

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ НА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА ПАРОДОНТА

І.С. Гриновець, Т.Г. Калинюк, А.Ю. Бучковська¹, В.С. Гриновець¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра технології ліків і біофармації (зав. - проф. Т.Г. Калинюк)

¹ Кафедра терапевтичної стоматології (зав. - проф. В.М. Зубачик)

Реферат

Мета роботи - опрацювати склад і технологію стоматологічної лікарської плівки з мексидолом на полімерній основі як генерик розчину для ін'єкцій. Ця лікарська речовина є доцільною у перебігу комплексного лікування при локалізованих запальних процесах, ішемії і гіпоксії у якості антиоксиданта та антигіпоксанта.

Матеріал і методи

Мексидол у складі стоматологічної лікарської плівки при комплексному лікуванні стоматологічних захворювань, пов'язаних із локалізованим окислювальним стресом тканин слизової оболонки порожнини рота та пародонта, дозволяє підвищити якість надання лікувальних послуг і скоротити терміни лікування. Антиоксидантні властивості мексидолу виявляються внаслідок підвищення активності супероксиддисмутази, каталази, ферментів системи глутатіону та інгібіції перекисного окислення ліпідів.

Результати та обговорення

Нова альтернативна форма апікаційного типу розширює можливості лікувальних підходів, підвищує ефективність лікарського засобу, сприяє ліквідації вогнищ запалення завдяки інгібуванню перекисного окислення ліпідів, забезпечує мембранопротекторний ефект на рівні клітин ясен, призводить до нормалізації енергетичних і змінних процесів ушкоджених тканин, стимулюючи їх регенерацію.

Висновок

Стоматологічна лікарська плівка із мексидолом порівняно з розчином дозволяє: апікуватися до слизової оболонки порожнини рота та пародонта, контролювано вивільняти активні діючий фармакологічний інгредієнт у відповідній концентрації, пролонгувати дію лікарського засобу, а також, покращити психоемоційний стан хворих, знизити рівень тривоги та депресії - без проведення ін'єкцій.

Ключові слова: антиоксидант, антигіпоксанта, вільнорадикальне окислення гіпопротектор, мексидол, окисно-відновні процеси, стоматологічні лікарські плівки, хвороби пародонта

Abstract

INHIBITORS OF FREE RADICAL PROCESSES IN THE ORAL MUCOSA AND PERIODONTAL DISEASE

I.S. HRYNOVETS, T.G. KALYNIUK, A.Yu. BUCHKOVSKA., V.S. HRYNOVETS

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim: To develop periodontal drug films with mexidol as a polymer-based injectable solution. This drug should be used during treatment of localized inflammatory processes, ischemia, and hypoxia as an antioxidant and antihypoxia agent.

Methods: Mexidol was used as a drug film for the treatment of dental diseases associated with oxidative stress of localized tissues of the oral mucosa and periodontal tissues to enhance the quality of treatment and reduce treatment time. The antioxidant property of mexidol occurs as a result of an increase in the activities of superoxide dismutase, catalase, and enzymes in the glutathione system, as well as in the inhibition of lipid peroxidation.

Results: The new alternative form extends the possibilities of drug therapies, promotes drug effectiveness, is instrumental in eradicating inflammation by inhibiting lipid peroxidation in membranes, provides an effect at the level of gingival cells, and leads to normalization of energy and replacement of damaged tissue by stimulating the processes of regeneration.

Conclusion: Periodontal drug films with mexidol, compared to regular solutions, allow application to the oral mucosa and periodontal tissue, provide controlled release of free, pharmacologically active ingredients in the proper concentration, prolong drug action, and improve the psychoemotional state of patients by reducing anxiety and depression.

Key words: antioxidant, antihypoxia agent, free radical oxidation, mexidol, oxidation-reduction process, dental medicinal films, periodontal diseases

Вступ

Захворювання пародонта запального типу - актуальна стоматологічна проблема соціального значення серед населення різних вікових категорій. Складність лікування хвороб порожнини рота полягає у тому, що найпростіші ураження слизової оболонки та пародонта можуть трансформуватися у значно важчі клінічні форми захворювання, перебіг яких часто супроводжується тривалими періодами ремісії та загострень, часом із порушеннями функції зубощелепної системи, резорбцією кісткових тканин і ушкодженням утримуючого апарату зубів [1, 2, 3].

В основі етіології та патогенезу цих захворювань науковцями розглядається низка чинни-

ків, а саме: зміни мікробного статусу, автоімунних процесів, впливу на ренін-ангіотензин-альдостеронову та симпатико-адреналову системи, чинників місцевого подразнення тканин із подальшою дезадаптацією репараційних процесів організму під час стресу, різного типу змін унаслідок порушень, інволюції та ін. До вже перелічених чинників додається також гіпоксія тканин пародонта - підвищена потреба кисню на клітинному рівні без його достатнього забезпечення та утилізації. Такого роду зміни призводять до зростання концентрації активних форм кисню з активацією вільно-радикального окислення ліпідів, збільшується проникність біологічних мембран і порушується мікроциркуляція [4, 5, 6, 7].

Отож, патологічний стан у більшості випадків пов'язаний із порушенням кисневого гомеостазу, тому захист від гіпоксії та її наслідків є одним із первинних завдань у терапевтичній схемі. У патогенезі хвороб слизової оболонки порожнини рота та пародонта слід вважати порушення трофіки (метаболізму і морфології) пародонта, пов'язані із погіршенням мікроциркуляції функціонального і органічного характеру, дисбалансом нервової і гормональної регуляції, імунопротекторних і бар'єрних систем організму [8, 9, 10].

Терапевтичний курс лікування захворювань тканин пародонта передбачає декілька напрямів, скерованих на усунення мікробного зубного нальоту та контроль за статусом мікробної рівноваги шляхом використання антимікробних засобів, пом'якшення та усунення локальних процесів запалення, набряку, різкого болю на початкових стадіях та хірургічних методів усунення інфекційно-деструкційного вогнища у пародонті [11].

На сьогодні вченими встановлено роль дефіциту антиоксидантів у виникненні захворювань пародонта і кореляція патоморфологічних змін пародонта зі збільшенням рівня перекисного окислення ліпідів. Відповідно, у ролі коректорів системи вільно-радикального окислення і антиоксидантного захисту у перебігу комплексного лікування запальних і запально-деструкційних захворювань пародонта патогенетично обґрунтованим є застосування антиоксидантів, які не лише здатні інгібувати процеси вільнорадикального окислення, але й посилюють протизапальний, антитоксичний та знеболюючий ефекти, а низка антиоксидантів посилюють репараційні

процеси, позитивно впливаючи на синтез нуклеїнових кислот і білків [12, 13].

Матеріал і методи

У результаті аналізу ринку фармацевтичних препаратів окремої уваги заслуговує мексидол - похідна речовина 3-гідроксипіридину та янтарної кислоти - водорозчинний антиоксидант, антигіпоксикант із широким спектром комплексної дії на організм та позитивними відгуками у результатах клінічного застосування. Похідні цієї речовини впливають на регуляцію функціонально-метаболічної активності клітин завдяки процесам інгібування біомембран, підвищенню активності антиоксидантних ферментів, впливу на вміст біогенних амінів, катехоламінів і, як наслідок, на енергетичний обмін клітин. Мексидол відносять до гетероароматичних антиоксидантів із широким спектром фармакологічної дії, а ефективність цього препарату в клініці зумовлена антиоксидантною, антигіпоксичною, цитопротекторною та помірковано протизапальною дією [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

Мексидол відрізняється від інших похідних 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину наприклад, емоксипіну, тим, що містить цикл трикарбонових кислот - сукцинат, компонент, який у сполучі із окисним фосфорилюванням у мітохондріях призводить до синтезу 90-95% молекул аденозин трифосфорної кислоти, необхідної для здійснення найважливіших біохімічних і фізіологічних процесів. Окрім того препарат покращує процеси мікроциркуляції та реологічні властивості крові, а саме, зменшує агрегацію тромбоцитів, стабілізує мембранні структури клітин крові (еритроцитів і тромбоцитів), має гіполіпідемічну дію, зменшує вміст загального холестерину і ліпопротеїнів низької густини [24].

Цитопротекторна дія мексидолу полягає у стабілізації біологічних мембран. Ліпіднорегуюча дія настає внаслідок підвищення вмісту полярних фракцій гліцерофосфоліпідів, оскільки знижується співвідношення холестерин/фосфоліпідів та, як наслідок, зменшується в'язкість ліпідного шару [25].

Антиоксидантні властивості виявляються за рахунок підвищення активності супероксиддисмутази, каталази, ферментів системи глутатіону та інгібіції перекисного окислення ліпідів [15, 17].

Непряма протизапальна дія препарату здійснюється завдяки інгібуванню вільнорадикальних стадій синтезу простагландинів і лейкотрієнів, які каталізуються циклооксигеназою і ліпоксигеназою [21].

Мексидол володіє і психотропною, антистресовою і антиамнестичною активністю [11, 25, 26]. Препарат у складі різних лікарських форм ЛФ орального типу призначення швидко всмоктується на рівні шлунково-кишкового тракту з напівперіодом абсорбції 5-6 хв. Час досягнення максимальної концентрації у плазмі крові становить 27-30 хв. Мексидол в організмі людини інтенсивно метаболізується з утворенням його глюкуронокон'югату. У середньому через 12 год із сечею екскретується 0,3% незміненого препарату і близько 50% у вигляді кон'югованого метаболіту від введеної дози. Найбільш інтенсивно мексидол та його глюкуронокон'югат екскретується упродовж перших 4 год після приймання. Показники екскреції із сечею мексидолу і його кон'югованого метаболіту мають значну індивідуальну варіабельність.

Протипокази. Індивідуальна надчутливість за умов парентерального введення, можливі гострі порушення функцій печінки, нирок. Із обережністю та обмеженням слід застосовувати у дитячому віці, вагітним та при грудному вигодовуванні.

Взаємодія. Зменшує токсичну дію етилового спирту. При парентеральному і пероральному введенні посилює дію бензодіазепінових анксиолітиків, протисудомних і засобів від хвороби Паркінсона.

Застосування мексидолу у розчині для ін'єкцій у стоматологічній практиці частково обмежується внаслідок травматичності процесу, тому виникла потреба опрацювання нової ЛФ мексидолу пролонгованої дії для застосування у стоматологічній практиці.

Опрацювавши дані наукових джерел, ми, на базі ЛНМУ імені Данила Галицького, розробили та запропонували засіб у формі стоматологічних лікарських плівок (СЛП) для лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота, який містить мексидол. Ця ЛФ дозволяє одержати пролонгований ефект за умов атравматичного введення шляхом аплікації до неушкодженої слизової оболонки порожнини рота

з вираженою антиоксидантною дією та корекцією локальних порушень мікроциркуляції кров'яного русла й активізацією процесів регенерації тканин на клітинному рівні.

Результати й обговорення

У результаті проведеної нами роботи на стадіях вивчення, опрацювання, розробки нової ЛФ у вигляді СЛП та опрацювання одержаних результатів одержано Патент України № 52396 [27].

На етапі розробки та опрацювання складу СЛП ми використали активний фармацевтичний інгредієнт та низку допоміжних речовин, які дозволені до використання у медичній практиці Фармакопейним комітетом України.

Суть роботи полягала у тому, що мексидол у концентрації 5% включено до складу плівконосія полімерного типу, який містить натрійкарбоксиметилцелюлозу, полівініловий спирт, поліетиленгліколь, гліцерин, твін-80, сахарин і воду очищену при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

- мексидол	5,0
- натрійкарбоксиметилцелюлоза	3,5
- полівініловий спирт	0,3
- поліетиленгліколь	0,5
- гліцерин	1,0
- твін-80	1,0
- сахарин	0,01
- вода очищена	до 100,0

Нова ЛФ у вигляді СЛП на полімерній основі для лікування захворювань пародонта і слизової оболонки дозволяє включений до складу пропису мексидол вводити крізь неушкоджену слизову оболонку.

Встановлена концентрація допоміжних речовин та розчинника дозволяє створити стабільну полімерну основу, до складу якої у вигляді водного розчину вводять мексидол. У результаті отримують плівку полімерного типу з відповідними якісними характеристиками такими як: величина адгезії, міцність на розрив та прорив, однорідність та гладкість поверхні полімерної основи, еластичність, розчинність, корегування смакових якостей та стабільність у процесі зберігання.

Виготовлення СЛП здійснювали наступним чином - розраховану кількість мексидолу розчиняли у частині води очищеної. Одночасно готуючи полімерну основу, яка складається з нат-

рійкарбоксиметилцелюлози та полівінілового спирту. Далі для стабільності компонентів пропису вводили гліцерин, поліетиленгліколь, твін-80 та сахарин.

Суміш гомогенізували до одержання однорідного розчину відповідної консистенції, проводили деаерацію та розливали у форми для висушування (метод поливу). Гомогенний, профільований плівкоутворюючий полімерний розчин із мексидолом висушували у формах при температурі $55 \pm 5^\circ\text{C}$ упродовж 5-7 годин.

У процесі опрацювання складу і технології полімерних плівок з мексидолом проводили вивчення властивостей на відсутність взаємодії полімерноутворюючих сполук з активнодіючою та допоміжними речовинами. Для отриманих полімерних плівок визначали органолептичні, фізично-хімічні, фізично-механічні, технологічні властивості, а також вивчали рівень стабільності показників у процесі зберігання готової продукції у вигляді СЛП з мексидолом упродовж 24 місяців. Результатами досліджень встановлено наступні параметри готової ЛФ: плівка напівпрозора із жовтуватим забарвленням, солодкувата на смак, у вигляді пластинки прямокутної форми розміром 10×60 мм, середня маса якої становить $275 \pm 5,0$ мг, показник прилипання (рівень адгезії) до скляної гладкої поверхні з граничним навантаженням у момент відриву - $12,20 \pm 1,50$ гр, відносне видовження - $27,1 \pm 1,7\%$, рН середовища - $6,6 \pm 0,5$. Час повного розчинення без активнодіючої речовини у воді та оральній рідині був у межах 57 ± 10 хв. та 21 ± 5 хв., відповідно. Часові коливання зафіксовані під час експерименту були у прямо-пропорційній залежності від складу полімерної форми, ферментного і мікробного складу оральної рідини, рельєфу слизової оболонки порожнини рота та не могли внести суттєвих змін, які впливали б на результати методів контролю якості та кінцевий показник якості запропонованої ЛФ. Стабільність СЛП визначали шляхом зберігання за умов кімнатної температури, при цьому основні показники упродовж 24-х місяців зберігання залишилися у межах допустимих невеликих відхилень і жодним чином не могли вплинути як на фізичні властивості полімерної форми (основи), так й на фармакологічну активність готової форми.

Дослідження СЛП з мексидолом прово-

дили за попереднім погодженням із 20 пацієнтами, які мали діагноз запально-дистрофічного, дистрофічного захворювання пародонта та неспецифічних запальних уражень слизової оболонки порожнини рота. Загальний амбулаторний курс лікування у динаміці тривав 16 днів, додатково проводили спостереження упродовж наступних 12 тижнів. Групу порівняння склали пацієнти (10 осіб) із аналогічними видами захворювань та ступенем важкості перебігу, які проходили звичайний курс лікування за допомогою ін'єкційного введення засобу. Застосування СЛП з мексидолом в основній групі дозволило скоротити терміни одужання пацієнтів у відношенні до групи порівняння на 4-6 діб. Зіставлення швидкості загоєння декубітальної виразки слизової оболонки в основній групі відносно групи порівняння підтвердили, що застосування полімерних плівок із мексидолом прискорює процес регенерації та скорочує терміни одужання. У процесі дослідження СЛП з мексидолом на 5-6 добу спостереження в основній групі хворих дефект рани був уже вкритий острівцями утвореного епітелію, водночас, як у групі порівняння - лише заповнений грануляційною тканиною. Суб'єктивне (психологічне) покращання у хворих основної групи співпадало із частковим зняттям набряку та відзначалося вже на 3-4 день лікування, що підтвердило ефективність використання антиоксидантних засобів, включених до складу СЛП аплікаційного типу.

Висновки

1. Включення до терапевтичної схеми лікування засобів антиоксидантної групи призводить до зменшення набряку, відновлення нормальної мікрофлори порожнини рота, покращання умов епітелізації та активізації регенераційних процесів ушкоджених тканин.
2. Запропонований лікарський засіб у формі СЛП має виражену протизапальну та імунокоригуючу дію, зумовлену антиоксидантними властивостями і впливом на мікроциркуляційне русло та регенераційні процеси тканин слизової оболонки та пародонта. Окрім того, засіб не викликає побічних, алергічних реакцій, зручний у клінічному використанні, легко переноситься хворими, враховуючи безболісність та атравматичність застосування.
3. Лікування хворих із ураженнями пародонта та

слизової оболонки порожнини рота при місцевому застосуванні мексидолу у складі СЛП сприяє пришвидшенню ліквідації місцевої запальної симптоматики, набряку, покращує гігієнічний стан порожнини рота, підвищує резистентність судин ясен.

Література

- De Oliveira R. R., Schwartz-Filho H.O., Novaes A.B. Jr, Taba M Jr. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *J Periodontol.* 2007 Jun; 78 (6): 965-73.
- Дмитриева Л. А. Пародонтит / Л. А. Дмитриева. - Москва: МЕДпресс-информ, 2007. - 504 с.
- Боровский Е. В., Леонтьев В. К. Биология полости рта. / М.: Медицина, - 1991. - 303 с.
- American Academy of Periodontology. Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J. Periodontol* 2005; 76 (8): 1406-19.
- Кукурудз Н. І. Імунні порушення у розвитку та перебігу генералізованого пародонтиту та їх корекція амізоном // Галицький лікарський вісник. - 2006. - Т. 13, №3. - С. 41-44.
- Биохимия. Учебник для студентов медицинских вузов. / Под ред. Северина Е. С. - М.: "Медицина", - 2001. - 779 с.
- Лукьянова Л. Д., Ушаков И. Б. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. / Москва - 2004 - 5, 112-134 с.
- Сухова Т. В. Особенности свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты и состояния нервной системы у больных хроническим генерализованным пародонтитом. Автореф. дисс. канд. биол. наук. М., - 2000. - 23 с.
- Сухова Т. В. Петрович Ю. А. Интенсификация свободнорадикального окисления и нарушение антиоксидантной защиты как критерии тяжести пародонтита и терапии мексидолом. / Тез. конф. "Стоматология 2000. Современные аспекты профилактики и лечения стоматологических заболеваний". М. - 2000. - С. 57.
- Сухова Т. В., Петрович Ю. А., Пузин М. Н., Лемецкая Т. И. Комплексный подход к лечению генерализованного пародонтита с помощью антиоксидантов. VIII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство" Тез. докл. М., 2001, С. 423-424.
- Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. Киев 2000. - 462 с.
- Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. / М.: Медицина, - 1998. - 704 с.
- Терехина Н. А., Петрович Ю. А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система. / Пермь. - 2005. - 69 с.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. / Москва - 2000 - Т. 2 - №14 - 186 с.
- Базилян Э. А., Козлова М. В., Эстрина О. Н. Обоснование включения мексидола в комплексное лечение больных хроническим сиаденитом. / Труды Всеросс. Научно-практич. Конф. "Образование, наука и практика в стоматологии". Тезисы.. 10-13 февраля 2004 г. Москва, М. 2004. - С.37-39.
- Коваленко Е. Г. Влияние мексидола на пародонтит крыс при гипокинезии. // Физиолог. журн. - 1994. - Т.40. - № 3-4. - С. 87-93.
- Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол, основные эффекты, механизм действия, применение. Изд-во НИИ Фармакологии РАМН. - М. - 2003. - 20 с.
- Голиков А. П., Голиков П. П., Давыдов Б. В. и др. Влияние мексидола на окислительный стресс при церебральных вариантах гипертонического криза. // Кардиология. - 2002. - Т. 42. - №3. - С. 25-29.
- Дмитриева Л. А., Просвирина Е. П. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения мексидола в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита. // Пародонтология. - 2004. - №4. - С. 12-15.
- Ларенцова О. И., Максимовский Ю. М., Воронина Т. А., Григорян К. Р. Премедикация антиоксидантом мексидолом на фоне антигомотоксической терапии у больных пародонтитом. // Стоматология. - 2002. - №2, - С. 20-22.
- Лемецкая Т. И., Сухова Т. В. Мексидол - новый отечественный антиоксидантный и нейротропный препарат в комплексной терапии пародонтита. Труды VI съезда Стоматологической Ассоциации России. Москва. Тезисы / М., 2000, С. 223-226.
- Ирмияев А. А., Афанасьев В. В., Яснецов В. В. Применение препарата мексидол при лечении больных с ксеростомией. Сборник трудов Всеросс. Научно-практич. конф. "Образование, наука и практика в стоматологии". Тезисы. 10-13 февраля 2004 г. Москва, М. 2004. - С. 135-137.
- Belce A., Uslu E., Kucur M. et al. Evaluation of salivary sialic acid level and Cu-Zn-superoxide dismutase activity in type 1 diabetes mellitus. // Tohoku J. Exp. Med. - 2000. - Vol. 192. - № 3. - P. 219-225.
- Лукьянова Л. Д., Романова В. Е. и др. Особенности антигипоксического действия мексидола, связанные с его специфическим влиянием на энергетический обмен. // Фармацевт. журн. - 1986. - №6 - С. 9-11.
- Смирнов Л. Д., Матвеева А. К., Танакова Г. В. и др. Особенности влияния мексидола и эмоксипина на липидный обмен. // Бюлл. Всесоюз. научн. Центра по безопасности биологически активных веществ. М. - 1992. - С. 27-30.
- Мексидол. Регистр лекарственных средств (РЛС). М. - 2004. - № 11. - С. 348-349.
- Патент 52396 Україна, МПК А61К 6/00, А61J 3/00, А61К 31/00, А61P 17/18. Засіб із мексидолом для лікування патології пародонта і слизової оболонки порожнини рота у вигляді полімерної плівки. Різник С. С., Сулим Ю. В., Різник Ю. Б., Гриновець І. С.; заявник і патентовласник Львівський нац. мед. ун-т імені Данила Галицького. - № заявки (у 2010 01910); - заявл. 22.02.2010; опубл. 25.08.2010 Бюл. № 16.