

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 615.242.001.895.036.8:616.311-002:612.084

ВИВЧЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДІЇ ПАРОДОНТАЛЬНИХ ПЛІВОК НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ АКТИВАЦІЇ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ В ПАРОДОНТІ ЩУРІВ



Мурланова Катерина Сергіївна,
kmurlanov@ukr.net

Мурланова К.С.¹, Ніженковська І.В.¹, Давтян Л.Л.², Брюзгіна Т.С.¹, Осінська Л.Ф.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Резюме: Запропоновано застосування інноваційної лікарської форми стоматологічних пародонтальних плівок на основі поліфункціонального полімеру хітозану, що дають змогу контролювано вводити відповідну кількість діючої речовини крізь слизову оболонку порожнини рота без порушення її цілісності та мають виражену ранозагоюючу, антиоксидантну дію. Біохімічно обґрунтовані підходи до корекції стоматологічними плівками на основі хітозану несприятливих змін в прооксидантно-антиоксидантній системі пародонта, викликаних розвитком експериментального пародонтиту у щурів.

Ключові слова: стоматологічні лікарські плівки, поліфункціональні біополімери хітозану, модельований пародонтит, оксидативний стрес.

Вступ. Протягом багатьох років проблема лікування органів ротової порожнини продовжує залишатись актуальною. Серед методів лікування вищезгаданої патології особливу увагу приділяють запальним і запально-деструктивним захворюванням пародонту із високими показниками поширеності [1]. За даними ВООЗ захворювання пародонту зустрічається у 65% дорослого населення більшості розвинутих країн світу [2] і понад 90% у країнах, що розвиваються [3]. Епідеміологічні дослідження населення різних регіонів України свідчать про високе розповсюдження запально-дистрофічних уражень пародонта, серед яких генералізований пародонтит (ГП) займає головне місце у різних вікових групах (80–100%) [4].

Хвороби слизової оболонки порожнини рота та пародонта на початковій стадії переважно супроводжуються запальним процесом у вигляді альтеративних та дистрофічних змін епітеліальної тканини, а також порушенням мікросудинної циркуляції, які можуть бути викликані різними чинниками. Для надання кваліфікованої допо-

моги в таких випадках зазвичай застосовують терапевтичні схеми комплексного типу, до складу яких включено ефективні антисептичні засоби локального типу дії. Проте тривалий і хронічний перебіг ГП, можливість змін у якісному складі мікрофлори пародонтальних кишень, поява резистентних форм мікроорганізмів потребують постійного оновлення лікарських препаратів з антимікробним механізмом дії. Тому сучасні методи лікування ГП потребують акцентування на таких властивостях лікарських форм, як пролонгованість локальної дії з цільовим введенням необхідних активних компонентів. Таким вимогам відповідають пародонтальні плівки (ПП), як носії, що містять індивідуально підібраний комплекс лікувальних компонентів [5].

За останні роки у медицині та фармації дедалі частіше застосовують медичні препарати на основі полімерних комплексів “носій – діюча речовина”, що, як правило, забезпечує контрольовану кінетику вивільнення препарату в організмі [6]. Разом з тим з’являється необхідність не тільки контрольованої кінетики розпаду

вказаних комплексів, а й контрольованої доставки таких препаратів та ініціювання їх розпаду під впливом факторів захворювання [7]. Системи доставки ліків мають бути стабільними та зберігати хімічну структуру протягом певного періоду і водночас бути придатними до біодеградації [8].

Такі унікальні властивості біополімерів хітозану (ХТЗ) як біосумісність, біорезорбтивність, біоадгезивність, нетоксичність, гемостатичність, участь у інкапсулюванні, транспорті лікарських речовин, біологічно активних речовин, білків, ферментів, та антибактеріальні властивості знайшли широке практичне застосування при стоматологічному лікуванні дорослих і дітей [9]. Вибір хітозану (полі-Я-(1,4)-D-глюкозаміну) для формування полімерних біосумісних плівок зумовлений тим, що він має плівкоутворювальні, мукоадгезивні, протизапальні властивості; здатний до біодеструкції та посилення регенеративних процесів [10]. Такі полімери, як ХТЗ та його похідні, завдяки наявності певних функціональних груп забезпечують утворення зв'язків різної міцності між полімером носієм і лікарським препаратом, що дає можливість регулювати активність і стабільність зв'язаної речовини та швидкість її дифузії [11, 12]. Крім того, ХТЗ має комплексоутворювальні та хелатоутворювальні властивості, що дозволяє використовувати його для утворення комплексів, зокрема з лікарськими препаратами.

Сьогодні у галузі пародонтології відомі лише кілька варіантів лікувальних плівок: Diplen-Denta, Cydot®, Tricalen, Viruplen [13, 14]. На жаль, деякі з вищеперелічених форм зупинилися на передпромисловій стадії впровадження у виробництво та не застосовуються у вітчизняній стоматології [15]. Тому робота над розробкою, впровадженням та вивченням ефективності стоматологічних лікарських плівок на основі поліфункціональних полімерів ХТЗ у складі з відомими вітчизняними препаратами надзвичайно актуальна як у стоматології та пародонтології, так і у фармацевтичній галузі.

Мета роботи – вивчення впливу ПП на основі поліфункціональних біополімерів ХТЗ на перебіг експериментального (модельованого) пародонтиту у щурів.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведені на білих щурах, які утримувалися у віварії НМУ імені О.О. Богомольця. Всі етапи досліджень виконані згідно правил гуманного ставлення до експериментальних тварин відповідно до правил “Європейської конвенції

захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Дослідження проведено на 50 щурах лінії Вістар (25 – самиць, 25 – самців) масою тіла 130 – 170 г, які знаходилися на стандартному раціоні віварію. Тварин було розподілено на 5 груп: перша група (CON) – контрольна група, щури із здоровим пародонтом; друга група (MOD) – модель, щури за умов експериментального пародонтиту без лікування. Третя група (Ch+) – щури з експериментальним пародонтитом, яким щодня протягом 10 днів проводили аплікацію на ясна ПП на основі хітозану з хлоргексидином; четверта група (Ch) – щури з експериментальним пародонтитом, яким щодня проводили аплікацію ПП на основі хітозану на ясенний край; п'ята група (DD) – щури з експериментальним пародонтитом, яким щодня проводили аплікацію ПП “Диплен-Дента Х” з хлоргексидином для порівняння терапевтичної ефективності з ПП на основі хітозану (табл. 1).

Для моделювання пародонтиту була використана перекисна модель експериментального пародонтиту [16 – 18]: протягом 15 днів 1-2 рази на день наносили аплікацію попередньо підготовленої переокисленої олії на ясенний край пародонту щурів з експозицією 3 хвилини.

При плануванні експерименту кількість щурів була розрахована таким чином, щоб задіяти мінімальну кількість тварин, яка буде достатньою для отримання достовірних результатів із заданою точністю середнього показника на основі методів математичної статистики. Як оцінку генеральних параметрів для розрахунку використовували середню арифметичну та виправлену дисперсію, яку отримали із попереднього дослідження. Як критерій точності задавали граничне відносне відхилення вибіркової середньої від генеральної із заданою довірчою ймовірністю. Також враховували вимоги до аналізу малих вибірок. Отже, відповідно до третього постулату біоетики (Reduction), була розрахована необхідна кількість тварин, щоб уникнути необґрунтовано великої чисельності тварин в експерименті і водночас отримати достовірні результати із заданою точністю [19]. Тварини були рівномірно розподілені для проведення подальших досліджень, що було також обумовлено необхідною кількістю матеріалу (певна наважка м'яких тканин пародонту, певний об'єм крові) для кожного методу дослідження.

Методика лікування: на протязі 10 днів (період часу, що приблизно відповідає тривалості I-II фази раневого процесу у людей [20]) тваринам третьої, четвертої і п'я-

Таблиця 1.

Розподіл тварин за експериментальними групами

Група тварин	Кількість тварин	Експериментальний пародонтит	Лікування	Тривалість лікування
CON	10	–	Відсутнє лікування	10 днів
MOD	10	+	Відсутнє лікування	10 днів
Ch+	10	+	Аплікація пародонтальної плівки на основі хітозану з хлоргексидином	10 днів
Ch	10	+	Аплікація пародонтальної плівки на основі хітозану	10 днів
DD	10	+	Аплікація пародонтальної плівки “Диплен-Дента Х”	10 днів

тої дослідних груп відповідну ПП вводили шляхом аплікації на ясенний край пародонту із належною фіксацією.

У роботі були використані експериментальні препарати: поліфункціональні ПП на основі біополімерів хітозану. Дані плівки були виготовлені на кафедрі фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П.Л. Шупика (завідувач – д.фарм.н. Л.Л. Давтян). Для порівняння ефективності даних ПП з різними носіями була використана стоматологічна плівка “Диплен-Дента Х” (NORD-OST, м. Москва, Російська Федерація).

Стан тканин пародонту щурів визначали щоденно за даними візуального обстеження. Після евтаназії щурів під ефірним наркозом відокремлювали м’які тканини пародонту, з яких виготовляли гомогенати на 0,05 трисбуфері (рН=7,4). Усі маніпуляції з тканинами проводили на холоді (0-4°C). Хірургічно відділяли м’які тканини пародонта щурів, перфузували холодним 1,15% розчином калію хлориду і гомогенізували в гомогенізаторі тефлон-скло, розбавляючи 1,15% розчином калію хлориду у співвідношенні 1:5. Отриманий гомогенат ясен щурів служив матеріалом для проведення подальших біохімічних досліджень. Після евтаназії щурів також відразу збирали кров для проведення біохімічних досліджень.

Дослідження терапевтичної дії пародонтальних плівок включало декілька біохімічних методів. Спектрофотометричними методами проводили:

- визначення загальної антиокислювальної активності (АОА);
- визначення активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази (СОД) і церулоплазміну.

Газохроматографічним методом проводили визначення жирнокислотного складу ліпідів м’яких тканин пародонту та крові.

Загальну АОА в м’яких тканинах пародонту визначали спектрофотометричним методом за накопиченням тіобарбітурат-активних продуктів за допомогою модельної системи Fe(II)-суспензія ліпопротеїдів жовтка курячих яєць, яка містить два типи ліпідно-білкових комплексів, які відповідають по ліпідному й білковому складу ліпопротеїдам дуже низької і низької щільності. Отримані результати вимірювались у нмоль МДА/мл. [21].

Активність СОД визначали за методикою В.Н. Чумакова та Л.Ф. Осінської [22]. Аналіз активності церулоплазміну здійснювали модифікованим методом Ревіна. Величини концентрацій вимірювали у мг%.

Жирнокислотний спектр ліпідів м’яких тканин пародонта та крові щурів визначали методом газової хрома-

тографії, принцип якого полягає в екстракції ліпідів, гідролізі та метилуванні ліпідних компонентів і аналізі жирнокислотного складу ліпідів [23, 24]. Газохроматографічний аналіз метилових ефірів жирних кислот (ЖК) ліпідів здійснювали на газовому хроматографі “Цвет-500” з полум’яно-іонізаційним детектором в ізотермічному режимі, об’єм уведеної проби 3 – 5 мкл., тривалість аналізу 20 хв.

В спектрі ЖК ліпідів крові і тканин було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: із них C_{14:0} – міристинова, C_{15:0} – пентадеканова, C_{16:0} – пальмітинова, C_{17:0} – маргарінова, C_{18:0} – стеаринова складають суму насичених жирних кислот (НЖК), а C_{18:1} – олеїнова, C_{18:2} – лінолева, C_{18:3} – ліноленова, C_{20:4} – арахідонова складають суму ненасичених жирних кислот (ННЖК).

Піки ЖК ідентифіковані шляхом порівняння із часом утримання стандартів ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів здійснювали методом нормування виміру площин піків метильованих похідних ЖК і визначали їх вміст у відсотках.

Результати біохімічних досліджень обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію “t” Стьюдента. Зв’язок між параметрами оцінювали за допомогою кореляційного аналізу [25, 26].

Результати та обговорення. Використання аплікацій ПП на основі ХТЗ, яким притаманні антиокислювальні властивості, сприяє достовірній нормалізації ліпопероксидації в тканинах пародонту щурів. Починаючи з п’ятої доби застосування аплікацій ПП на основі ХТЗ у експериментальних тварин зменшилось запалення навколо зубних тканин. Зникли набряки і гіперемія, в чому зіграла певну роль антибактеріальна дія хлоргексидину, який входив до складу ПП, яку використовували для лікування групи тварин Ch+, DD та власне протизапальна дія біополімеру ХТЗ.

Загальна АОА, активність церулоплазміну та СОД в тканинах пародонту при лікуванні ПП мала наступну позитивну динаміку змін (табл. 2; рис. 1; 2; 3).

Курсове застосування стоматологічних ПП протягом 10 діб виразно вплинуло на інтенсивність процесів ВРО: рівень загальної АОА, рівень активності церулоплазміну та СОД нормалізувалися. На тлі впливу ПП на основі ХТЗ з хлоргексидином вихідне зниження загальної АОА в м’яких тканинах пародонту щурів підвищувалась в 1,5 рази і досягнуло нормального рівня. Загальна АОА ПП на основі ХТЗ без хлоргексидину та ПП “Диплен-Дента Х” також збільшилась у порівнянні з показниками модельної групи (MOD) у 1,1 та 1,3 рази відпо-

Таблиця 2.

Загальна антиокислювальна активність, активність церулоплазміну та супероксиддисмутази в тканинах пародонту щурів

Групи дослідних тварин	АОА, нмоль МДА/мл	Активність церулоплазміну, мг %	Активність СОД, мг %
Ch+	17,07 ± 1,50*	1,42 ± 0,10	0,50 ± 0,08*
Ch	12,56 ± 0,68	1,30 ± 0,12*	0,35 ± 0,03*
DD	15,03 ± 1,24*	1,15 ± 0,18	0,42 ± 0,02
CON	19,48 ± 2,07	1,63 ± 0,15	0,38 ± 0,05

Примітка: * – достовірні зміни порівняно з контролем, p<0,05

відно, що є достатньо високими показниками позитивної динаміки при лікуванні.

Серед трьох експериментальних груп, яким було надано лікування стоматологічними ПП найвищі показники антиоксидантних ферментів церулоплазміну та СОД

були при застосуванні ПП на основі ХТЗ з хлоргексидином (Ch+); вихідне зниження активності церулоплазміну підвищилось в 1,6 разів. Також достатньо високі показники активності даних ферментів при застосуванні ПП на основі ХТЗ без хлоргексидину та ПП "Диплен-Дента Х". Так активність церулоплазміну збільшилась у 1,4 та 1,3 рази відповідно у порівнянні з показниками групи без лікування (MOD). Деяка інша динаміка змін активності ферменту СОД: рівень активності даного ферменту знизився у всіх експериментальних групах порівняно з показниками модельної групи та досягнув показників контрольної групи. Проведені дослідження свідчать про те, що ПП на основі ХТЗ володіють вираженими антиоксидантними властивостями.

Функціонування і розвиток клітин у кислотоутримуючому оточенні не можуть відбуватися без активації захисних антиоксидантних систем. У живих організмах відбувається постійне утворення прооксидантів, які знижують ємкість антиоксидантних систем. Тому для підтримки антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу організму необхідна постійна регенерація систем антиоксидантного захисту. Відсутність або недостатність такої генерації призводить до розвитку оксидативного стресу, і тим самим до ускладнення запально-дистрофічних патологічних процесів. При фармакологічній корекції ПП на основі ХТЗ зменшується інтенсивність та виразність реакцій ВРО, про що свідчить нормалізація рівня загальної АОА та активності антиоксидантних ферментів церулоплазміну та СОД.

Використання аплікацій ПП на ясна експериментальних тварин значною мірою зменшувало пошкодження фосfolіпідного матриксу біомембран клітин пародонту щурів за умов експериментального пародонтиту, що проявлялося істотним зниженням суми насичених ЖК в ліпідах м'яких тканин пародонта та крові щурів і зростання суми ННЖК та поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) порівняно зі щурами з експериментальним пародонтитом без фармакологічної корекції (табл. 3; табл. 4).

Оскільки вищі ЖК ліпідів є структурними компонентами біомембран і одночасно основними субстратами ліпопероксидації, якісні та кількісні зміни цих показників можуть бути об'єктивним критерієм оцінки інтенсивності окислювальних процесів у ліпідному комплексі пародонту. Під впливом ПП, які застосовувались, відбулися зміни жирнокислотного складу ліпідів пародонта щурів з підвищенням ненасиченості

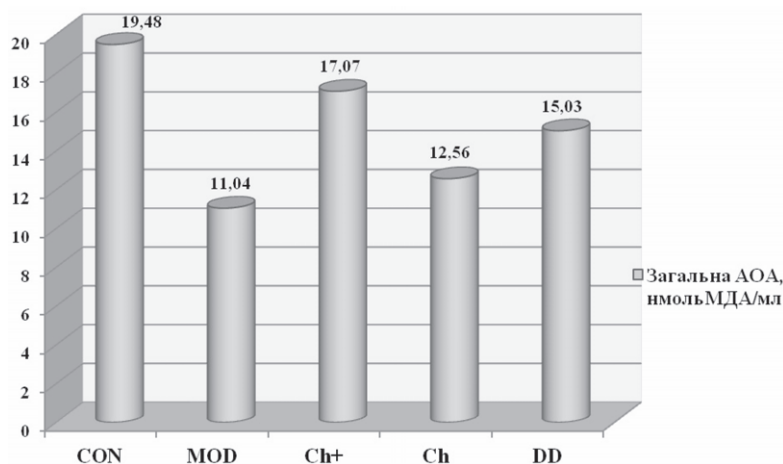


Рис. 1. Динаміка змін загальної АОА в тканинах пародонту після фармакологічної корекції пародонтальними плівками

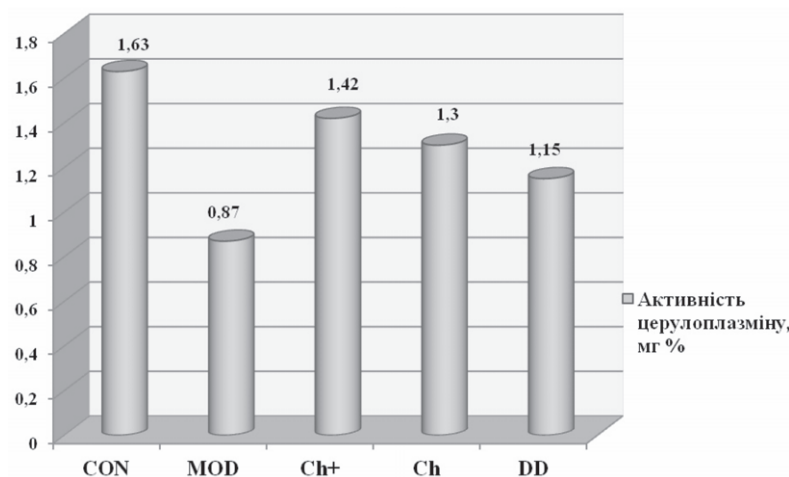


Рис. 2. Динаміка змін активності церулоплазміну в тканинах пародонту після фармакологічної корекції пародонтальними плівками

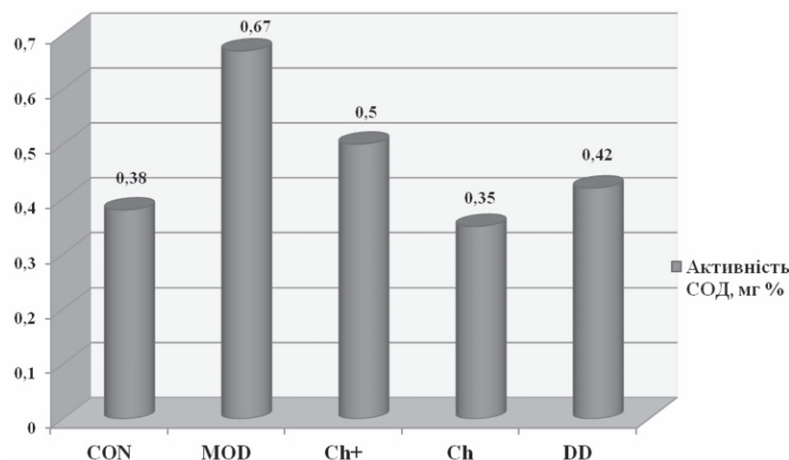


Рис. 3. Динаміка змін активності супероксиддисмутазу в тканинах пародонту після фармакологічної корекції пародонтальними плівками

Таблиця 3.

Зміни жирнокислотного складу ліпідів тканин пародонту у експериментальних щурів (у %)

Назва ВЖК	ВЖК, %				
	CON	MOD	Ch+	Ch	DD
C14:0	7,5 ± 0,5	4,8 ± 0,5*	9,5 ± 0,5	4,4 ± 0,4	6,3 ± 0,5
C15:0	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1
C16:0	36,0 ± 1,3	46,1 ± 1,5*	40,9 ± 1,5	47,9 ± 1,6*	44,5 ± 1,5*
C17:0	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1
C18:0	6,0 ± 0,6	10,1 ± 1,0*	8,8 ± 0,5	13,3 ± 1,0*	11,4 ± 1,0*
C18:1	23,8 ± 1,5	10,9 ± 1,0*	20,2 ± 1,0	14,0 ± 1,1*	15,5 ± 1,1
C18:2	11,2 ± 0,8	13,7 ± 1,1	10,8 ± 1,0	17,2 ± 1,3*	19,1 ± 1,3*
C18:3	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1
C20:4	10,4 ± 1,0	9,6 ± 1,0	6,2 ± 0,3	5,7 ± 0,1	3,9 ± 0,1
Σ НЖК	52,9 ± 1,8	64,2 ± 1,6*	55,6 ± 1,6	63,2 ± 3,0*	62,8 ± 1,5*
Σ ННЖК	47,1 ± 1,8	35,8 ± 1,6*	44,4 ± 1,6	36,8 ± 2,0*	36,2 ± 1,5*
Σ ПНЖК	43,3 ± 1,6	24,9 ± 1,3*	39,2 ± 1,5	26,7 ± 1,3	25,8 ± 1,3

Примітка: * – достовірні зміни порівняно з контролем, p<0,05

Таблиця 4.

Зміни жирнокислотного складу ліпідів плазми крові у експериментальних щурів (у %)

Назва ВЖК	ВЖК, %				
	CON	MOD	Ch+	Ch	DD
C14:0	8,8 ± 1,5	11,5 ± 1,0	17,5 ± 1,0	11,1 ± 1,0	15,6 ± 1,0
C15:0	1,6 ± 0,3	0,8 ± 0,1	2,5 ± 0,3	2,2 ± 0,3	3,1 ± 0,3
C16:0	38,0 ± 1,3	32,5 ± 1,5*	35,0 ± 1,5*	26,7 ± 1,5	31,3 ± 1,3
C17:0	1,5 ± 0,3	0,8 ± 0,1	2,5 ± 0,3	2,2 ± 0,3	3,1 ± 0,3
C18:0	4,5 ± 0,5	14,5 ± 1,0*	10,0 ± 1,0*	11,1 ± 1,0	9,4 ± 0,8
C18:1	25,3 ± 0,6	14,5 ± 0,8*	10,0 ± 1,0	15,6 ± 1,0	12,5 ± 1,0
C18:2	9,4 ± 1,0	14,6 ± 1,0	17,5 ± 1,3	26,7 ± 1,5	18,8 ± 1,0
C18:3	1,5 ± 0,3	0,8 ± 0,1	2,5 ± 0,3	2,2 ± 0,3	3,1 ± 0,3
C20:4	9,3 ± 0,3	3,9 ± 0,4	2,5 ± 0,3	2,2 ± 0,3	3,1 ± 0,3
Σ НЖК	54,4 ± 2,0	60,1 ± 1,8*	56,5 ± 1,6	53,3 ± 1,8	50,5 ± 1,6
Σ ННЖК	45,6 ± 2,0	39,9 ± 1,8*	44,5 ± 1,6	40,7 ± 1,8	42,5 ± 1,6
Σ ПНЖК	20,2 ± 1,8	19,3 ± 1,5*	22,5 ± 1,3	31,1 ± 1,6	25,0 ± 1,5

Примітка: * – достовірні зміни порівняно з контролем, p<0,05

ліпідів і зменшенням насиченості, що відповідало контрольним величинам у інтактних щурів.

У нашому дослідженні продемонстровано кореляційну залежність між змінами жирнокислотними складу ліпідів м'яких тканин пародонту та ліпідами плазми крові. Як в ліпідах пародонту, так і плазмі крові при лікуванні стоматологічними ПП достовірно зменшилась сума НЖК та збільшились суми ННЖК та ПНЖК порівняно з показниками модельної групи та майже досягнули показників контрольної групи (рис. 4).

Отримані результати показали, що застосування аплікацій ПП, особливо на основі ХТЗ з хлоргексидином, сприяє нормалізації ліпопероксидації в м'яких тканинах пародонту щурів, яка збільшена за умов експериментального пародонтиту. Позитивна динаміка змін при застосуванні плівки порівняння "Диплен-Дента Х" вказує на їх також достатньо високу терапевтичну ефективність. Проте показники корекції ліпопероксидації при застосуванні ПП на основі ХТЗ, особливо у комбінації з хлоргексидином, більш високі.

Висновки

1. Запропоновано застосування інноваційної лікарської форми стоматологічних ПП на основі поліфункціонального полімеру ХТЗ, що дають змогу контролювано вводити відповідну кількість діючої речовини крізь

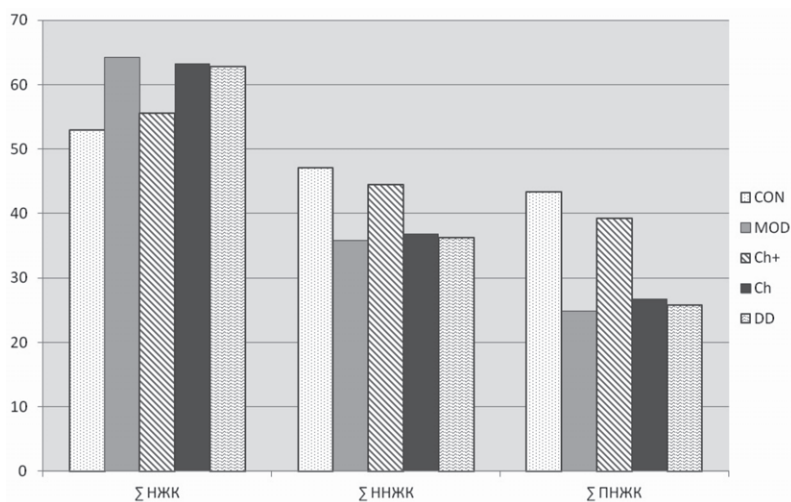


Рис. 4. Співвідношення сумарних концентрацій НЖК, ННЖК та ПНЖК ліпідів пародонту щурів

слизову оболонку порожнини рота без порушення її цілісності та мають виражену ранозагоюючу, антиоксидантну дію, сприяють відновленню мікрокапілярної сітки ушкоджених тканин і локально прискорюють відновні процеси

2. Застосування ПП на основі поліфункціональних біополімерів ХТЗ сприяє ефективній корекції порушень прооксидантно-антиоксидантного балансу в пародонті шурів (нормалізація рівня загальної АОА, рівня активності церулоплазміну, СОД, нормалізація співвідношення концентрацій насичених і ненасичених ЖК ліпідів пародонту шурів) та покращує клінічну картину експериментального пародонтиту.

3. Мембранопротекторна дія ПП на основі ХТЗ з хлоргексидином переважає ефективність ПП на основі ХТЗ без хлоргексидину та ПП “Диплен-Дента”, хоча показники їх терапевтичної дії також достатньо високі.

4. Комплекс проведених біохімічних досліджень свідчить про перспективність клінічного застосування ПП на основі ХТЗ, особливо у комбінації з хлоргексидином, при запально – дистрофічних захворюваннях пародонту.

Рецензент: член-кор. НАН і НАМН України, д.мед.н., професор Чекман І.С.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кутельмах О. І. Експериментальна оцінка терапевтичної дії метроксану при модельованому пародонтиті / О. І. Кутельмах, Ю. Г. Чумакова, Саїф М. Наєм Аль-Джубурі // Вісник Морфології. – 2013. – № 1 (19). – С. 26-30.
2. Гавриляк Г. Є. Генералізований пародонтит: імунотопогенез, клініка та діагностика: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.м.н.: спец. 14.03.08. “Імунологія та алергологія” / Г.Є. Гавриляк. – К., 2011. – 22 с.
3. Сравнение эффективности различных схем иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных заболеваниях / О.О. Обухова, А.П. Шваюк, О. М. Горбенко // Иммунология. – 2004. – Т.: 25, №: 1. – С. 44-46.
4. Юрженко А. В. Біохімічні зміни в тканинах пародонта та ротової рідини за умов генералізованого пародонтиту та лікування антиоксидантними препаратами: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.м.н.: спец. 14.01.32. “Медицина біохімія” / А. В. Юрженко. – К., 2009. – 20 с.
5. Коритнюк О. Я. Застосування пародонтальних плівок з метронідазолом і міконазолом для лікування захворювань пародонту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня к.м.н.: спец. 14.01.22. “Стоматологія” / О. Я. Коритнюк. – К., 2006. – 24 с.
6. Torchilin V. Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers / V. Torchilin // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2009. – Vol. 71. – P. 431-444.
7. Перспективы применения в стоматологии полифункциональных биополимеров хитозана и альгината / Ю. А. Пет-

рович [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 67-72.

10. Pillai C. K. S. Chitin and chitosan polymers : Chemistry, solubility and fiber formation / C. K. S. Pillai, W. Paul, C. P. Sharma // Progress in Polymer Science. – 2009. – Vol. 34. – P. 641-678.

11. Suh I. K. F. Application of chitosan- based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review / I. K. F. Suh, H. Matthew // Biomaterials. – 2000. – Vol. 21. – P. 2589-2598.

12. Krajewska B. Application of chitin- and chitosan-based materials for enzyme immobilizations: a review / B. Krajewska // Enzyme and Microbial Technology. – 2004. – Vol. 35. – P. 126-139.

13. Мазур И. П. Применение адгезивных стоматологических пленок “Диплен-Дента” в комплексном лечении больных генерализованным пародонтитом / И. П. Мазур //Совр. стоматол. – 2006. – № 1. – С. 52-54.

14. Muller R., Hilderbrand G. “Technologia nowoczesnych postaci lekow” z oryginalni niemieckiego / R. Muller, G. Hilderbrand // Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 1986. “ P. 41-57.

15. Гриновець І. С. Опрацювання стоматологічних лікарських плівок для лікування хвороб пародонта та слизової оболонки порожнини рота / Калинюк Т. Г., Гриновець І. С. [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – № 2. – С. 97-103.

16. Зубачик В. М. Роль мембраноушкоджувальних агентів у розвитку пародонтиту в експерименті / В. М. Зубачик, А. П. Левицький, О. А. Макаренко // Український стоматологічний альманах. – 2002. – № 4. – С. 38-40.

17. Доклиническое изучение средств профилактики и лечения пародонтита (пародонтитопротекторов): метод. рекоменд. Гос. фарм. центра МЗ Украины / [О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко, Ю. Г. Чумакова]. – К., 2002. – С. 9-14.

18. Козлянина Н. П. Физиологическая антиоксидантная система десны и кости альвеолярного отростка в норме и при патологии: автореф. дис. канд. биол. наук / Н. П. Козлянина. – К., 1990. – 16 с.

19. Чумаков І. В. Спосіб розрахунку мінімальної кількості лабораторних тварин при плануванні медико-біологічного експерименту для отримання середнього показника з заданою точністю / І. В. Чумаков // Вісн. Стоматології. – 2006. – № 4. – С. 7-13.

20. Местное обезболевание в амбулаторной хирургии / [Е.В. Аболімов, А. В. Безуглий, Л. Ф. Винник, Ю. Е. Сиволодский]. – Учебное пособие. – СПб., ВМедА им. С.М. Кирова, 2009. – 30 с.

21. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / [Г. И. Клебанов, И. В. Бабенкова, Ю. О. Теселкин и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 59-62.

22. Чумаков В. Н. Количественный метод определения активности цинк -, медь зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В. Н. Чумаков, Л. Ф. Осинская // Вопр. мед. химии. – 1977. – № 23. – Вып. 5. – С. 712-716.

23. Брюзгина Т. С. Газохроматографическое определение жирных кислот фосфолипидов / Т. С. Брюзгина, Э. Я. Кравченко // Лаб. дело. – 1991. – № 9. – С. 18-19.

24. Губський Ю. І. Жирнокислотний склад ліпідів головного мозку щурів при токсичному ураженні 1,2-дихлорметаном та введенні нікотинаміду / Ю. І. Губський, Л. В. Яніцька, Т. С. Брюзгіна // Совр. проб. токсикологии. – 2005. “ № 1. – С. 19-21.

25. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – М.: Медицина, 1978. – 294 с.

26. Носов В. Н. Компьютерная биометрика / В. Н. Носов. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 232 с.

**ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ПАРОДОНТАЛЬНЫХ ПЛЕНОК
НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА В УСЛОВИЯХ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АКТИВАЦИИ
ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ПАРОДОНТЕ КРЫС**

Мурланова К.С.¹, Ниженковская И.В.¹,
Давтян Л.Л.², Бриузгина Т.С.¹, Осинская Л.Ф.¹

¹Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П. Л. Шупика,
г. Киев, Украина

Резюме. В работе предложено использование инновационной лекарственной формы стоматологических пародонтальных пленок на основе полифункционального полимера хитозана, что дает возможность контролировано вводить необходимое количество действующего вещества через слизистую оболочку ротовой полости без нарушения ее целостности. Биохимически обоснованы подходы к коррекции пародонтальными пленками на основе хитозана неблагоприятных изменений в прооксидантно-антиоксидантной системе (нормализация уровня общей антиоксидантной активности, уровня активности церулоплазмينا, супероксиддисмутазы, нормализация соотношения концентраций насыщенных и ненасыщенных жирных кислот), вызванных экспериментальным пародонтитом у крыс. Комплекс проведенных биохимических исследований свидетельствует о перспективности клинического использования пародонтальных пленок на основе хитозана, особенно в комбинации с хлоргексидином при воспалительно-дистрофических заболеваниях пародонта.

Ключевые слова: стоматологические лекарственные пленки, полифункциональные биополимеры хитозана, моделированный пародонтит, оксидативный стресс.

**A STUDY OF THE THERAPEUTIC ACTION
OF CHITOSAN-BASED FILMS
IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF LIPID
PEROXIDATION IN THE PERIODONTIUM
OF RATS**

K. Murlanova¹, I. Nizhenkovska¹,
L. Davtian², T. Briuzgina¹, Osinska¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²P.L. Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Summary. The paper proposes the use of an innovative drug delivery system based on chitosan-based films as a local treatment of periodontal diseases. This dosage form gives the ability to control the entry of the required amount of the active ingredient through the oral mucosa without compromising its integrity. It was biochemically identified that chitosan-based films improve the deterioration of pro-oxidant and antioxidant systems caused by experimental periodontitis in rats. Improvements specifically include the normalization of levels of total antioxidant activity, of ceruloplasmin and of superoxide dismutase as well as the normalizing of the concentration ratio of saturated and unsaturated fatty acids. Complex biochemical studies show promising clinical use of these periodontal chitosan-based films, especially in combination with chlorhexidine during the inflammatory-dystrophic form of periodontal disease.

Key words: films for periodontal drug delivery, multifunctional biopolymer chitosan, experimental periodontitis, oxidative stress