

ПОТЕНЦІОВАННЯ ЛІПОФЛАВОНОМ ЛІКУВАЛЬНОГО ЕФЕКТУ АМІЗОНУ В УМОВАХ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ ЗАГОСТРЕНОГО ПЕРЕБІГУ

Кукурудз Н.І.

Івано-Франківський національний медичний університет

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ЛИПОФЛАВОНОМ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА АМИЗОНА В УСЛОВИЯХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Кукурудз Н.И.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

INCREASE IN AMISON POTENCY BY LIPOFLAVON IN ACUTE CENDITION OF GENERALIZED PERIODONTITES IN PATIENT WITH METABOLIC SYNDROME

Kukurudz N.I.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. Проведено дослідження у 44 хворих на генералізований пародонтит (ГП) загостреного перебігу II ступеня розвитку. Встановлено, що розвиток захворювання супроводжується суттєвими порушеннями клінічних показників стану тканин пародонту з паралельним підвищенням рівня ТБК-активних продуктів, збільшенням активності церулоплазміну й зменшенням насичення трансферину крові залізом та порушенням процесів реалізації спадкової інформації на клітинному рівні. Комплексне лікування пацієнтів на ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку з використанням амізону всередину, композиції амізону-етоній-силлард-П та ліпофлавоноу місцево сприяло поліпшенню клінічного стану та позитивній динаміці показників ПОЛ-АОЗ, посиленню всіх етапів транскрипційно-трансляційного апарату клітин, дозволило забезпечити тривалу клініко-рентгенологічну ремісію впродовж 12 місяців. Отримані результати обґрунтовують доцільність використання досліджуваних препаратів у комплексній терапії ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку.

Ключові слова: генералізований пародонтит загостреного перебігу II ступеня розвитку, амізон, ліпофлавоно.

Резюме: Проведено исследование 44 больных генерализованным пародонтитом (ГП) обостренного течения II степени тяжести. Установлено, что развитие заболевания сопровождается существенными нарушениями клинических показателей состояния тканей пародонта с параллельным повышением уровня ТБК-активных продуктов, увеличением активности церулоплазмينا и уменьшением насыщения трансферина крови железом, нарушением процессов реализации наследственной информации на клеточном уровне. Комплексное лечение пациентов на ГП обостренного течения II степени тяжести с использованием амизона внутрь, композиции амизон-этоний-силлард-П и липофлавона местно способствовало улучшению клинического состояния и положительной динамике показателей ПОЛ-АОЗ, усилению всех этапов транскрипционно-трансляционного аппарата клеток, разрешило обеспечить длительную клинико-рентгенологическую ремиссию в течении 12 месяцев. Полученные результаты обосновывают целесообразность использования исследуемых препаратов в комплексной терапии ГП.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит обостренного течения II степени тяжести, амизон, липофлавоно.

Summary: An examination of 44 patients was done on generalized periodontitis (GP) of the sharp period of II degree of development. It is set that the development of disease is accompanied by substantial violations of clinical indexes of the state of fabrics of paradontium with the parallel increase of level of TBA-active products, increase of activity of ceruloplasmin and reduction of satiation to the transferrin of blood by iron and violation of processes of realization of the inherited information on a cellular level. Complex treatment of patients with GP of the sharp period of II of degree with the use of amison inward, compositions of amison-etonyi-syllard-P | and lipoflavon locally encouraged the improvement of the clinical state and positive dynamics of indexes of LOP-AOD, to strengthening of all stages of transcriptionally-translationaly part of cells, allowed to provide the strong clinic-radiological remission during 12 months. The received results motivate the reasonable use of the investigated preparations in complex therapy of GP of the sharp period of the II of degree of development.

Keywords: generalized periodontitis, amison, lipoflavon.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Дистрофічно-запальні захворювання пародонта, що проявляються діалектичною єдністю запальних реакцій із порушенням структури й функції навколорізних тканин є найпоширенішими серед стоматологічних недуг. Розповсюдженість захворювань тканин пародонта досягає 90% жителів планети та продовжує зростати у зв'язку з тим, що досить часто зустрічаються ускладнені форми уже в молодому віці [5]. Серед цих захворювань центральне місце займає генералізований пародонтит (ГП), що поряд з високою поширеністю захворювання зумовлено також його поліетіологічністю, важкістю перебігу, складністю та недостатньою ефективністю лікування [6]. Серед чинників розвитку ГП чільне місце посідають мікроорганізми, здатні індукувати складні патогенетичні ланки захворювання з активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та ослабленням антиоксидантного захисту організму (АОЗ), порушенням імунологічної реактивності з гіперпродукцією прозапальних цитокінів, змінами спадкових факторів. Поєднання мікробного фактора з ослабленням захисних сил організму є вирішальним пусковим механізмом виникнення захворювання й лежить в основі хронізації патологічного процесу в

тканинах пародонту [9]. Відомо, що запальна та імунна реакції детермінуються генетично, але реалізуються в конкретних умовах зовнішнього середовища [10].

Враховуючи поліетіологічну природу ГП, в його комплексній фармакотерапії для оптимізації ефекту можна вважати за доцільне застосування лікарських засобів з полівалентною фармакологічною дією, які здатні суттєво впливати на різні ланки етіології та патогенезу захворювання. Зокрема, перспективними є лікарські засоби, які здатні покращувати метаболічні процеси, забезпечувати детоксикацію вогнищ ураження, пригнічувати запальні процеси.

Нашу увагу привернули вітчизняні препарати амізон та ліпофлавоно з полівалентною фармакологічною дією.

Амізон – похідне ізонікотинової кислоти (N-метил-4-бензил-карбамідопиридинію йодид), належить до досить вдалих розробок українських фармакологів із широким спектром фармакодинамічних ефектів, дозволений до клінічного застосування Фармакологічним комітетом МООЗ України в 1996 році. Передумовою до його застосування у хворих на ГП слід вважати наявність протизапальної, імунокорегуючої, інтерферогенної та генопротекторної дії, можливість сприяти репарації ДНК та ядерних структур [1], які

відповідають потребам патогенетичної терапії. Позитивна фармакодинаміка амізону сприяє все ширшому його застосуванню у стоматологічній практиці [2].

До числа препаратів із широким спектром фармакологічної дії належать біофлавоноїди, серед яких найпотужнішим антиоксидантом, у тому числі серед антиоксидантів інших груп, виступає кверцетин [3]. Кверцетин усуває продукти пероксидації, захищає ліпідний шар клітинних мембран від окислення, активує ферменти антиоксидантного захисту, проявляє протизапальну дію, зумовлену блокадою 5-ліпоксигенази – ключового ферменту біотрансформації арахідонової кислоти за ліпоксигеназним шляхом метаболізму, запобігає порушенню окисного гомеостазу організму, що є основою патогенезу гіпоксичного синдрому, має імуномодулюючий вплив, помірну анаболічну, капілярозміцнюючу, протиалергічну дію, стимулює репарацію тканин, має гіполіпемічні, спазмолітичні, антидотні, радіопротекторні, антиульцерогенні, гепато- та кардіопротекторні властивості [8]. Однак, фармакотерапевтичне застосування кверцетину обмежується низькою біодоступністю. Перспективним шляхом створення ефективної лікарської форми стало введення кверцетину до ліпосомальної структури й отримання препарату ліпофлавоном – поєднання кверцетину й лецитину [4]. Лецитинові ліпосоми, вбудовуючись у субклітинні мембрани клітин, стабілізують та відновлюють їхню цілісність, забезпечують перенесення ліків, спричиняють антигіпоксичну, антиоксидантну дію, забезпечують підтримання енергетичного метаболізму клітин, тканин і органів, що перебувають у стані гіпоксії [11, 14].

Метою нашої роботи стало дослідження ефективності лікування хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку із включенням у комплексну терапію препаратів політропної дії амізону та ліпофлавоном на основі вивчення взаємозв'язків між клінічними показниками стану тканин пародонту, змінами процесів ПОЛ-АОЗ та функціонального стану геному (ФСГ) букальних епітеліоцитів слизової оболонки порожнини рота (СОПР).

Матеріали і методи

Обстежено 14 здорових осіб та 44 хворих на генералізований пародонтит загостреного перебігу II ступеня розвитку, з них 21 – склали хворі, яким проводили базову терапію. 23 хворим на тлі базової терапії для підсилення лікувального ефекту призначали амізон всередину та додатково місцево в пародонтальні кишені (ПК) вводили 1-1,5 мл емульсії ліпофлавоном (ЗАТ “Біолік”), а через 20-30 хв вносили композицію амізон-етоній-силард (А-Е-С) – курс 6-7 разів з інтервалом у 2 дні. Емульсію ліпофлавоном готували перед застосуванням шляхом додавання до флакону з препаратом 30 мл фізіологічного розчину, попередньо підігрітого до 37-39°C.

Для оцінки важкості перебігу ГП та ефективності лікування проведено дослідження клінічних показників проведено поряд із вивченням впливу лікування на стан процесів ПОЛ за вмістом ТБК-активних продуктів – за методикою Э.Н. Коробейниковой (1989), активність металоферментів у сироватці крові вивчали за методикою Г.О. Бабенка (1999). ФСГ вивчали за станом інтерфазних ядер епітеліоцитів СОПР за методикою К.П. Ганіної, Л.М. Ясакової (1990); забарвлювали препарати за Фольгеном у модифікації Л.С. Ковальчук (1997). Ступінь вірогідності отриманих результатів встановлювали варіаційно-статистичним методом із використанням стандартного пакету програми “STATISTICA 6.0” та визначення показника достовірності розбіжностей за Стьюдентом і коефіцієнта кореляції (r_{xy}) за методом Пірсона.

Результати та їх обговорення

При клінічному обстеженні хворих даної групи спостерігали наростання інтенсивності запального процесу в пародонті.

Так, порівняно з даними в разі ГП I ступеня розвитку, встановлено зростання індексу гігієни (ІГ) в 1,43 рази ($p<0,01$); папілярно-маргінально-альвеолярного індексу – в 2,05 рази ($p<0,01$); пародонтального індексу – в 1,61 рази ($p<0,01$); індексу кровоточивості – в 2,30 рази ($p<0,001$); а глибина пародонтальних кишень (ПК) збільшилась в 1,90 рази ($p<0,001$).

У крові хворих, порівняно зі здоровими, виявлено підвищення вмісту ТБК-активних продуктів на 40,9% ($p<0,01$); підвищення активності церулоплазміну (ЦП) на 62,26% ($p<0,01$); зменшення насиченості трансферину залізом (ТФ) на 23,92% ($p<0,01$). Встановлено значне зростання співвідношення зростання ЦП/ТФ, яке склало $285,63 \pm 13,16$ порівняно з $138,43 \pm 10,89$ у здорових. Ці факти свідчать про те, що дисбаланс у системі ПОЛ-АОЗ ініціює розвиток запального процесу, сприяє порушенню структури та функції клітинних мембран, синтезу колагену і посиленню резорбції кісткової тканини.

Комплексним аналізом показників ФСГ епітеліоцитів СОПР виявлено зниження індексу хроматизації (ІХ) в 2,22 рази ($p<0,001$) та збільшення кількості морфологічно змінених ядер (МЗЯ) у 3,74 рази ($p<0,001$), що свідчить про гальмування транскрипційного етапу реалізації спадкової інформації. У чоловіків більш виразним було зниження ядерцевого індексу (ЯІ) в 2,4 рази ($p<0,001$), що свідчить про виснаження компенсаторних механізмів клітин. Виявлено вірогідне зниження індексу статевого хроматину (СХ) в жінок та підвищення його в чоловіків, зміни якого наростали із поглибленням тяжкості захворювання. Зменшення їх у хворих на ГП свідчить про зростання конденсації хроматину, що є одним із перших етапів апоптозу клітин, який сприяє розвитку деструкції в пародонті.

Клінічними дослідженнями встановлено високу ефективність лікування, яка характеризувалася ущільненням ясен, відсутністю гіперемії та набряку на тлі зменшення глибини ПК та суттєвим зменшенням рухомості зубів. Встановлено також достовірно меншу тривалість лікування – $6,38 \pm 0,07$ сеансів проти $8,23 \pm 0,08$ ($p<0,05$) у контролі та тривалу ремісію продовж 12 місяців – у хворих основної групи в 76,2% випадків проти 47,37% випадків ($p<0,05$) у контролі.

У результаті проведеного лікування вміст ТБК-активних продуктів у хворих основної групи зменшився на 27,4% ($p<0,01$), що свідчить про пригнічення процесів ПОЛ. Одночасно встановлено відновлення АОЗ за зменшенням співвідношення ЦП/ТФ на 52,9% ($p<0,01$). Досліджувані показники залишалися стабільними протягом всього періоду спостереження при збереженні вірогідної різниці з даними у хворих групи контролю. Такий ефект пояснюється як здатністю амізону знижувати проникність мікроциркуляторного русла, гальмувати дегрануляцію базофільних гранулоцитів і виділення медіаторів запалення, так і посиленням антиоксидантної дії амізону ліпофлавоном завдяки його властивості стабілізувати ліпосомальні мембрани, блокувати 5-ліпоксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти.

Комплексне лікування позитивно вплинуло на показники ФСГ епітеліоцитів СОПР, яке у жінок проявилось зростанням ІХ в 2,12 рази ($p<0,05$) відносно величин до лікування, СХ – у 1,53 рази ($p<0,01$), зменшенням вмісту МЗЯ в 3,23 рази ($p<0,001$) та нормалізацією ЯІ. Значно менша ефективність виявлена при застосуванні базової терапії. Так, у осіб жіночої статі ІХ, ЯІ та СХ були вищі, порівняно з контрольною групою хворих на 30,8%; 22,4% та 19,1% ($p<0,05$), а кількість МЗЯ меншою на 47,0% ($p<0,05$). У чоловіків величини аналогічних індексів були вищі відповідно з контрольною групою на 13,3%; 24,2% та 31,8% ($p<0,05$) при зменшення кількості МЗЯ на 32,0% ($p<0,05$).

Одержані результати засвідчують можливість корекції порушень процесів реалізації спадкової інформації на клі-

тинному рівні у хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку з використанням амізону в поєднанні з ліпофлавоном, які позитивно впливають на всі етапи експресії генів, особливо на епігенетичні модифікації хроматину, що детермінують його транскрипційну активність. Матеріальну основу таких модифікацій складають метилювання цитозинових основ ДНК, ковалентні перетворення пістонів у складі хроматину [7, 13]. Лікарські препарати, які впливають на функцію транскрипційно-трансляційного апарату клітин, діють переважно через епігенетичні модифікації хроматину, які мають тривалий позиційний ефект у геномі й що найважливіше – є зворотними.

Висновки

1. Розвиток ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку супроводжується суттєвим порушенням клінічних показників стану тканин пародонту у взаємозв'язку з підвищенням рівня ТБК-активних продуктів у крові, збільшенням активності ЦП й зменшенням насичення трансферину крові залізом, а також порушенням процесів реалізації спадкової інформації на клітинному рівні (зменшенням ІХ, ЯІ та збільшенням кількості МЗЯ), незалежно від статі та зниженням індексу СХ в жінок та зростанням його в чоловіків.

2. Комплексне лікування пацієнтів на ГП загостреного перебігу II ступеня з використанням амізону всередину, композиції амізон-етоній-силлард-П та ліпофлавоно місцево сприяло поліпшенню клінічного стану та позитивній динаміці ПОЛ-АОЗ, посиленню всіх етапів транскрипційно-трансляційного апарату клітин, дозволило забезпечити тривалу клініко-рентгенологічну ремісію впродовж 12 місяців у 76,2% випадків проти 47,4% у контролі.

3. Отримані результати щодо покращення клінічних, біохімічних, цитогенетичних показників хворих на ГП загостреного перебігу II ступеня розвитку суттєво доповнюють традиційну схему терапії, патогенетично обґрунтовують доцільність використання досліджуваних препаратів у комплексній терапії даної патології.

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у поглибленому вивченні кореляційних зв'язків між показниками ПОЛ-АОЗ та цитокінового профілю крові при генералізованому пародонтиті.

Література

1. Антиоксидантна система захисту організму / І.Ф. Беленічев, Ю.І. Губський, Е.Л. Левицький [та ін.] // *Соврем. пробл. токсико-*

логии. – 2000. – № 3. – С. 24-31.

2. Борисенко А.В. Эффективность применения композиции амізон-метронидазол в комплексной терапии генерализованного пародонтита / А.В. Борисенко, Л.И. Тивоненко // *Современная стоматология.* – 2003. – № 3. – С. 20-23.

3. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: метод. рекомендації / Н.П. Максютіна, О.О. Мойбенко, О.М. Пархоменко [та ін.] — К., 2000. — 13 с.

4. Вплив кверцетину на структуру і властивості фосфоліпідного бішару ліпосом / Г.Г. Горюшко, Г.С. Григор'єва, Н.Ф. Коханович, О.В. Величко // *Досягнення біології та медицини.* – 2005. – № 2 (6). – С. 62-65.

5. Данилевский Н.Ф. Распространенность основных стоматологических заболеваний и состояние гигиены полости рта у населения различных регионов Украины (по обрачаемости) / Н.Ф. Данилевский, Л.Ф. Сидельникова, А.Г. Ткаченко // *Современная стоматология.* – 2003. – № 3 (23). – С. 14-16.

6. Курякина Н.В. Заболевания пародонта. / Н.В. Курякина, Т.Ф. Кутепова. – М.: Медицинская книга. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 250 с.

7. Лебедев И.Н. Эпигенетические аспекты безопасности вспомогательных репродуктивных технологий / И.Н. Лебедев, В.П. Пузырев // *Генетика.* – 2007. – Т. 43, № 9. – С. 1157-1171.

8. Ліпосомальний кверцетин при експериментальному променевому ураженні у мишей – радіопротекторна дія / О.В. Стефанов, Л.М. Шеремета, Я.С. Гудивок [та ін.] // *Ліки.* – 2006. – № 1-2. – С.48-51.

9. Машенко И.С. Клинико-микробиологический и иммунологический статус генерализованного катарального гингивита и его коррекция / И.С. Машенко, А.В. Самойленко, Т.А. Пиндус // *Вісник стоматології.* – 2006. – № 1. – С. 46-50.

10. Мюллер Х.-П. Пародонтология: пер. с нем. / Х.-П. Мюллер. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.

11. Перова А.И. Влияние комплексных лецитиновых препаратов на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в ротовой жидкости у больных генерализованным пародонтитом / А.И. Перова // *Вісник стоматології.* – 2001. – № 1. – С. 23-25.

12. Попова О.І. Клінічна ефективність комбінації амізону з пробіотиком у комплексному лікуванні герпетичної інфекції порожнини рота / О.І. Попова // *Современная стоматология.* – 2006. – № 4. – С. 83-85.

13. Janisch R. Epigenetic regulation of gene expression / R. Janisch, A. Bird // *Nature Genetics.* – 2003. – Vol. 17. – P. 142-146.

14. Soloviev A.I. Saline containing phosphatidylcholine liposomes possess ability to restore endothelial function damaged resulting from i-irradiation / A.I. Soloviev, A.V. Stefanov, S.V. Tishkin // *J. of Physiol. and Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53, №4. – P.701-712.

Одержано 10.09.2012 року.

УДК 613.955+616-08.

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ФОРМУВАННІ ВАРІАНТУ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Литвинець Л.Я., Синоверська О.Б.

Івано-Франківський національний медичний університет

THE ROLE OF CYTOKINE STATUS DISTURBANCES IN FORMING PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Lytvynets L.Ya., Synoverska O.B.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. Проаналізовано особливості цитокінового статусу (вміст ІЛ-4 та ІЛ-6) у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від її контрольованості. Показано, що при бронхіальній астмі спостерігається цитокіновий дисбаланс, який проявляється значним збільшенням рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6) та зниженням протизапальних (ІЛ-4). Встановлено, що характер змін рівня цитокінового профілю залежить від ступеня контрольованості захворювання: найвищий рівень сироваткового ІЛ-4 зустрічається при неконтрольованій, а підвищений вміст ІЛ-6 при збереженому рівні ІЛ-4 – при контрольованій бронхіальній астмі. Детерміновано роль цитокінопоередкового