

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Борисенко А.В.,
Паламарчук С.І.

ВПЛИВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА РЕГЕНЕРАЦІЮ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДЕФЕКТУ КІСТКИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Резюме. В статті представлені результати експериментального біохімічного дослідження впливу запропонованої медикаментозної композиції на регенерацію штучно створеного дефекту кістки нижньої щелепи щурів. Показана наявність у запропонованої композиції остеорегенераторних властивостей.

Ключові слова: паста для тимчасового заповнення кореневого каналу, метронідазол, ентеросгель, афлутон, біохімічне дослідження.

При лікуванні хронічного періодонтиту необхідно пригнітити умовнопатогенну мікрофлору кореневого каналу та забезпечити відновлення втрачених періапикальних тканин і періодонта (9, 13). Цього досягають ретельною інструментальною обробкою корневих каналів, застосуванням антибактеріальних препаратів та засобів, які стимулюють ріст сполучної і кісткової тканини (2, 17, 22). Це можуть бути різноманітні протизапальні, антибактеріальні препарати (антисептики, нітрофурани, антипротозойні, рослинні засоби тощо), особливо ті, що пригнічують анаеробну мікрофлору (4, 15). Для відновлення втрачених періапикальних тканин використовують різні мінеральні речовини, препарати ферментів, вітаміни, біологічно активні речовини (хонсурид, метилурацил, гепарин, ембріопласт тощо), імуномодулятори (левамізол, тимоген тощо), рослинні засоби (ераконд, умкалор тощо) та інші препарати (1, 4–7, 11, 14–19). Зазвичай, їх вводять у кореневі канали у вигляді розчинів на турундах (8, 10). Більш ефективним є використання комбінацій цих препаратів у вигляді паст для тимчасового заповнення корневих каналів (4, 15). Проте вважати проблему лікування хронічного періодонтиту та стимуляції відновлення періапикальних тканин вирішеною було б завчасно.

Для стимуляції процесів регенерації періапикальних тканин була запропонована паста для тимчасового заповнення кореневого каналу при лікуванні хронічних періодонтитів. Вона містить антибактеріальний препарат, що надійно

пригнічує анаеробну мікрофлору – метронідазол; препарат для видалення ексудату з кореневого каналу та періодонта – ентеросгель та препарат, який стимулює регенерацію кісткової тканини – афлутон. Дану суміш препаратів замішували у підібраній композиції *ex tempore* до консистенції пасти.

Матеріал і методи дослідження. Для підтвердження стимулюючої дії запропонованої композиції на кісткову тканину були проведені експериментальні дослідження на щурах з метою визначення її остеорепаративної дії. Зокрема був досліджений вплив запропонованої медикаментозної композиції на регенерацію штучно створеного дефекту кістки нижньої щелепи у щурів.

В якості препарату порівняння був використаний "Коллапан" ("Интермедапатит", Москва, Росія). Коллапан відносять до остеопластичних матеріалів, які застосовують для відновлення кісткової тканини і лікування гнійних ускладнень. До його складу входять: штучний (синтетичний) гідроксиапатит, колаген, лінкоміцин.

Дослідження було проведено на 35 білих щурах лінії Вістар (самці, 13–14 місяців), які були поділені на 7 груп:

- 1 група – інтактні щури (норма);
- 2 і 3 групи – щури з дефектом кісткової тканини щелепи без лікування (евтаназія на 10 й день (гр. № 2) і на 30 й день (гр. № 3);
- 4 і 5 групи – щури з дефектом кісткової тканини щелепи, який заповнювали запропонованою композицією в кількості 15

мг на щура (евтаназія на 10 й день (гр. № 4) і на 30 й день (гр. № 5);

- 6 і 7 групи – щури з дефектом кісткової тканини щелепи, який заповнювали коллапаном в кількості 2,5 мг на щура (евтаназію здійснювали на 10 й день (гр. № 6) і на 30 й день (гр. № 7).

Дефект кісткової тканини нижньої щелепи відтворювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) після оголення операційного поля і його обробки 3 %-ним розчином йоду. Розріз довжиною 2,5 см через шкіру, підшкірну клітковину, фасції робили на відстані 0,5 см від краю нижньої щелепи. Тіло і кут нижньої щелепи щурів звіль-

няли від надкисниці. За допомогою диспенсера в найбільш товстому місці кути нижньої щелепи робили дефект круглим і зворотньококусним бо-ром діаметром 0,3–0,5 см, промиваючи струменем води. Після цього відтворений дефект просушували сухим тампоном.

Щурам 4 і 5 груп в кістковий дефект за допомогою штопфера заповнювали запропонованою композицією (у вигляді пасти), а щурам 6 і 7 груп кістковий дефект заповнювали коллапаном.

Після уведення препаратів в порожнину кісткового дефекту клапоть надкисниці уклали на отвір дефекту, а шкіру зашивали шовним матеріалом Вікріл.

Таблиця 1

Вплив остеотропних препаратів на активність фосфатаз в альвеолярній кістці щурів з дефектом кістки щелепи

№ групи п/п	Групи	ЛФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг	ІМ
1	Норма	128,0±2,0	2,55±0,18	50,2±1,5
2	Дефект кістки (без лікування) 10 днів	129,6±0,5 p>0,3	2,81±0,2 p>0,3	46,1±1,0 p<0,05
		129,9±0,7 p>0,3	3,38±0,24 p<0,05	38,4±0,6 p<0,001
4	Дефект кістки + композиція 10 днів	132,4±1,5 p>0,05 p ₁ >0,05	2,81±0,2 p>0,05 p ₁ >0,3	46,1±1,0 p<0,05 p ₁ >0,05
		128,9±1,5 p>0,5 p ₁ >0,1	2,64±0,26 p>0,5 p ₁ <0,05	48,8±1,2 p>0,3 p ₁ <0,001
6	Дефект кістки + коллапан 10 днів	133,4±1,4 p<0,05	3,97±0,24 p>0,3 p ₁ <0,01	33,6±0,6 p<0,001 p ₁ <0,001
		127,9±1,0 p>0,8	4,37±0,38 p<0,001 p ₁ <0,05	29,3±0,4 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітки:

1. ІМ – індекс мінералізації.
2. p – порівняно з нормою.
3. p₁ – порівняно з групами № 2 і 3.

На 10 й або на 30 й дні дослідів здійснювали евтаназію щурів під тіопенталовим наркозом шляхом тотального кровопускання і виділяли кісткову тканину в зоні дефекту альвеолярної кістки. Біологічний матеріал зберігали при температурі мінус 30 °С.

В гомогенатах кісткової тканини (50 мг/мл) визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатази [24], їх співвідношення (ЛФ/КФ) [23], загальну протеолітичну активність (ЗПА) і активність еластази [3, 12]. В гомогенаті кісткової тканини визначали також вміст розчинного білка і кальцію [24, 20].

В сироватці крові визначали концентрацію

кальцію [20], вміст малонового діальдегіду (МДА) [21], активність лужної фосфатази [23] і еластази [12].

Результати визначення впливу остеотропних препаратів на активність фосфатаз кісткової тканини в зоні дефекту, а також на індекс мінералізації (ІМ), який представляє собою співвідношення активності лужної та кислої фосфатази (ЛФ/КФ) представлені у табл. 1.

Як видно з представлених в табл. 1 даних, активність лужної фосфатази (ЛФ) практично не змінюється, як при утворенні дефекту кістки щелепи, так і за умови його лікування. З іншого боку, активність кислої фосфатази (КФ), яка є мар-

Таблиця 2

Вплив остеотропних препаратів на активність протеаз в альвеолярній кістці щурів

№ групи п/п	Групи	ЗПА, мк-кат/кг	Еластаза, мк-кат/кг	ІКУ
1	Норма	30,1±3,8	4,36±0,47	6,92±0,70
2	Дефект кістки (без лікування)			
	10 днів	47,3±3,0 p<0,01	5,92±0,54 p<0,05	7,99±0,64 p>0,1
3	30 днів	46,8±1,7 p<0,01	6,07±0,51 p<0,05	7,71±0,59 p>0,1
4	Дефект кістки + композиція			
	10 днів	36,9±4,1 p>0,1 p ₁ >0,05	5,44±0,42 p>0,05 p ₁ >0,1	6,79±0,70 p>0,5 p ₁ >0,1
5	30 днів	33,9±2,1 p>0,3 p ₁ <0,05	5,62±0,22 p<0,05 p ₁ >0,1	6,04±0,62 p>0,3 p ₁ <0,05
6	Дефект кістки + коллапан			
	10 днів	35,1±5,6 p>0,3 p ₁ >0,05	5,29±0,22 p>0,05 p ₁ >0,1	6,63±0,53 p>0,5 p ₁ >0,05
7	30 днів	33,2±4,1 p>0,3 p ₁ <0,05	5,31±0,45 p>0,05 p ₁ >0,1	6,25±0,61 p>0,3 p ₁ >0,1

Примітки:

1. ІКУ – індекс колагенуотворення.
2. p – порівняно з нормою.
3. p₁ – порівняно з групами № 2 і 3.

кером остеокластів [6], достовірно збільшується при відтворенні кісткового дефекту (група 2, на 30 й день) і під дією запропонованої медикаментозної композиції достовірно знижується майже до рівня норми. В групах порівняння (№ 6, 7), де застосовували коллапан не відмічено зниження активності кислої фосфатази (КФ), а навпаки її активність значно зростає.

Аналіз характеру змін індексу мінералізації (ІМ) показав, що він суттєво знижується при утворенні дефекту (група 1) і застосуванні для його заповнення коллапану (групи 6, 7). В той же час, при застосуванні запропонованої композиції (групи 4, 5) на 30 й день цей показник достовірно збільшується і практично повертається до норми.

Результати визначення активності протеолітичних ферментів (загальна протеолітична активність (ЗПА) і активність еластази) в зоні кісткового дефекту та вплив на ці показники досліджуваних остеопластичних препаратів представлені в табл. 2.

Як видно з представлених даних при утворенні експериментального дефекту кістки нижньої щелепи (група 1) достовірно збільшується активність протеаз, які є, в певній мірі, маркерами запалення і деструкції [2]. Застосування остеопластичних препаратів знижує активність протеаз, причому запропонована медикаментозна композиція справляє дію аналогічну коллапану. Індекс колагенуутворення (ІКУ), який є

Таблиця 3

Вплив остеотропних препаратів на вміст розчинного білка і кальцію в альвеолярній кістці щурів з дефектом кістки щелепи

№ групи п/п	Групи	Розчинний білок, г/кг	Кальцій, моль/кг
1	Норма	22,9±1,0	2,43±0,09
2	Дефект кістки (без лікування) 10 днів	19,1±1,7 p>0,05	2,39±0,04 p>0,5
3	30 днів	17,4±0,2 p<0,01	2,47±0,06 p>0,5
4	Дефект кістки + композиція 10 днів	18,2±0,9 p<0,01 p ₁ >0,3	2,36±0,07 p>0,3 p ₁ >0,4
5	30 днів	14,7±0,5 p<0,001 p ₁ <0,05	2,25±0,17 p>0,3 p ₁ >0,3
6	Дефект кістки + коллапан 10 днів	17,5±1,2 p<0,05 p ₁ >0,3	2,45±0,13 p>0,6 p ₁ >0,4
7	30 днів	15,4±1,0 p<0,01 p ₁ >0,05	2,28±0,02 p>0,1 p ₁ <0,05

Примітки:

1. p – порівняно з нормою.

 2. p₁ – порівняно з групами № 2 і 3.

співвідношенням ЗПА/еластаза [6] змінюється недостовірно як при відтворенні кісткового дефекту, так і за умов його лікування остеопластичними препаратами.

Результати визначення в кістці вмісту розчинного білка і кальцію представлені в табл. 3. З цих даних видно, що при утворенні кісткового дефекту концентрація розчинного білка знижується (можливо за рахунок набряку), але вірогідніше за рахунок збільшення кількості нерозчинного білка (колагену). При застосуванні остеопластичних препаратів вплив запропонованої медикamentозної композиції на досліджувані показники аналогічний коллапану.

В табл. 4 представлені результати визначення біохімічних показників сироватки крові щурів, у яких утворювали дефект кістки нижньої щелепи. Як видно з цих даних, концентрація кальцію в сироватці крові достовірно знижується лише під дією запропонованої композиції. Це може свідчити про посилення мобілізації кальцію для регенерації кісткової тканини. Як видно з представлених даних, коллапан такою дією не володіє.

Вміст малонового діальдегіду (МДА) є, в певній мірі, показником вільнорадикальних процесів. Внаслідок їх дії утворюються активні форми кисню (АФК), які виконують антимікробні функції. При утворенні кісткового дефекту вміст

Таблиця 4

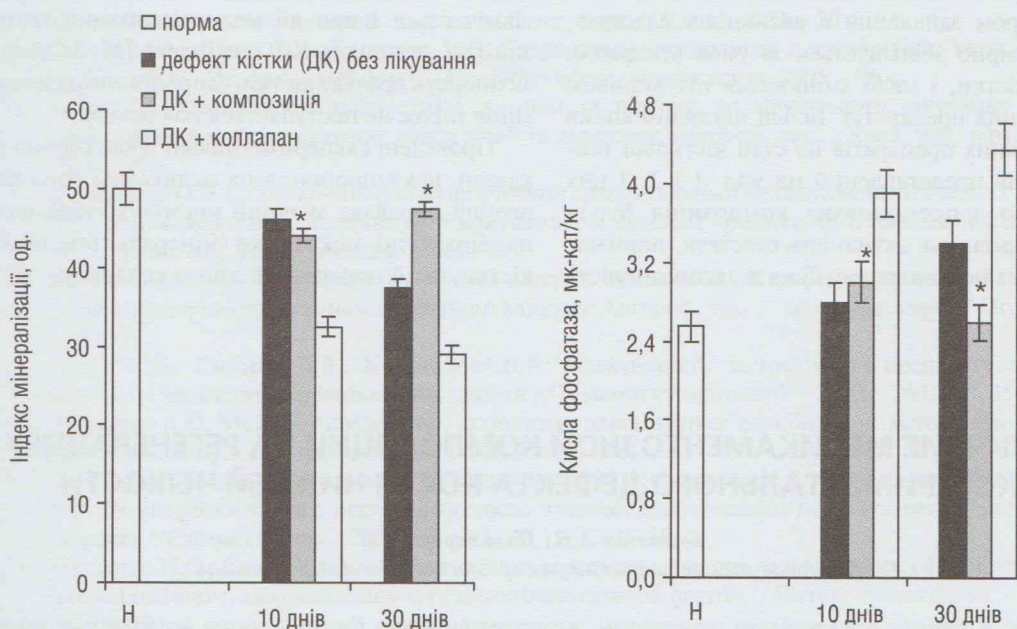
Вплив остеотропних препаратів на вміст кальцію, МДА, активність лужної фосфатази (ЛФ) і еластази в сироватці крові щурів з дефектом кістки щелепи

№ групи п/п	Групи	Кальцій, ммоль/л	МДА, ммоль/л	ЛФ, мк-кат/л	Еластаза, нкат/л
1	Норма	2,39±0,11	0,56±0,01	2,25±0,15	198,8±9,7
2	Дефект кістки (без лікування)	2,36±0,08 p>0,5	0,67±0,01 p<0,001	3,23±0,25 p<0,05	232,5±10,2 p<0,05
	10 днів				
3	30 днів	2,24±0,09 p>0,3	0,62±0,01 p<0,01	3,01±0,32 p>0,05	233,6±10,3 p<0,05
4	Дефект кістки + композиція	2,18±0,04 p<0,05 p ₁ >0,05	0,79±0,02 p<0,001 p ₁ <0,001	2,95±0,23 p<0,05 p ₁ >0,3	227,8±10,6 p>0,05 p ₁ >0,3
	10 днів				
5	30 днів	2,17±0,04 p<0,05 p ₁ >0,3	0,71±0,02 p<0,001 p ₁ <0,01	2,71±0,21 p>0,05 p ₁ >0,9	231,6±10,0 p<0,05 p ₁ >0,5
6	Дефект кістки + коллапан	2,46±0,06 p>0,3 p ₁ >0,1	0,71±0,02 p<0,001 p ₁ >0,05	2,97±0,24 p<0,05 p ₁ >0,3	255,5±18,3 p<0,05 p ₁ >0,1
	10 днів				
7	30 днів	2,52±0,05 p>0,1 p ₁ <0,05	0,63±0,02 p<0,01 p ₁ >0,5	2,67±0,18 p>0,05 p ₁ >0,05	233,9±18,1 p<0,05 p ₁ >0,05

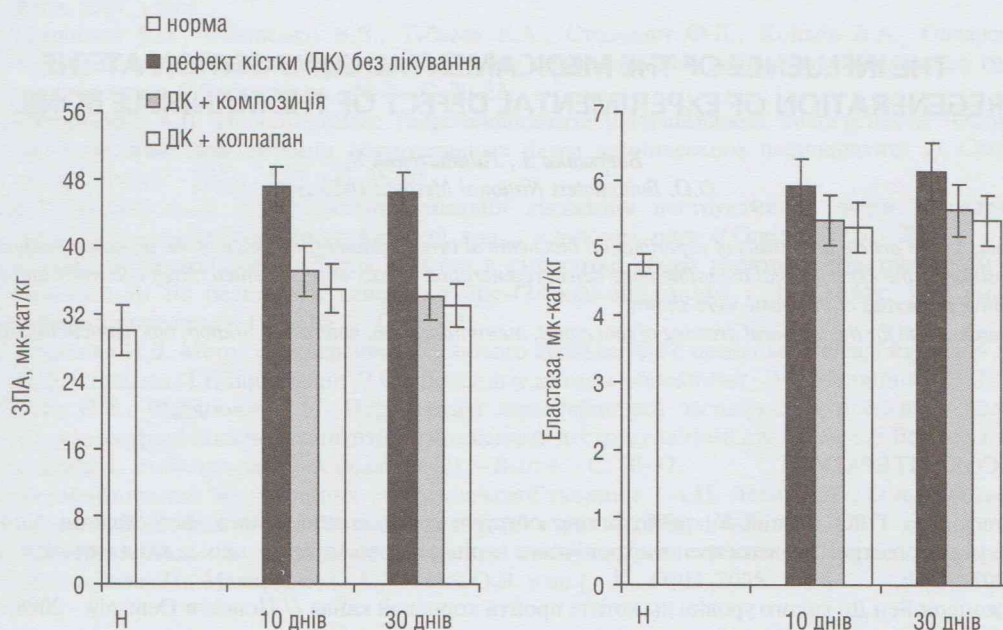
Примітки:

1. p – порівняно з нормою.

2. p₁ – порівняно з групами № 2 і 3.



Мал. 1. Вплив остеотропних препаратів на індекс мінералізації та активність КФ в альвеолярній кістці щурів з дефектом кістки нижньої щелепи (* – $p < 0,05$ порівняно з коллапаном)



Мал. 2. Вплив остеотропних препаратів на активність протеаз в альвеолярній кістці щурів з дефектом кістки щелепи

МДА в кістковій тканині збільшується, причому під впливом запропонованої композиції він значно зростає. Слід відмітити, що і в цьому випадку дія коллапану на вміст МДА поступається дії медикаментозної композиції.

Активність ЛФ є показником стану кісткової тканини. При утворенні кісткового дефекту активність ЛФ в сироватці крові підвищується, а остеотропні препарати дещо знижують активність цього ферменту.

Маркером запалення є активність еластази, яка достовірно збільшується за умов утворення дефекту кістки, і мало змінюється під впливом остеотропних препаратів. Більш наглядно вплив досліджуваних препаратів на стан кісткової тканини шурів представлений на мал. 1 і 2. З них видно, що запропонована композиція більш значно нормалізує активність еластази, порівняно з дією на неї колапану. Така ж закономірність

відмічається і при дії медикаментозної композиції на активність КФ і на індекс ІМ. За дією на активність протеаз кістки, запропонована композиція також не поступається колапану.

Проведені експериментальні дослідження показали, що запропонована медикаментозна композиція справляє значний нормалізуючий вплив на біохімічні показники мінерального обміну кістки, який порівняний з дією колапану.

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОМПОЗИЦИИ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДЕФЕКТА КОСТИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Борисенко А.В., Паламарчук С.И.

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Резюме. В статье представлены результаты экспериментального биохимического исследования влияния предложенной медикаментозной композиции на регенерацию искусственно созданного дефекта кости нижней челюсти крыс. Показано наличие у предложенной композиции остеорегенераторных свойств.

Ключевые слова: паста для временного заполнения корневого канала, метронидазол, энтеросгель, афлутон, гистологическое исследование.

THE INFLUENCE OF THE MEDICAMENTAL COMPOSITION AT THE REGENERATION OF EXPERIMENTAL DEFECT OF THE MANDIBLE BONE

Borysenko A., Palamarchuk S.

O.O. Bohomolets National Medical University

Abstract. In the article the results of experimental biochemical investigation of influence of the proposed medicamental composition at the experimental mandible bone defect regeneration in rats were presented. High efficiency and osteoregenerative properties of this paste were shown.

Key words: paste for the temporal dressing of root canal, metronidazolium, enterosgel, aflutop, biochemical investigation.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агафонова Г Ю Клініко-мікробіологічне обґрунтування комплексного застосування ліпіну для лікування гострого та загостреного хронічного періодонтиту: Автореф. дис. ... канд мед наук - Київ - 2007. - 20 с.
2. Джонсон Бен До какого уровня вы хотите пройти корневой канал // Новости Dentsply. - 2006. - №12. - С. 54-59.
3. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / [Левицкий А.П., Денга О.В., Макаренко О.А. и др.]. Одесса, 2010. 16 с.
4. Боровский Е.В. Проблемы эндодонтии по данным анкетирования // Клиническая стоматология. - 1998. - №1. - С. 6-9.
5. Бублій Т Д Лікування хворих на хронічний верхівковий періодонтит з використанням нових матеріалів для obturaції корневих каналів. Автореф. дис ... канд. мед. наук.// Полтава - 2004. - 20 с.

6. Дикова И.Г. Лечение периодонтитов антибактериальными препаратами, иммобилизованными на полиметилсилоксане: Автореф. дис.... канд. мед. наук // Киев - 1992. - 20 с.
7. Дубова М.А., Шпак Т.А., Корнтова И.В. Современные технологии в эндодонтии: Учеб. Пособие. - С.-Петербург: Издательский дом С.-Петербургского университета, 2005. - 96 с.
8. Зубок Д.І. Особливості діагностики, клініки та підходи до хірургічного лікування хронічних періодонтитів та прикореневиx кіст у дітей та дорослиx: Автореф. дис.... канд. мед. наук // Одеса - 2002. - 20 с.
9. Иванченко О Н Клинико-микробиологический сравнительный анализ антисептических препаратов и кальцийсодержащих материалов в комплексном лечении хронического периодонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук - Москва, 2008. - 28 с
10. Котелевська Н.В., Лікування хворих на гострий гнійний та загострений хронічний верхівковий періодонтит з використанням дозованого вакууму: Автореф. дис. ... канд. мед. наук // Полтава, 2005. - 20 с.
11. Кухта С.Й., Синиця В.В., Кононенко В.В. Ефективність застосування препарату паравіт для лікування запалення періапикальних тканин // Новини стоматології. - 2000. - №1. - С. 35-36.
12. Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, А.В. Стефанов. К.: ГФЦ, 2002. 15 с.
13. Майбородин И.В., Притчина И.А., Гаврилова В.В., Колмакова И.А., Колесников И.С., Шепилев Б.В. Регенерация тканей периодонта после лечения хронического периодонтита с учетом пола и возраста // Стоматология. - 2008. - Т. - 87. № 1. - С. 31-38.
14. Машенко И.С., Скотаренко А.В. Ближайшие результаты лечения деструктивных форм периодонтита циклофосфаном, химоксицином и гидроксилатапатовой пастой // Вісник стоматології. - 2001. - №4. - С. 23-25.
15. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. (учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей-стоматологов) // Москва: МЕДпресс-информ, 2006. - 548 с.
16. Плиска О М Лікування деструктивних форм періодонтиту у дітей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 2007. - 20 с.
17. Румянцев В.А., Опещенко В.В., Тубаева Е.А., Степанян Ф.Д., Копьев Д.А., Овчаренко О.С. Комплексное эндодонтическое лечение зубов с применением депо- и гальванофореза гидроксида меди-кальция // Стоматолог. - № 2. -С. 20-23.
18. Скотаренко А.В. Использование гидроксипатита ультравысокой дисперсности "Остим-100" и циклофосфана при лечении деструктивных форм хронического периодонтита // Современная стоматология. - 2002. - №3. - С. 25-30.
19. Скотаренко А В Удосконалення методів лікування деструктивних форм періодонтитів із застосуванням циклофосфану: Автореф. дис. ... канд. мед. наук // Одеса - 2005. - 20 с.
20. Словак З. Определение общего кальция в сыворотке крови спектрофотометрическим методом, основанном на реакции с глиоксоль-бис-(2-окси-анилином) / З. Словак, Л. Семенкова // Лабораторное дело. 1974, № 1. С. 19-22.
21. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66-68.
22. Ткач О.Б., Федянович І.М. Порівняльна характеристика застосування препаратів кальцію для лікування хронічних періодонтитів з вираженими деструктивними процесами // Вопросы эксперим. и клинич. стоматологии. - Харьков, 2001. - Вып.4. - С. 30-32.
23. Ферментативный метод оцінки стану кісткової тканини / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, І.В. Ходаков, Ю.В. Зеленіна // Одеський медичний журнал. 2006. № 3. С. 17-21.
24. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации / [Левицкий А.П., Макаренко О.А., Деньга О.В. и др.]. К.: ГФЦ, 2005. 50 с.