

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНОВМИСНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ 1-2 СТУПЕНІВ ЗА ПОКАЗНИКОМ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ – МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ

Харківський національний медичний університет

Найбільш ранні та суттєві зміни при генералізованому пародонтиті (ГП) з'являються на рівні мембранних систем [3, 6]. Установлено, що при ГП посилюються та активізуються процеси вільнорадикального окислення (ВРО) ліпідів із подальшим нагромадженням активних форм кисню, що призводить до накопичення перекисних продуктів і вільних радикалів із порушенням структури й функціональної організації клітинних мембран із подальшим порушенням метаболізму [1, 3, 9]. Сформульовано мембранну концепцію виникнення, перебігу та рецидивування ГП [6]. Ураховуючи важливу роль патології мембран у розвитку пародонтиту [6], до групи пародонтопротекторів слід віднести і мембраностабілізуючі фосфоліпидовмісні препарати, дія яких досягається шляхом безпосереднього вбудовування молекул фосфоліпідів у структуру ушкоджених мембран, заміщення дефектів і відновлення порушеної бар'єрної функції і цілісності подвійного ліпідного шару клітинних мембран [6, 8, 12]. Ці препарати здатні гальмувати дистрофічні та атрофічні процеси в тканинах пародонта. Установлено чітку залежність між клінічною формою, тяжкістю, характером запального процесу в пародонті і станом біологічних мембран клітин тканин пародонта [6]. Також патогенетично обґрунтованим є використання в ролі пародонтопротекторів препаратів антиоксидантної дії, які запобігають гіперактивності ВРО в тканинах [3], та показана їх ефективність [1, 9].

У зв'язку з широким спектром біологічної дії природний флавоноїд кверцетин широко застосовується в медицині та стоматології. Показана його інгібіторна дія до 5-ліпоксигенази, антиоксидантна, імуномодуюча, протизапальна, вазодилаторна, протівірусна, протиалергічна, ангіопротекторна, антигіпоксична дії та ін. [5, 9, 10]. Кверцетин з успіхом застосовувався в пародонтології в ролі місцевої [4, 5, 11, 13] та загальної терапії [2, 9, 13].

Доцільність застосування в комплексному лікуванні ГП препаратів есенціальних фосфоліпідів, зокрема лецитину (фосфатидилхоліну), обґрунтована їхніми біологічними функціями, серед яких основна – мембранна [6], а також синергізмом дії фосфоліпідів з антиоксидантами [6, 12].

Отримані дані про синергізм дії фосфоліпідів із антиоксидантами дозволяють судити про перспективність використання кверцетину в комплексі з лецитином і свідчать про актуальність досліджень, спрямованих на розробку нових, патогенетично обґрунтованих, комплексних препаратів для профілактики і лікування запальних та дистрофічно-запальних захворювань пародонта.

Новітньою розробкою в цій галузі стало створення комбінованого ліпосомального препарату – ліпофлаону (ЗАТ «Біолік», Україна) в який входять кверцетин та лецитин. Ліпосомальна структура препарату забезпечує розчинність кверцетину і його біодоступність та є транспортним засобом для доставки кверцетину до осеред-

ку ураження. Таким чином, склад ліпофлаону забезпечує його лікувальний вплив на основні патогенетичні ланки ГП. Нині різноманітні ефекти в лікуванні хворих на ГП ліпофлаоном тільки починають вивчати [7, 15].

Мета – порівняльна оцінка місцевої медикаментозної терапії з використанням препаратів, що містять кверцетин, у лікуванні хворих на ГП хронічного перебігу 1-2 ступенів за показником ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА).

Матеріал та методи дослідження. Для вивчення ефективності використання ліпосомального кверцетин-лецитинового комплексу (ЛКЛК) (ліпофлаон) у комплексному лікуванні ГП хворі були розподілені на дві групи. Основну групу склали 20 хворих на ГП, яким разом із базисним лікуванням додатково місцево призначали ЛКЛК у вигляді суспензії, приготованої *ex tempore*, яка містить 138 мг лецитину та 3, 75 мг кверцетину. Суспензію готували при змішуванні 1/4 частин умісту флакона з 5 мл ізотонічного 0, 9 % розчину хлориду натрію, підігрітого до 38°C. Групу порівняння склали 18 пацієнтів, які отримували базисне лікування з місцевим використанням гелю з гранул кверцетину (ЗАТ НВЦ «Борщатівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна). Пів-пакета (1 г) «Гранул кверцетину» розчиняли в 10 мл води до отримання гелю, який містить 20 мг кверцетину. Крім того, хворим кожної групи призначали 2 г «Гранул кверцетину» 3 рази за добу всередину протягом 1 місяця.

Місцеве введення препаратів кверцетину в тканини пародонта проводили за допомогою індивідуальних тонкостінних пародонтальних кап (Патент на корисну модель № 39231, 10. 02. 09 р., Бюл. № 3, 2009 р.), що виготовляються способом термоформування. Цей вид лікування хворі можуть проводити самостійно в домашніх умовах.

ГП діагностували відповідно до загальноприйнятих клінічних та параклінічних методів обстеження. Для встановлення діагнозу використовували класифікацію захворювань пародонта М. Ф. Данилевського (1994).

У пацієнтів у ранкові години натщесерце проводили забір ротової рідини (РР) для біохімічних досліджень в хімічно чисті пробірки. Перед забором РР ротову порожнину 3 рази споліскували кип'яченою водою. Потім РР центрифугували 20 хв. при 3000 об/хв і надосадову рідину відбирали в чисті епіндорфи. Проби зберігали в замороженому вигляді при -20°C . Реєстрацію показників проводили до лікування та після курсу лікування через 1 місяць.

Рівень МДА в супернатанті РР визначали методом Uchiyama M. & Michaga M. у модифікації Волчегорського І. А. та співавт. за тестом із тіобарбітуровою кислотою [14]. Як контроль для біохімічних показників слугували дані досліджень РР, проведених у 14 осіб з інтактним пародонтом. Достовірність виявлених відмінностей визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Установлено, що

у всіх обстежених у РР була підвищена концентрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА. При дослідженні концентрації кінцевого продукту ПОЛ МДА в РР у хворих на ГП хронічного перебігу встановлено, що при 1-2 ступенях тяжкості захворювання спостерігалось підвищення концентрації цього метаболіту в межах $7,05 \pm 0,49 - 7,11 \pm 0,52$ мкмоль/л для двох груп спостереження ($P < 0,001$). Підвищення було на 53 % у основній групі та 54 % у групі порівняння.

Нормою для МДА ми вважали значення цього показника в осіб, які не мали захворювань пародонта, $\sim 4,62 \pm 0,23$ мкмоль/л.

Отже, проведене біохімічне дослідження показало, що у хворих на ГП хронічного перебігу 1-2 ступенів тяжкості спостерігається посилення процесів пероксидації ліпідів у порівнянні з групою контролю з інтактним пародонтом. На це вказує достовірне ($P < 0,001$) збільшення кінцевого продукту ПОЛ у РР хворих, що свідчить про безпосереднє залучення процесів ПОЛ до патологічного процесу. Отримані результати підтверджують дані інших авторів та дають нам можливість вважати активацію процесів ПОЛ у тканинах пародонта патогенетичною ланкою при ГП.

Місцеве введення біоантиоксиданту кверцетину (гранули кверцетину та ЛКЛК) значною мірою пригнічувало активність вільнорадикальних процесів, про що можна судити з показників МДА. У обох групах ці показники знижувалися.

Місцева медикаментозна терапія хворих на ГП хронічного пере-

бігу 1-2 ступенів тяжкості захворювання з використанням ЛКЛК дозволила знизити (на 61 %) через 1 місяць після початку лікування вміст МДА в РР до $4,23 \pm 0,79$ мкмоль/л (контроль – $4,62 \pm 0,23$ мкмоль/л, $P > 0,05$), що на 8 % було нижче контролю. Лікування із застосуванням гелю з гранул кверцетину дозволило знизити (на 43 %) вміст цього показника до $5,14 \pm 0,48$ мкмоль/л, що достовірно не відрізнялося від показника контролю ($P > 0,05$).

Отже, використання ліпосомальної форми кверцетину сприяло гальмуванню проявів ПОЛ через 1 місяць після початку лікування хворих. У РР хворих на ГП хронічного перебігу 1-2 ступенів спостерігалось достовірне зниження вмісту МДА в порівнянні з показником до лікування на 61 %. При застосуванні гранул кверцетину в РР хворих на ГП також спостерігалось достовірне зниження вмісту МДА, але меншою мірою – на 43 %.

При порівнянні цих показників із контролем ми спостерігали дещо іншу картину. За застосування ЛКЛК уміст МДА при 1-2 ступенях ГП був зниженим на 8 % від норми ($P > 0,05$). За використання гранул кверцетину цей показник був вище неї на 11 % ($P > 0,05$).

Однчасне підвищення системної концентрації антиоксидантів у тканинах пародонта та покращання структурних характеристик мембран приводить до сповільнення вільнорадикальних реакцій, що і відобразилося нормалізацією вмісту МДА за застосування ЛКЛК.

Висновок. Можна підсумувати, що антиоксидантні ефекти ліпосомальної форми кверцетину переважають такі в гранул кверцетину, не залучених у ліпосомальну оболонку. Це дозволяє вважати, що провідним у механізмах реалізації захисних ефектів кверцетину є його захист ліпосомальною оболонкою від дії різних біологічних речовин.

Література

1. Белоключая Г. Ф. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита: автореф. дис. на соискание научн. степени доктора мед. наук: спец. 14. 00. 21 «Стоматология» /Г. Ф. Белоключая. – К., 1996. – 32 с.
2. Влияние применения кверцетина в комплексном лечении генерализованного пародонтита на показатели перекисного окисления липидов / Борисенко А. В., Чеснокова А. Л., Осинская Л. Ф. [и др.] // Проблемы медицины. – 1999. – № 7-8. – С. 54-56.
3. Воскресенский О. Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко // Стоматология. – 1991. – № 4. – С. 5-10.
4. Герелюк В. І. Роль ліпідних медіаторів у перебігу генералізованого пародонтиту та ефективність їх корекції в комплексному лікуванні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14. 01. 22 «Стоматологія» /В. І. Герелюк. – Івано-Франківськ, 2001. – 36 с.
5. Заверная А. М. Методы оценки и коррекции иммунных нарушений у больных с дистрофическo-воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта / Заверная А. М., Волосовец Т. Н., Андрущенко А. С. //Дентальные технологии. – 2005. – №5-6 (24-25). – С. 13-15.
6. Зубачик В. М. Мембранні механізми патогенезу та терапії запальних процесів пародонту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14. 01. 22 «Стоматологія» /В. М. Зубачик. – Львів, 2005. – 34 с.
7. Кукурудз Н. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування амізону в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 22 «Стоматологія» /Н. І. Кукурудз. – Івано-Франківськ, 2008. – 18 с.
8. Левицкий А. П. Биологическая роль лецитина и лечебно-профилактическое действие лецитиновых препаратов //Вісник стоматології. – 1996. – №3. – С. 252-258.
9. Леснухіна Г. Л. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту з корекцією порушень перекисного окислення ліпідів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 22 «Стоматологія» /Г. Л. Леснухіна. – К., 2000. – 19 с.
10. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: метод. рекомендації /Максютіна Н. П., Мойбенко О. О., Пархоменко О. М. [та ін.]. – К., 2000. – 13 с.
11. Осипенкова Т. С. Диференційна корекція перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 22 «Стоматологія» /Т. С. Осипенкова. – Полтава, 2001. – 19 с.
12. Перова Г. І. Експериментально-клінічне обґрунтування застосування лецитин-антиоксидантного комплексу при лікуванні генералізованого пародонтиту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 22 «Стоматологія» /Г. І. Перова. – Одеса, 2002. – 21 с.
13. Слабухіна В. А. Клініка, діагностика і лікування пародонтиту у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період (клініко-імунологічне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14. 01. 22 «Стоматологія» /В. А. Слабухіна. – Полтава, 2001. – 19 с.
14. Спектрофотометрическое определение продуктов перекисного окисления липидов //Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы); под ред. проф. А. И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 1997. – С. 48-52.
15. Черкесова О. В. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування нових антиоксидантів в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / О. В. Черкесова, О. В. Антонечко //XI конгрес Світової федерації українських лікарських товариств. – Полтава-Київ-Чикаго, 2006. – С. 209.

Стаття надійшла
1. 03. 2010 р.

Резюме

Анализ динамики снижения уровня МДА в ротовой жидкости у больных генерализованным пародонтитом при лечении разными формами кверцетина показал, что заключение его в липосомы имеет более выраженный эффект в отдаленные сроки наблюдения. Применение липосомального кверцетина позволило снизить уровень МДА через 1 месяц после лечения к показателям, которые достоверно не отличались от нормы.

Ключевые слова: пародонтит, лечение, кверцетин, липосомы.

Summary

Analysis of dynamics of decreased level of MDA in the oral liquid of the patients with periodontal disease treated by means of various forms of quercetin has demonstrated its insertion into liposomes to have a pronounced effect during a long-term survey. Using liposomal quercetin has allowed to decrease the level of MDA in 1 month after the treatment to the indices not significantly different from the norm.

Key words: periodontal disease, treatment, quercetin, liposomes.