

О.І. Рошук

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВТРАТИ ЗУБІВ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЗА УМОВ НЕЗНІМНОГО ЗУБНОГО ПРОТЕЗУВАННЯ

**Ключові слова:** виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, металеві та металовмісні незнімні зубні протези, сполучна тканина, оксидативний стрес, цитокіни.

**Резюме.** При обстеженні у 68 хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК), у яких дефекти зубного ряду були заміщені металевими та металовмісними незнімними протезами, встановлені істотні порушення метаболізму компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ), гіперпродукція прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1) та недостатність вмісту в крові TGF- $\beta$ , що супроводжується інтенсивним оксидативним стресом (ОС) та виснаженням факторів системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що складає основу прогресуючої втрати зубів. Комплексна терапія хворих на ВХ ДПК із включенням L-глутатіону та немоліксу С3 (біоафлекс, босвеллія серрата, куркумін С3) сприяє відновленню процесів метаболізму компонентів ПКМ, які передбачають вірогідне підсилення інтенсивності синтезу колагену, глікозаміногліканів та глікопротеїнів на тлі вірогідного зниження інтенсивності процесів колагенлізу та деградації фукоглікопротеїнів. Ця терапія сприяє зниженню вмісту в крові прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1) та відновленню пулу в крові TGF- $\beta$ , анаболічної дії, зниженню інтенсивності ОС, підсиленню активності факторів АОЗ, що є активним профілактичним засобом подальшої втрати зубів та необхідності їх протезування.

**Вступ**

Захворювання тканин пародонта діагностуються у 90-95% хворих на ВХ ДПК, в основному вони представлені пародонтитом, який може бути причиною втрати зубів [1]. Доведено, що у хворих на ВХ ДПК із рецидивуючим перебігом у активній фазі захворювання встановлені істотні зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ), які передбачають вірогідне зниження інтенсивності синтезу колагену, глікозаміногліканів та глікопротеїнів на тлі вірогідного підвищення інтенсивності процесів колагенлізу та деградації фукоглікопротеїнів [2, 3], що обтяжує деструктивні процеси у тканинах пародонта. Тому логічним було б дослідити стан метаболізму білково-протеїнових компонентів сполучної тканини (СТ) та цитокінової ланки регуляції гомеостазу у хворих на ВХ ДПК у фазу загострення із встановленими незнімними металовмісними зубними протезами в динаміці лікування стабілізаторами структури СТ.

У якості потужного стабілізатора структури СТ, хрящів суглобів, навколосуглобових тканин у клінічній практиці використовують інноваційний препарат Немолікс С3, що містить водорозчин-

ний комплекс біоафлекс (витяжку з натуральної яєчної мембрани, насиченої білками колагену 2-го типу та еластину, амінокислотами десмозином та ізодесмозином, трансформуючим фактором росту, гіалуроновою кислотою та збалансованою кількістю хондроїтину та глюкозаміну), посилений рослинними компонентами - босвелліном та куркуміном [5, 6, 7]. Завдяки даній інноваційній формулі реалізується потужний протизапальний ефект, стимуляція метаболічних процесів у цілому, а також у тканині кістки і хряща, збільшуються потенційні можливості регенерації зв'язкового апарату, хрящової та кісткової тканини за рахунок наповнення ПКМ природними стабілізаторами СТ, відновлення структури пошкоджених, запалених чи дистрофічно змінених тканин [4, 5, 8, 9]. Дослідження, які б вказували на ефективність застосування немоліксу С3 у комплексі з L-глутатіоном у хворих на ВХ ДПК із захворюваннями тканин пародонта та встановленими незнімними металевими та металовмісними протезами в доступній нам літературі не виявлені.

**Мета дослідження**

Встановити ефективність немоліксу С3 та L-

глутатіону щодо усунення негативних наслідків впливу металевих та металовмісних незнімних протезів на стан білково-вуглеводних компонентів СТ, оксидантно-протиоксиданний та цитокиновий (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta_1$ ) гомеостаз у хворих на виразкову хворобу ДПК у фазі загострення, розробити спосіб профілактики прогресуючої втрати зубів.

### Матеріал і методи

У динаміці лікування обстежено 68 хворих на ВХ ДПК, II стадія, активна фаза, в тому числі із незнімними металевими протезами (НМП) зубного ряду (32 особи), 36 хворих на ВХ із незнімними металокемічними протезами (НМКП). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Зміни метаболізму компонентів ПКМ визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) та білково-в'язаного оксипроліну (БЗОП), глікозаміногліканів (ГАГ), гексозамінів (ГА), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК), фукози, не зв'язаної з білком (ФНБ), рівнем колагенолітичної активності плазми крові (КЛА): за інтенсивністю лізису азозолу [3]. Вміст у крові молекулярного продукту ПОЛ: малонового альдегіду (МА) у Ер та ротовій рідині - за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону визначали титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової. Вміст у крові цитокинів: фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (ELISA) (n=40), інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (Diacion) (n=40), та трансформуючого фактора росту- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) (DRG) (n=40), фібронектину (n=40), еластази (ЕЛ) (n=40), металопротеїнази-1 (ММП-1) (DRG) (n=40) визначали за допомогою ІФА [3].

Для визначення ефективності лікування було сформовано 2 групи пацієнтів, які були рандомізовані віком, статтю, стадією ВХ та фазою її перебігу. Перша група хворих (контрольна 1 - 33 особи), яка крім традиційної терапії основного захворювання, отримувала L-глутатіон (гепавал) ентерально по 250 мг 1 раз на день упродовж 30 днів. Друга група хворих (основна - 35 осіб), яка, крім традиційної терапії основного захворювання, отримувала L-глутатіон (гепавал) ентерально по 250 мг 1 раз у день, а також немолікс С3 по 1 капсулі (екстракт яєчної мембрани 500 мг, Босвеллія серрата 75 мг, Куркумін С3 50 мг) під час їди один раз на день упродовж 30 днів. Дослідження проводили до лікування, на 30-й день лікування, через місяць та 3 місяці після лікування. Статистична обробка матеріалу проводилась із використанням сучасних параметричних методів варіаційної статистики.

### Обговорення результатів дослідження

Згідно з отриманими даними, вміст у крові БЗОП, як маркера анаболізму колагену [3], у динаміці лікування хворих 1-ї групи залишався без змін ( $p > 0,05$ ), однак у хворих 2-ї групи зріс у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) (табл.). Водночас, показник вмісту в крові ВОП (табл.), який є біохімічним маркером катаболізму колагену [3], у хворих 1 групи після лікування знизився на 11,5%, а у хворих 2-ї групи - на 28,6% ( $p_{1,2} < 0,05$ ) із нормалізацією показника ( $p_2 > 0,05$ ) та наявністю міжгрупової різниці з показником після лікування в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ВХ у динаміці лікування КЛА крові знизилася лише у хворих 2-ї групи у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ) внаслідок гальмування активності ММП-1 плазми крові: у 1,4 раза та еластази - на 14,2 % ( $p < 0,05$ ). Даний факт, на нашу думку, сприяв стабілізації СТ, гальмуванню процесів колагенолізу та відновленню анаболізму колагену в організмі хворих на ВХ ДПК, у тому числі, в тканинах пародонта.

Дослідження вмісту у крові ГАГ, які забезпечують структурну цілісність ПКМ [3], виявило вірогідне їх зростання в крові лише у хворих 2-ї групи (на 44,1 %,  $p < 0,05$ ). Водночас, вміст у крові ГА вірогідно зростав після лікування в обох групах: відповідно на 8,3% та 32,4% ( $p < 0,05$ ). Дослідження вмісту СК у крові також показало їх вірогідне зростання лише у хворих 2-ї групи хворих: у 1,3 раза у порівнянні з показником до лікування ( $p < 0,05$ ) із нормалізацією показника. Показники вмісту ФНБ у хворих на ВХ обох груп порівняння після лікування вірогідно знизилися (відповідно на 20,1% та 45,9%,  $p < 0,05$ ), із максимальним зниженням у хворих 2-ї групи порівняння (див. табл.). Аналіз змін фібронектину вказує на його вірогідне зростання лише у хворих 2-ї групи хворих на ВХ у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) із нормалізацією показника (табл.). Враховуючи важливість фібронектину для процесів синтезу колагену, протеогліканів та глікопротеїнів за пригнічуючого впливу його на катаболічні процеси в ПКМ [9], отримані результати вказують на визначні перспективи застосування комплексного препарату - стабілізатора СТ як в ортопедичній стоматології, так і в профілактиці передчасної втрати зубів на тлі ВХ ДПК, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, цукрового діабету тощо. Дану гіпотезу підтверджують результати дослідження зазначених компонентів ПКМ в динаміці лікування через місяць та 3 місяці після припинення лікування. Зокрема, показники вмісту в крові БЗОП, ВОП, ГАГ, ГА, СК, фібронектину та КЛА у хворих 2-ї групи в обидва часові періоди

Таблиця

Показники вмісту в крові білково-вуглеводних компонентів сполучної тканини, активності колагенолізу, малонового альдегіду, L-глутатіону та цитокінів у хворих на виразкову хворобу ДПК у динаміці лікування (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		Група 1 до лікув., n=33	Група 1 після лікув., n=33	Група 2 до лікув., n=35	Група 2 після лікув., n=35
БЗОП, мкмоль/л	41,3±3,6	22,5±1,5 *	27,3±1,7 *	22,8±1,3 *	38,9±1,4**/**
ВОП, мкмоль/л	12,3±0,3	18,3±0,3 *	16,2±0,5 **/**	18,2±0,6 *	13,0±0,3**/**
ГАГ, мкмоль/л	98,4±1,7	63,2±1,5 *	67,1±2,3 *	63,5±1,4 *	91,5±2,5**/**
ГА, ммоль/л	5,5±0,02	3,6±0,03 *	3,9±0,1 **/**	3,7±0,2 *	4,9±0,3 **/**
СК, ммоль/л	2,1±0,01	1,6±0,07 *	1,7±0,03 *	1,6±0,02 *	2,0±0,04**/**
ФНБ, мкмоль/л	37,2±5,7	77,3±3,2 *	61,8±3,9 **/**	78,0±3,8 *	42,2±3,1 **/**
Фібронектин, мкг/мл	334,9±12,3	205,2±10,9 *	241,7±12,4*	206,3±11,5*	312,1±14,1**/**
КЛА, мкмоль/л×год	2,5±0,01	7,6±0,1 *	6,9±0,5 *	7,7±0,1 *	3,5±0,03**/**
ММП-1, мкг/л	8,2±0,5	12,3±0,3 *	11,5±0,2 *	12,2±0,3 *	8,7±0,2 **/**
Еластаза, нг/мл	152,5±1,8	185,8±2,5 *	178,2±2,4 *	186,2±2,2 *	159,5±1,9 **/**
TGFβ <sub>1</sub> , пг/мл	18,2±2,0	8,6±1,2 *	8,9±1,4 *	8,6±1,1 *	17,7±1,1 **/**
TNFα, пг/мл	15,1±3,4	37,2±1,3 *	26,3±1,5 *	37,1±1,2 *	17,4±1,3 **/**
IL-1β, пг/мл	13,9±4,5	52,7±3,5 *	43,3±2,9 *	52,5±3,3 *	18,0±2,5 **/**
МА пл., мкмоль/л	2,53±0,07	4,48±0,15*	3,23±0,12**/**	4,52±0,14 *	2,78±0,07 **/**
ГВ, ммоль/л	0,93±0,01	0,53±0,02*	0,89±0,01 **	0,52±0,01*	0,92±0,01 **

Примітка: \* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (p < 0,05);

\*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p < 0,05);

\*\*\* - різниця вірогідна у порівнянні з показником після лікування у хворих 1-ї групи (p < 0,05).

залишалися в межах норми, досягнутої на етапі завершення лікування (p<sub>2</sub>>0,05).

Отримані дані свідчать про те, що застосування у хворих на ВХ ДПК фази загострення із встановленими металевими чи металовмісними незнімними протезами зубного ряду комплексної терапії антиоксидантами та стабілізаторами ПКМ призвело до підсилення синтезу колагену та глікозаміногліканів, глікопротеїнів та протеогліканів, яке супроводжувалося зниженням КЛА крові із досягненням балансу в системі метаболізму СТ. Відновлення процесів анаболізму протеїнів та фукоглікопротеїнів ПКМ, що підтверджується вірогідним зростанням показника співвідношення БЗОП/ВОП (3,0 проти 3,3 у ПЗО) лежить в основі досягнення стабільної ремісії ВХ, оптимального загоснення пептичних виразок ДПК, істотного зниження ризику втрати даною категорією хворих зубів у порівнянні з показником у популяції. Особливо це актуально для пацієнтів з ВХ, яким встановлені НМП та НМКП.

Призначена терапія сприяла підсиленню АОЗ і

гальмуванню інтенсивності оксидативного стресу. Так, вміст у крові МА вірогідно знижувався у динаміці лікування хворих обох груп: відповідно в 1,4 та 1,6 рази (p<0,05) із наявністю вірогідної різниці між показником у групах після лікування (p<0,05). Зазначений факт, а також зареєстрована нормалізація показника після лікування у хворих 2-ї групи вказує на вищу ефективність комбінованої терапії L-глутатіоном та комплексним стабілізатором ПКМ із потужними антиоксидантними властивостями. Даний факт підтверджують результати дослідження вмісту ГВ у динаміці лікування: вірогідне зростання в 2-й групі - у 1,8 рази проти 1,7 рази в 1-й групі (p<0,05).

Аналіз результатів дослідження цитокінів у крові в динаміці лікування показав, що в 2-й групі хворих встановлено вірогідне зниження вмісту в крові прозапальних цитокінів (табл.): TNF-α, IL-1 - відповідно в 2,2 та 2,9 рази (p<0,05) та зростання вмісту TGF-β<sub>1</sub> - у 2,1 рази (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці після лікування (p<0,05).

Таким чином, призначаючи комплексну антиоксидантну, протизапальну, стабілізуючу ПКМ терапію, ми протидіємо деградації ПКМ під впливом прозапальних цитокінів, підсилюємо його синтез унаслідок індукції та відновлення пулу факторів росту. Отже, запропонована терапія сприяє профілактиці втрати зубів у хворих на ВХ ДПК і попереджає подальше пошкодження тканин пародонта внаслідок негативного впливу металовмісних протезів.

### Висновок

Комплексна терапія хворих на виразкову хворобу ДПК у активній фазі захворювання із встановленими металевими та металовмісними зубними протезами із включенням L-глутатіону та немоліксу С3 (екстракт ячної мембрани, Босвеллія серрата, Куркумін С3) сприяє відновленню процесів метаболізму компонентів позаклітинного матриксу, які передбачають вірогідне підсилення інтенсивності синтезу колагену, глікозаміногліканів та глікопротеїнів на тлі вірогідного зниження інтенсивності процесів колагенолізу та деградації фукоглікопротеїнів.

Терапія сприяє зниженню вмісту в крові прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-1) та відновленню пулу в крові TGF- $\beta_1$  анаболічної дії, які регулюють та врівноважують процеси ана- та катаболізму компонентів позаклітинного матриксу тканин пародонта, призводять до зниження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, підсилюють активність факторів системи антиоксидантного захисту, що є активним профілактичним засобом подальшої втрати зубів та необхідності їх протезування.

### Перспективи подальших досліджень

У цьому напрямку є подальша розробка ефективних програм патогенетичної корекції несприятливого впливу металевих та металовмісних незнімних протезів на процеси рецидивування виразкової хвороби ДПК та на процес прогресуючої втрати зубів.

**Література.** 1. Кочкіна Н. А. Порівняльний аналіз показників мікроекології порожнини рота у пацієнтів із хронічним перебігом генералізованого пародонтита I-II ступеня тяжкості та дефектами зубних рядів в залежності від виду застосованих знімних ортопедичних конструкцій / Н. А. Кочкіна // Укр. стоматол. альманах. - 2011р. - №3. - С. 24 - 29. 2. Федів О.І. Роль цитокінів у порушенні обміну вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки / О.І. Федів, М.Ю. Коломоєць // Лікарська справа (Врачебное дело). - 2001. - № 4. - С. 181-182. 3. Функціональна біохімія сполучної тканини: Навч.-метод. посібник / Л.Д. Попова, В.І. Жуков, Т.В. Горбач, М.Г.[та ін.]; / за ред. В.І. Жукова - Харків: ХНМУ, 2011. - 93 с. 4. A hyaluronan-based scaffold for the in vitro construction of dental pulp-like tissue / L.Ferroni, C.Gardin, S. Sivoilella [et al.] // Int. J. Mol. Sci.- 2015.- Vol. 16, №3.- P. 4666-4681. 5. Antibacterial action of

curcumin against Staphylococcus aureus: A brief review / S.Y. Teow, K. Liew, S.A. Ali [et al.] // J. Trop. Med.- 2016.- Vol. 2016.- P. 2853-3045. 6. Curcumin inhibits inflammatory response and bone loss during experimental periodontitis in rats / T. Zhou, D. Chen, Q. Li [et al.] // Acta Odontol. Scand.- 2013.- Vol. 71, № 2.- P. 349-356. 7. Effect of phenytoin and age on gingival fibroblast enzymes. / S.Vahabi, B.Nazemisalman, M.Vahid Golpaigani, A.Ahmadi // J. Dent. (Tehran).- 2014.- Vol. 11, №3.- P. 270-281. 8. Fabricated Elastin / G.C.Yeo, B.Aghaei-Ghareh-Bolagh, E.P.Brackenberg [et al.] // Adv. Health Mater.- 2015.- Vol. 4, №16.- P. 2530-2556. 9. In vitro effects of hyaluronic acid on human periodontal ligament cells / M. Fujioka-Kobayashi, H.D. Müller, A. Mueller [et al.] // BMC Oral Health.- 2017.- Vol. 17, №1.- P. 44.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОТЕРИ ЗУБОВ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ НЕСЪЕМНОГО ЗУБНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ

*А.И.Рошчук*

**Резюме.** При обследовании 68 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ ДПК), у которых дефекты зубного ряда были замещены металлическими и металлосодержащими несъемными протезами, установлено существенные нарушения метаболизма компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1) и недостаточность содержания в крови TGF- $\beta_1$ , что сопровождается интенсивным оксидативным стрессом (ОС) и истощением факторов системы антиоксидантной защиты (АОЗ), что составляет основу прогрессирующей потери зубов. Комплексная терапия больных ЯБ ДПК с включением L-глутатиона и немолікса С3 (биофлекс, босвелліи Серрата, куркумін С3) способствует восстановлению процессов метаболизма компонентов ПКМ, которые предусматривают вероятно усиление интенсивности синтеза коллагена, глікозаміногліканов и глікопротеинов на фоне возможного снижения интенсивности процессов колагенолиза и деградации фукоглікопротеинов. Эта терапия способствует снижению содержания в крови провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1) и восстановлению пула в крови TGF- $\beta_1$  анаболіческого действия, снижению интенсивности ОС, усилению активности факторов АОЗ, что является активным профилактическим средством дальнейшей потери зубов и необходимости их протезирования.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, металлические и металлосодержащие несъемные зубные протезы, соединительная ткань, оксидативный стресс, цитокины.

### THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX PREVENTION OF TOOTH LOSS IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER IN CONDITIONS OF NON-REMOVABLE DENTAL PROSTHESIS

*O.I.Roshchuk*

**Abstract.** 68 patients with duodenal ulcer (DU) with fixed metal and metal-ceramic dentures were examined, the significant changes in metabolism of the periodontal extracellular matrix (ECM) components were established, hyperproduction of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1) and lack of TGF- $\beta_1$  with anabolic action in the blood, accompanied by intense oxidative stress (OS) and depletion of the factors of antioxidant protection (AOP), which are the basis of progressive teeth loss. Complex therapy of patients with DU including L-glutathione and nemoliks NW (biovafleks, bosvelliya Serrat, Curcumin C3) helps to restore metabolic processes of ECM components, which provide the probable increase of synthesis intensity of collagen, glycosaminoglycans and glycoproteins on the

background of a possible reduction in intensity of collagenolysis and fukoglycoproteins degradation. This therapy helps to reduce the blood content of proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1) and to recover of the TGF- $\beta_1$  pool with anabolic action in the blood, to reduce the intensity of the OS, to increase AOP factors, which is active prevention of the further tooth loss and the need for prosthetics.

**Key words:** duodenal ulcer, fixed metal and metal-ceramic dentures, connective tissue, oxidative stress, cytokines.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine  
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

*Clin. and experim. pathol.* - 2017.- Vol.16, №1 (59).-P.123-127.

*Надійшла до редакції 18.02.2017*

*Рецензент – доц. Н.Б. Кузняк*

*© О.І. Роцук, 2017*

---