева, В.А. Хазанов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – Т. 147, № 3. – С. 307-310.
7. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов / Т.А. Воронина // Вестн. РАМН. – 2000. – №9. – С.27-34.
8. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Фарма-тека. – 2009. – № 6. – С. 35-38.
9. Воронина Т.А. Изучение антистрессорного и анальгетического эффектов мексидола, диазепам, парацетамол и их комбинаций / Т.А. Воронина, Г.М. Молдавкин, И.И. Бабаев [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2006. – Т.69, №4. – С.6-9.
10. Галенко-Ярошевский В.П. Антигипоксическое и антинекротическое действие мексидола и ишемии кожи / В.П. Галенко-Ярошевский, Е.Н. Багметова, И.А. Фильчукова [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2005. – Т.139, №2. – С.170-174.
11. Гацура В.В. Противоишемический кардиопротективный эффект мексидола / В.В. Гацура, В.В. Пичугин, Л.Н. Сернов, Л.Д. Смирнов // Кардиология. – 1996. – Т.36, №11. – С.59-62.
12. Горелашвили А. Антинекротическое и антиишемическое действие мексидола и трентала при ишемии кожного трансплантата / А. Горелашвили, Н. Антелава // Грузинск. мед. новости. – 2005. – №122. – С.72-75.
13. Девяткина Т.А. Влияние мексидола на процессы гликолиза при остром стрессе / Т.А. Девяткина, Е.М. Важничая, Р.В. Луценко // Экспер. и клин. фармакол. – 2004. – Т.67, №4. – С.47-49.
14. Девяткина Т.А. Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе / Т.А. Девяткина, Р.В. Луценко, Е.М. Важничая, Л.Д. Смирнов // Вопр. мед. химии. – 1999. – Т.45, №3. – С.246-249.
15. Дерябин Е.И. Комплексная терапия острых и обострившихся хронических неспецифических паротитов с применением мексидола и некогерентной инфракрасной терапии / Е.И. Дерябин, Л.А. Шумихина // Стоматология. – 2006. – Т.85, №3. – С.21-23.
16. Дюмаев К.М. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС / К.М. Дюмаев, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов. – М., 1995. – 271 с.
17. Зарубина И.В. Антиоксидантная активность антигипоксантив, производных тиомочевини, тиадиазола и пиперазина в модельных системах in vitro / И.В. Зарубина, О.П. Миронова, Б.И. Криворучко, А.В. Смирнов // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. – 2001. – №1. – С.51-55.
18. Иванян А.А. Новые покрытия с антиоксидантной активностью в лечении гнойных ран / А.А. Иванян, Н.Д. Олтаржевская, М.П. Толстых, Ю.Н. Жинко // Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : III Международ. конф., 26-27 мая 1998 г. : мат. – М., 1998. – С.66-67.
19. Ивашова А.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта с применением антиоксидантного препарата

- "Мексидол" и лазерной терапии : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.21 / Ивашова Алла Витальевна. – Ставрополь, 2008. – 136 с.
20. Ирмияев А.А. Применение препарата мексидол при лечении больных с ксеростомией / А.А. Ирмияев, В.В. Афанасьев, В.В. Яснецов // Образование, наука и практика в стоматологии : Всеросс. научно-практич. конф. (10-13 февраля 2004г.) : тезисы. – М., 2004. – С.135-137.
  21. Катикова О.Ю. Влияние мексидола на состояние гомеостаза и перекисное окисление липидов при интоксикации парацетамолом / О.Ю. Катикова // Экспер. и клин. фармакол. – 2002. – Т.65, №6. – С.53-56.
  22. Клебанов Г.И. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г.И. Клебанов, О.Б. Любицкий, О.В. Васильева [и др.] // Журн. мед. хим. – 2001. – Т.47, №3. – С.288-300.
  23. Клебанов Г.И. Антиоксидантная активность ингибиторов свободно-радикальных реакций в перевязочных материалах / Г.И. Клебанов, О.Б. Любицкий, С.Э. Ильина [и др.] // Биомед. хим. – 2006. – Т.52, №1. – С.69-82.
  24. Клигуненко Е.Н. Реамберин – новый органопротектор при критических состояниях : [методические рекомендации] / Клигуненко Е.Н. – Днепрпетровск, 2004. – 22 с.
  25. Кондрашова М.Н. Структурно-кинетическая организация цикла трикарбоновых кислот при активном функционировании митохондрий / М.Н. Кондрашова // Биофизика. – 1989. – Т.34, Вып.3. – С.450-458.
  26. Кондрашова М.Н. Взаимодействие процессов переамирирования и окисления карбоновых кислот при разных функциональных состояниях ткани / М.Н. Кондрашова // Биохимия. – 1991. – Т.56, Вып.3. – С.388-405.
  27. Корнеев А.А. Антигипоксические эффекты некоторых хинонов, связанные с восстановлением электронтранспортной функции дыхательной цепи изолированного сердца крысы / А.А. Корнеев, О.А. Попова, С.В. Замула [и др.] // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1990. – Т. 110, №7. – С. 60-63.
  28. Костенко В.А. Антигипоксанты метаболического действия – перспективные средства коррекции окислительных и репаративных процессов в тканях / В.А. Костенко, Л.Ю. Глебова, Н.Н. Мельник [и др.] //Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2003. – Т.3, №1. – С.4-8.
  29. Крылов В.Н. Влияние убихинона-10 на энергетический обмен и ПОЛ в миокарде крыс при ишемии / В.Н. Крылов, Л.Д. Лукьянова, А.С. Корягин, Е.В. Ястребова // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2000. – Т.130, №7. – С.35-38.
  30. Лазарева Г.А. Протективное действие активаторов биологического окисления при нитритной интоксикации у крыс / Г.А. Лазарева, И.Л. Бровкина // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – Т.50, №7. – С.8-12.
  31. Ларенцова Л.И. Антистрессорные эффекты антиоксиданта мексидола в экспериментальных и клинических условиях / Л.И. Ларенцова, Т.А. Воронина, Х. Хубиев // Рос. стоматол. журн. – 2005. – № 2. – С.48-50.
  32. Ларенцова Л.И. Премедикация антиоксидантом мексидолом на фоне антигемотоксической терапии у больных пародонтитом / Л.И. Ларенцова, Ю.М. Максимовский, Т.А. Воронина, К.Р. Григорян // Стоматология. – 2002.- №2.- С.20-22.
  33. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия / Л.Д. Лукьянова // Вестн. РАМН. – 1999. – №3. – С.18-25.
  34. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2004. – № 2. – С.2-11.
  35. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Вестн. РАМН. – 2000. – №9. – С.3-12.
  36. Лукьянова Л.Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов / Л.Д. Лукьянова, Э.Л. Германова, А.И. Лыско // Вестн. РАМН. – 2007. – №2. – С. 55-62
  37. Лукьянова Л.Д. Энерготропное действие сукцинатсодержащих производных 3-оксипиридина / Л.Д. Лукьянова, Э.Л. Германова, Т.А. Цыбина [и др.] // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2009. – Т. 148, № 10. – С. 388-392.
  38. Оковитый С.В. Антигипоксанты / С.В. Оковитый, А.В. Смирнов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2001. – № 3. – С.76-80.
  39. Основные методы лечения детей, страдающих митохондриальными заболеваниями / [Л.З. Казанцева, Э.А. Юрьева, Е.А. Николаева и др.] – М., 1999. – С.16.
  40. Петрович Ю.А. Результаты и перспективы применения мексидола в стоматологии / Ю.А. Петрович, Т.В. Сухова, Т.И. Лемецкая // Стоматология. – 2004. – Т.83, №6. – С.17-22.
  41. Попков В.Л. Активность NO-синтазы и содержание конечных метаболитов оксида азота в десне при экспериментальной патологии / В.Л. Попков, И.А. Фильчукова, Н.В. Лапина [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2005. – Т.140, №10. – С.384-386.
  42. Применение препарата мексидол в профилактике и комплексном лечении воспалительных заболеваний полости рта : учебно-методическое пособие [для врачей] / [Т.И. Лемецкая, Э.М. Кузьмина, Т.В. Сухова, Ю.А. Петрович] / Моск. гос. медико-стоматол. ун-т. – М., 2005.
  43. Саратиков А.С. Влияние аммония сукцината на фармакологические эффекты кислоты ацетилсалициловой / А.С. Саратиков, А.П. Булатников, А.И. Венгеровский [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – №5. – С.56-58.
  44. Семиголовский Н.Ю. Применение антигипоксантов в остром периоде инфаркта миокарда / Н.Ю. Семиголовский // Анестезиол. и реаниматол. – 1998. – №2. – С.56-59.
  45. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран / Скулачев В.П. – М. : Наука, 1989. – 564 с.
  46. Смирнов А.В. Антигипоксанты в неотложной медицине / А.В. Смирнов, Б.И. Криворучко // Анестезиол. и реаниматол. – 1998. – №2. – С.50-55.
  47. Смирнов Л.Д. Современные средства и методы антиоксидантной фармакотерапии. 2. Клиническое применение гетероароматических антиоксидантов / Л.Д. Смирнов // Энциклопедия инженера-химика. – 2007. – № 6. – С. 15-27.
  48. Сокирко Т.А. Влияние туберкулостатических препаратов и сукцината натрия на функциональное состояние митохондрий печени при туберкулезе / Т.А. Сокирко // Вопр. мед. химии. – 1987. – Т.33, №4. – С. 83-86.
  49. Столярова Л.Г. Синтез, психофармакологическая и антигипоксическая активность бета-замещенных пиридинкарбоновых кислот / Л.Г. Столярова, Р.Н. Ахундов, И.Х. Рахманкулова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 1986. – Т.20, №1. – С.45-47.
  50. Сухова Т.В. Результаты и перспективы применения мексидола в стоматологии / Т.В. Сухова, Ю.А. Петрович, Т.И. Лемецкая // Стоматология. – 2004. – № 6. – С.17-22.
  51. Сухова Т.В. Сравнение эффективности разных способов введения мексидола при лечении пародонтита под контролем нового объективного метода оценки состояния пародонта / Т.В. Сухова, Ю.А. Петрович, Т.И. Лемецкая // Росс. стоматол. журн. – 2008. – №1. – С.26-30.
  52. Чеснокова Н.П. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова [и др.] // Фундамент. исследования. – 2006. – № 8 – С. 18-25.
  53. Шилов А.М. Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике / А. М. Шилов // Рус. мед. журн. – 2004. – № 2. – С.112-114.
  54. Штурм Р. Радиорезистентность мышей при включении в рацион янтарной кислоты и ее солей / Р. Штурм, Ю.Ю. Иваницкий // Радиобиология. – 1992. – Т.32, №1. – С.117-120.
  55. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / под ред. М.Н. Кондрашовой, Ю.Г. Каминского, Е.И. Маевского. – Пущино : ИТЭФ РАН, 1997. – 300 с.
  56. Bashkatova V. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during phenylethyltetrazole-induced epileptiform model seizures / V. Bashkatova, V. Narkevich, G. Vitskova, A. Vanin // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2003. – V.27, №3. – P.487-492.
  57. Bonazzi A. Regulation of cyclooxygenase-2 by hypoxia and peroxisome proliferators in the corneal epithelium / A. Bonazzi, V. Mastuyugin, P.A. Mieyal [et al.] // J. Biol. Chem. – 2000. – V. 275, №4. – P.2837-2844.
  58. Chan A.C. Interaction of antioxidants and their implication in genetic anemia / A.C. Chan, C.K. Chow, D. Chiu // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1999. – V. 222, №3. – P. 274-282.

59. Saikumar P. Mechanisms of cell death in hypoxia/reoxygenation injury / P. Saikumar, Z. Dong, J.M. Weinberg, M.A. Venkatachalam // *Oncogene*. – 1998. – V.17, №25. – P.3341-3349.

60. Tretter L. Effect of succinate on mitochondrial lipid peroxidation. The protective effect of succinate against functional and structural changes induced by lipid peroxidation / L. Tretter, G. Szabados, A. Ando, I. Horvath // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1987. – V.19, №1. – P. 31-44.

### Реферат

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИГИПОКСАНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

Бойченко О.Н., Насанкина Е.С., Костенко В.А.

Ключевые слова: антигипоксанта метаболічного дії, тканинна (біоенергетична) гіпоксія, окислювальний метаболізм, стоматологія.

В статтю проаналізовані сучасні підходи до створення та застосування антигипоксанта метаболічного дії, механізми їх дії на окислювальні та відновлювальні процеси в пошкоджених тканинах. Підкреслюється висока ефективність застосування антигипоксанта в стоматологічній практиці. Особливий інтерес викликає можливість застосування антигипоксантичних засобів в комплексній терапії гнійно-воспалювальних захворювань щелепно-лицьової області, слизової оболонки порожнини рота, гострих і хронічних сialoadenit на фоні супутньої патології, супроводжуваної розвитком системної гіпоксії.

### Summary

#### PROSPECTS OF METABOLIC ANTIHYPOXANTS USE AT STOMATOLOGY

Boychenko O.N., Nasankina E.S., Kostenko V.A.

Key words: antihypoxants with metabolic effect, tissue (bioenergy) hypoxia, oxidative metabolism, stomatology.

The paper is devoted to the analysis of the modern approaches to creation and application of antihypoxants with metabolic effect mechanisms of their action on oxidative and reparative processes in the damaged tissues. The high effectiveness of the antihypoxants application in stomatological practice is emphasized. The use of antihypoxic agents in complex treatment of purulent and inflammatory diseases of maxillo-facial area, oral mucosa, acute and chronic sialoadenitis especially with associated systemic hypoxia diseases has particular interest.

УДК 616-092.18-092.9:615.916'175

**Костенко В.О., Соловйова Н.В., Коваленко О.В., Левченко О.А., Сорокін Б.В., Стасюк О.А., Фартушна А.М., Богданов О.В.**

### **МЕХАНІЗМИ АУТОРЕГУЛЯЦІЇ УТВОРЕННЯ ОКСИДУ АЗОТУ В ОРГАНІЗМІ ССавців ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ ПРИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*У статті проаналізовано шляхи утворення оксиду азоту, взаємозв'язок NO-синтазних та нітрат- і нітрит-редуктазних реакцій, порушення їхньої спряженості за умов патологічних процесів. На підставі власних досліджень зроблено висновок, що умов продукції великої кількості NO порушення вироблення навіть порівняно незначних концентрацій оксиду азоту конституціональними NO-синтазами може мати принципове патогенетичне значення. Припускається існування механізму, при реалізації якого клітини "розпізнають" не тільки молекулярну будову, але й походження NO – чи то є продуктом нітритредуктазних реакцій, або певних NO-синтаз (індуцибельної або конституціональних).*

Ключові слова: оксид азоту, NO-синтази, нітрат- і нітрит-редуктази, цикл оксиду азоту, ауторегуляція, патологічні процеси.

Оксид азоту (NO) являє собою розчинний у воді та жирах безколірний газ, є однією з найбільш важливих біологічних сполук. Середній час життя у біологічних тканинах 5,6 с. Не дивлячись на це NO може виконувати не тільки аутокринні, але й паракринні функції, що пов'язано з високим коефіцієнтом дифузії NO (у 1,4 рази вище, ніж у кисню [3,12]) та здатністю стабілізуватися шляхом включення до динітрозильних комплексів заліза або до S-нітрозотіолів, які в подальшому можуть поступово вивільняти NO. Такі NO-вмісні комплекси утворюють у тканинах фізіологічно активне депо оксиду азоту. Це дає можливість NO транспортуватися на відстані, які перевищують у всякому разі в декілька разів розміри клітин.

Молекула NO парамагнітна містить непарну кількість електронів, один з яких має неспарений спин, що перетворює її у високореактивний радикал, який вільно проникає через біологічні мембрани та

легко реагує з іншими речовинами [12].

Основними первинними мішенями NO вважаються іони та комплекси перехідних металів, у зв'язку з чим NO може брати участь у регуляції активності будь-якого біополімера, що утворює такі комплекси, у тому числі металозалежних ферментів. Цей взаємозв'язок може призвести як до активації, так і до інгібування ферментативної активності. NO легко вступає у зв'язок з простетичною гемовою групою та залізо-сірними комплексами ряду ферментів та білків, таких як гуанілатциклаза, власне самих NO-синтаз, гемоглобіну, мітохондріальних ферментів (НАДН-убихінонредуктази, цитохромів), ферментів циклу Кребсу (цис-аконітази), ферментів синтезу білка та ДНК [30,33].

Взаємодія NO з цими мішенями має важливе значення в цитотоксичній дії макрофагів, у розслабленні м'язів судин та шлунково-кишкового тракту, у переносі