

## НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В ЛЕЧЕНИИ И МЕТАФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАРОДОНТИТА

Прытков В.А.<sup>1</sup>, Кульченко А.А.<sup>1</sup>, Власов А.П.<sup>1</sup>, Трофимов В.А.<sup>1</sup>, Тарасова Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru

В работе на материалах клинических наблюдений изучена эффективность препарата метаболитического типа действия цитофлавина в лечении и метафилактике хронического пародонтита. Применение цитофлавина в комплексной терапии хронического пародонтита существенно повышает восприимчивость тканей пародонта к лечению, что выражается в коррекции их функционально-метаболического состояния за счет улучшения трофики тканей и функциональных характеристик эритроцитов. В основе положительного лечебного эффекта препарата лежит его способность восстанавливать липидный спектр мембран эритроцитов и структурно-функциональное состояние гемоглобина. При хроническом пародонтите тяжелой степени эффективность цитофлавинолтерапии значительно меньше, что во многом обусловлено значительными модификациями фосфолипидного бислоя мембран эритроцитов и самой молекулы гемоглобина. Применение цитофлавина с целью метафилактики позволяет существенно уменьшить рецидивирование заболевания, что во многом обусловлено его способностью улучшать функционально-метаболическое состояние эритроцитов, в частности их кислородтранспортную функцию.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, гемоглобин, РАМАН-спектроскопия, цитофлавин.

## SOME PATHOGENETIC MECHANISMS OF A METABOLIC COMPONENT IN TREATMENT AND PREVENTION OF A CHRONIC PERIODONTAL DISEASE

Prytkov V.A.<sup>1</sup>, Kulchenko A.A.<sup>1</sup>, Vlasov A.P.<sup>1</sup>, Trofimov V.A.<sup>1</sup>, Tarasova T.V.<sup>1</sup>

*Mordvinian State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, street Bolshevistskaya, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru*

In clinical observations on the materials studied the efficacy of the metabolic type of action in the treatment and cytoflavinum metaphylaxis chronic. Application cytoflavinum in complex therapy of a chronic periodontal disease significantly raises a susceptibility of fabrics periodontum to treatment that is expressed in correction of their functional and metabolic condition at the expense of improvement tissues trophicity and functional characteristics of erythrocytes. At the heart of positive medical effect of a preparation its ability to restore a lipid range of erythrocytes membranes and a structurally functional condition of hemoglobin lies. At a chronic periodontal disease of heavy degree efficiency of cytoflavinum is much less that is in many respects caused by considerable modifications phospholipides membranes of erythrocytes and the hemoglobin molecule. Application cytoflavinum on preventive purpose allows to reduce significantly exacerbation of diseases that is in many respects caused by its ability to improve a functional and metabolic condition of erythrocytes, in particular their oxygen transport function.

Key words: chronic generalized periodontal disease, hemoglobin, Raman-spectroscopy, cytoflavinum.

**Введение.** Хронический генерализованный пародонтит является одной из основных причин потери зубов среди взрослого населения [5]. Актуальность проблемы обусловлена не только значительным процентом распространения заболеваний пародонта среди населения во всем мире, но и недостаточностью эффективности методов лечения больных с данной патологией [1–3]. На сегодняшний день предложено большое количество самых разнообразных лечебных и профилактических мероприятий, однако частота пародонтита не снижается. Известно, что успех терапии хронического заболевания напрямую зависит от изученности его патогенеза и своевременного прерывания путем векторной фармакотерапии

цепи патологических процессов, ведущих к прогрессивному поражению зубо-десневого аппарата и в итоге к утрате зубов. Таким образом, поиск новых способов терапии хронического пародонтита с учетом ее влияния не только на ткани пародонта, но и на системные патологические процессы при настоящем состоянии проблемы является необходимым.

**Материалы и методы исследования.** Основой работы стали клинические исследования у 84 больных (24 мужчины и 60 женщин) хроническим генерализованным пародонтитом различных степеней тяжести в возрасте от 30 до 50 лет с давностью заболевания от 3 до 15 лет, проходивших лечение в Республиканской стоматологической поликлинике г. Саранска. Обследуемые были распределены на две группы по 40 человек, сопоставимые по возрастно-половому составу: первая группа - контрольная, получала традиционную противовоспалительную терапию. В лечение второй группы (основной) дополнительно включали препарат метаболического типа действия цитофлавин по 400 мг/сутки. По тяжести заболевания больные каждой группы разделялись на три подгруппы. Первая подгруппа – с легкой степенью заболевания, вторая группа – со средней степенью тяжести, третья группа обследуемых страдала тяжелым пародонтитом.

При обращении и в контрольные сроки (5-е и 10-е сутки) всем пациентам выполняли общеклинические, биохимические исследования, а также методы функциональной диагностики. Состояние пародонта оценивали при осмотре и по индексальным показателям. Акцент исследований в работе сделан на изучение морфофункционального статуса эритроцитов с изучением липидного состава их мембран и структурно-функционального состояния гемоглобина с привлечением РАМАН-спектроскопии [4]. Наличие полос в РАМАН-спектре при исследовании конформации и свойств гемоглобина отражает структурно-функциональное состояние гемоглобина и позволяет на молекулярном уровне оценить его потенциальные возможности, что при хроническом генерализованном пародонтите является фактором, косвенно характеризующим выраженность тканевой гипоксии и, как следствие, прогрессирование заболевания.

Липиды из эритроцитов экстрагировали хлороформметаноловой смесью, (Хиггинс Дж. А., 1990), фракционировали методом тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж.А., 1990; Vaskovsky V.E. et al., 1975). Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software).

Определяли неспецифическую проницаемость эритроцитов (Тогайбаев А.А. и др., 1988) и индекс их деформабельности (Федорова З.Д., 1986). Изучали жесткость эритроцитарных мембран по способу О.М. Моисеевой и др. (1990).

Полученные цифровые данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционная зависимость оценена с помощью критерия  $r$ .

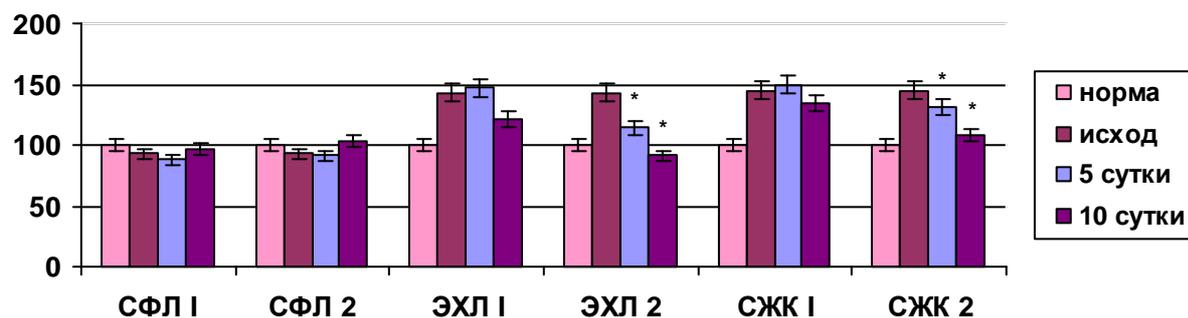
### **Результаты исследования и их обсуждение**

Данные обследования контрольной группы пациентов показали, что развитие воспалительного процесса в тканях пародонта сопряжено с нарушениями функционального состояния и липидного состава биомембран эритроцитов, выраженность данных нарушений соответствовала тяжести пародонтита, что было подтверждено проведением корреляционного анализа и выявлением высокой корреляционной зависимости ( $r=0,73-0,98$ ,  $p<0,05$ ) между объективными показателями воспаления и липидным составом мембран эритроцитов. Было установлено наличие конформационно-функциональных изменений в молекуле гемоглобина при хроническом генерализованном пародонтите. Выявленные изменения структурно-функционального состояния гемоглобина коррелировали с тяжестью заболевания ( $r=0,79-0,87$ ). Наиболее высокие значения коэффициента корреляции выявлены при оценке таких показателей, как сродство гемоглобина к лигандам и колебания метиновых мостиков гемоглобина.

Проведенные исследования продемонстрировали, что при включении в традиционную терапию хронического генерализованного пародонтита цитофлавина отмечалось существенное улучшение клинических и лабораторных показателей. Положительный эффект регистрировался уже с пятых суток терапии. У пациентов переставали кровоточить десны, исчезали дискомфортные явления в полости рта и неприятный запах изо рта. Объективно быстрее купировались признаки воспаления: не было отека и гиперемии слизистой оболочки десен, укрепились зубы, уменьшились пародонтальные карманы, что приводило к улучшению гигиенического состояния полости рта.

Применение цитофлавина в терапии хронического генерализованного пародонтита способствовало снижению выраженности нарушений липидного состава биомембран эритроцитов. Так, у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести содержание эфиров холестерина восстанавливалось до нормальных показателей уже на пятые сутки и достоверно было ниже контрольного значения на 23,1% ( $p<0,05$ ). Уровень свободных жирных кислот на пятые и десятые сутки применения препарата был ниже контрольного на 15,7 и 17,6% ( $p<0,05$ ) соответственно, достигая нормальных цифр к концу наблюдения. Значительно быстрее восстанавливался качественный состав фосфолипидов. Содержание лизофосфолипидов снижалось относительно контрольных цифр на 38,2 и 36,3% ( $p<0,05$ ) на пятые и десятые сутки

соответственно. Содержание фосфатидилсерина к десятым суткам применения цитофлавина было ниже контроля на 16,8% ( $p < 0,05$ ) и сопоставимо с показателями нормы (рис. 1).



**Рис. 1. Состав липидов эритроцитов на фоне цитофлавинотерапии хронического пародонтита средней степени тяжести (СФЛ – суммарные фосфолипиды, ЭХЛ – эфиры холестерина, СЖК – свободные жирные кислоты). Примечание: 1 – контрольная группа; 2 – опытная группа; \* - достоверно по отношению к контролю при  $p < 0,05$**

Изучение функциональной активности эритроцитов показало, что применение цитофлавина в терапии хронического генерализованного пародонтита способствовало существенному улучшению показателей их функциональной активности. Значительный положительный эффект препарата отмечался уже в середине курса лечения (на 5-е сутки).

Исследования показали, что на фоне применения цитофлавина индекс деформабельности эритроцитов на пятые и десятые сутки терапии превышал показатели контрольной группы на 20,0 и 31,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень сорбционной способности эритроцитов на фоне применения препарата на пятые и десятые сутки терапии был ниже контроля на 17,3 и 16,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно и к концу терапии был сопоставим с нормой (табл. 1).

**Таблица 1**

**Показатели функционального состояния эритроцитов (ед) при хроническом пародонтите на фоне применения цитофлавина ( $M \pm m$ )**

Показатель	Группа	Норма	До лечения	Сроки лечения	
				5-е сутки	10-е сутки
Сорбционная способность эритроцитов	I	35,41±1,10	59,1±1,6*	54,2±1,4*	51,4±1,7*
	II			<b>44,1±1,2*</b>	<b>42,5±1,3*</b>
Индекс деформабельности эритроцитов	I	0,75±0,02	0,40±0,02*	0,49±0,01*	0,53±0,03*
	II			<b>0,61±0,02*</b>	<b>0,71±0,02</b>

Примечание: \* - достоверность изменений по отношению к норме при  $p < 0,05$ , жирный шрифт - достоверность по отношению к контрольной группе.

РАМАН-спектроскопия показала, что на фоне применения препарата при средней степени тяжести пародонтита отмечается более быстрое снижение относительного количества оксигемоглобина в эритроцитах (уже на пятые сутки терапии данный показатель был сопоставим с нормой). При сравнении эффективности традиционной терапии с включением цитофлавина и традиционной терапии выявлено, что на фоне применения препарата при средней степени тяжести пародонтита отмечается более быстрое восстановление относительной способности гемоглобина связывать лиганды. Относительная способность гемоглобина выделять лиганды I1375/I1580 у пациентов с хроническим пародонтитом была сопоставима с контролем на всех этапах наблюдения. Сродство гемоглобина к лигандам кислорода (I1355/I1550)/(I1375/I1580) у пациентов с пародонтитом легкой и средней степени тяжести на фоне терапии цитофлавином было сопоставимо с нормой на всех этапах наблюдения. При средней степени тяжести пародонтита отмечалось быстрое восстановление колебания метиновых мостиков гемоглобина I1375/I1172 (на десятые сутки терапии данный показатель был сопоставим с нормой).

Таким образом, применение цитофлавина в терапии хронического пародонтита средней степени тяжести способствовало более быстрому восстановлению липидного состава эритроцитов, показав свою высокую эффективность уже на пятые сутки терапии. Отметим, что наиболее заметное влияние препаратов было по отношению фракций липидов, обладающих детергентным действием (лизоформ фосфолипидов, свободных жирных кислот). Указанный эффект, безусловно, был одним из важнейших в уменьшении воспалительно-некротических процессов при хроническом пародонтите. При легкой степени пародонтита на фоне применения антиоксидантов отмечалось практически полное восстановление показателей липидного состава плазмы крови и эритроцитов. При тяжелом же пародонтите, несмотря на улучшение показателей относительно контрольных данных, многие из них значительно отличались от нормы, что соответствовало клиническим данным по состоянию пародонта и подтверждало значимость липидных модификаций в патогенезе хронического пародонтита.

Применение цитофлавина в терапии пародонтита способствовало эффективной коррекции патологических изменений молекулярной структуры гемоглобина и его транспортной функции относительно результатов традиционной терапии. При тяжелом пародонтите включение цитофлавина в терапию пациентов не давало желаемого эффекта, что, вероятно, определялось значительной выраженностью возникших патологических изменений в молекуле гемоглобина.

Включение цитофлавина в терапию хронического генерализованного пародонтита способствовало восстановлению функционального состояния эритроцитов, что определенно

играло важную роль в коррекции нарушений микроциркуляции и трофики тканей пародонта, и способствовало более быстрому, по сравнению с контрольной группой, купированию воспалительных явлений в ротовой полости.

Нами оценена эффективность препарата в метафилактике этого грозного заболевания. Поскольку хронический генерализованный пародонтит носит рецидивирующий характер, то для пациентов весьма важным является эффект уменьшения рецидивов или удлинение временного интервала их появления.

Оказалось, что применение цитофлавина показало высокую эффективность в метафилактике хронического пародонтита. При его использовании отмечается существенное сокращение случаев рецидивирования заболевания с 57,1% в контрольной группе до 21,4% в основной. Проведенные исследования показали, что использование цитофлавина в профилактических целях предупреждало повторное развитие воспалительных явлений в тканях пародонта, о чем свидетельствовали результаты клинического и лабораторного исследования: жалобы пациентов были минимальны, отсутствовали объективные признаки активного воспаления, индексальная оценка состояния тканей пародонта не выявила критических изменений показателей.

Особый интерес представляет тот факт, что на фоне профилактики рецидива хронического пародонтита показатели липидного спектра эритроцитов оставались стабильными. Полученные данные не выявили ухудшения в липидном составе клеточных мембран форменных элементов (эритроцитов) по сравнению с результатами на момент окончания основного курса терапии (десятые сутки), что указывает на отсутствие выраженных мембранодеструктивных явлений в организме пациентов с хроническим пародонтитом на фоне применения цитофлавина в профилактике рецидива заболевания. Данный факт подтверждает и изучение функционального состояния эритроцитов, которое остается в пределах нормы.

Отсюда следует заключить, что применение цитофлавина для метафилактики хронического пародонтита способствует длительному поддержанию состояния стабильности клеточных мембран на организменном уровне, определяя снижение образования детергентных форм мембранных липидов и токсических продуктов, обладающих деструктивным действием на ткани пародонта и запускающих механизмы воспаления.

Отметим, что улучшение морфофункционального состояния форменных элементов крови является важным фактором восстановления кислородного обеспечения и микроциркуляции тканей, в том числе и пародонта.

Вышеуказанные саногенетические механизмы профилактического действия цитофлавина обеспечивают разрыв «порочного круга» патогенеза хронического пародонтита и препятствуют формированию очередного рецидива.

Таким образом, применение антиоксиданта цитофлавина с профилактической целью формирует толерантность тканей пародонта к повреждающим агентам, что препятствует рецидивированию заболевания.

### **Выводы**

1. Применение цитофлавина в комплексной терапии хронического пародонтита существенно повышает восприимчивость тканей пародонта к лечению, что выражается в коррекции их функционально-метаболического состояния за счет улучшения трофики тканей и функциональных характеристик форменных элементов крови.

2. В основе положительного лечебного эффекта препарата лежит его способность восстанавливать липидный спектр мембран эритроцитов. При хроническом пародонтите тяжелой степени расстройства липидного метаболизма в плазме и форменных элементах крови корригируются медленнее, что не приводит к быстрому клинико-лабораторному эффекту.

3. На фоне метаболической терапии при пародонтите легкой и средней тяжести происходит восстановление структурно-функционального состояния гемоглобина, при пародонтите тяжелой степени – влияние цитофлавина незначительное.

4. Применение цитофлавина с целью метафилактики позволяет существенно уменьшить рецидивирование заболевания, что во многом обусловлено его способностью улучшать функционально-метаболическое состояние эритроцитов, в частности их кислородтранспортную функцию.

### **Список литературы**

1. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта. – Нижний Новгород : НГМА, 2003. – 276 с.
2. Безрукова И.В. Клиника, диагностика и лечение быстро прогрессирующего пародонтита // Новое в стоматологии. – 2001. – № 5. – С. 65-69.
3. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. – М. : МЕДпресс-информ. – 2006. – 192 с.
4. Сторожок С.А., Санников А.Г. Молекулярные дефекты белков мембраны эритроцита // Вопросы медицинской химии. – 1996. – Т. 42. – № 2. – С. 103-110.

5. Гильмутдинова Л.Т., Хайбуллина Р.Р., Герасимова Л.П., Хайбуллина З.Р. Импульсофорез с прополисом в восстановительном лечении хронического генерализованного пародонтита // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – № 9 – С. 70-72.

**Рецензенты:**

Смолькина Антонина Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Рубцов Олег Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.