

УДК 616.314.17-002:615.916'175

С.П. Ярова, А.Д. Желдакова

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СИСТЕМИ ОКИСУ АЗОТУ Й ЕЙКОЗАНОЇДІВ ПРИ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОМУ ПАРОДОНТИТІ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Масова поширеність, високий відсоток рецидивів, ріст деструктивних форм у осіб молодого віку робить проблему генералізованого пародонтиту однією з найактуальніших у сучасній стоматології [1, 2]. У розвитку дистрофічно-запального процесу суттєву роль відіграють судинні порушення [3-6]. Установлено провідну роль ендотелію в регуляції судинного тону, підтриманні структури судинної стінки, судинної проникності, регуляції адгезії тромбоцитів [7]. Дисфункція ендотелію є обов'язковим компонентом патогенезу практично будь-якого запального процесу, включаючи хронічний генералізований пародонтит. Доведено, що при ендотеліальній дисфункції формується дисбаланс гіперпродукції факторів, які сприяють вазоконстрикції, над факторами, які ініціюють вазодилатацію. Така дисфункція потенціює вазоспазм, тромбоз, пенетрацію макрофагів і клітинну проліферацію, що, по-суті є запальним процесом і призводить до розвитку атеросклерозу [8-10]. Ключову роль у порушенні функції ендотелію відводять так званому оксидативному стресу – процесу накопичення в клітині вільних радикалів, які шкодять її функції та цілості [11]. Одним із механізмів ушкоджувальної дії вільних радикалів є порушення фосфоліпідів клітинних мембран, унаслідок чого вивільняється арахідонова кислота, каскадний метаболізм якої призводить до утворення великої кількості фізіологічно активних речовин – ейкозаноїдів [12]. Підвищення їх рівня вважають одним з основних механізмів деструкції альвеолярної кістки. Представлені дані про визначення на мембранах преостеобластів і остеокластів рецепторів до ПГ E2 та ІЛ-1. Механізм дії такий: ІЛ-1 стимулює фосфоліпазу A2, що викликає порушення в системі фосфоліпідів клітинних мембран із викидом метаболіту арахідонової кислоти – ПГ E2, який відіграє провідну роль у резорбції кістки [13].

З огляду на вищевказане, **метою** нашого дослідження став аналіз взаємозв'язку стану системи окису азоту (NO) і стану системи ейкозаноїдів (ПГ E2 та ПГ F2альфа) у хворих на генералізований пародонтит.

Об'єкт і методи дослідження

Для вирішення поставлених у роботі завдань обстежено 124 пацієнти віком від 25 до 40 років із діагнозом «генералізований пародонтит I і II ступеня тяжкості, хронічний перебіг». З метою порівняння досліджуваних параметрів було обстежено 28 пацієнтів того ж віку без соматичної та пародонтологічної патології (здорові). Остаточний діагноз

установлювали на підставі даних клінічного огляду, рентгенографії, визначення об'єктивних пародонтальних проб і за систематикою хвороб пародонта М.Ф. Данилевського (1994). Клінічне обстеження і комплексне лікування хворих проводили в стоматологічному відділенні УНЛК „Університетська клініка” Донецького національного медичного університету ім. М. Горького.

Забір ротової рідини (РР) для лабораторних досліджень проводили вранці натщесерце шляхом спльовування в мірні центрифужні пробірки об'ємом 5 мл.

Радіоімунним методом у ротовій рідині визначали вміст продуктів метаболізму арахідоної кислоти – ПГ E2 і ПГ F2альфа за допомогою стандартних комерційних наборів реактивів фірми «Amersham Biosciences» (Великобританія). Попередньо проби екстрагували з використанням колонок Amreg з етилацетатом і випарюванням, з подальшим додаванням буферу для аналізу. Результати реєстрували на спектрофотометрі «PR 2100 SANOFI DIEGNOSTIC PASTEUR» (Франція) при довжині хвилі 405 нм.

Стан системи NO оцінювали за вмістом кінцевих продуктів його метаболізму – нітритів (NO₂) із застосуванням реактиву Грися. Рівень сечовини (продукт розщеплення аргініну, що є попередником NO) в РР визначали за допомогою комерційного набору «Біо-Ла-Тест» (Брно, Чехія) із застосуванням спектрофотометра «Specord 200 PC» при довжині хвилі 540 нм. Радіоімунним методом у ротовій рідині визначали вміст продукту метаболізму NO – циклічного гуанінмонофосфату (сGMP) за допомогою стандартних комерційних наборів реактивів фірми «Amersham Biosciences» (Великобританія).

Отримані цифрові дані обробляли варіаційно-статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері IBM PC (ліцензійні програми «Microsoft Excel» і «Statistica 5.5A»). Для кожної вибіркової сукупності спостережень (n) обчислювали середнє арифметичне значення (M), середнє квадратичне (стандартне) відхилення (S), середню квадратичну похибку середнього значення (m), 95% довірчий інтервал істинного середнього значення, використовуючи t-критерій Ст'юдента. Обчислювали рівень значимості відмінностей середніх значень показника в незалежних вибірках (p) за функцією розподілу t-критерію Ст'юдента: при p<0,05 – відмінності значимі; при p>0,05 – відмінності незначимі. Лінійний зв'язок між двома

змінними оцінювали за допомогою однофакторно-кореляційного аналізу з підрахунком коефіцієнта парної кореляції Пірсона.

Результати дослідження

Результати дослідження системи ейкозаноїдів за рівнем простагландинів E2 і F2альфа в ротовій рідині у пацієнтів з інтактним пародонтом та у хворих на ГП I і II ступенів тяжкості представлені в табл. 1. Як видно з таблиці, вміст усіх параметрів вірогідно відрізняється в здорових пацієнтів та у хворих на ГП. При цьому значення ПГ E2 перевищували відповідні значення в пацієнтів з інтактним пародонтом, значення ПГ F2альфа було вірогідно меншим у порівнянні з таким у здорових осіб. Так,

рівень у ротовій рідині хворих на ГП прозапального ПГ E2 перевищував такий у групі порівняння (здорові пацієнти) в 1,9 раза, що свідчить про порушення балансу в системі ейкозаноїдів у бік переважаючої прозапальної складової. Слід зазначити, що вміст ПГ E2 вірогідно відрізнявся залежно від ступеня тяжкості патологічного процесу. При цьому, чим більш значимими були дистрофічно-запальні порушення в пародонті, тим більш значимим було підвищення цього простагландину, а саме: при II ступені тяжкості ГП вміст ПГ E2 в ротовій рідині в 1,8 раза перевищував відповідне значення при I ступені тяжкості захворювання.

Таблиця 1
Рівень простагландинів E2 і F2альфа в ротовій рідині обстежених пацієнтів (M±m)

Показники \ Групи	Здорові (n=28)	Хворі на ГП (n=124)	Хворі на ГП	
			I ст. тяжкості (n=46)	II ст. тяжкості (n=78)
ПГ E2 (нг/мл)	1,5±0,2	2,9±0,4*	2,1±0,3*	3,7±0,2*^
ПГ F2альфа (нг/мл)	5,9±0,3	2,5±0,3*	3,1±0,2*	2,0±0,1*^

Примітка: * - $p < 0,05$ проти відповідних значень показника в здорових осіб;

^ - $p < 0,05$ при порівнянні відповідних значень показника залежно від ступеня тяжкості.

Динаміка протизапального простагландину ПГ F2альфа відрізнялася від такої ПГ E2 в бік вірогідно нижчих значень у хворих на ГП в порівнянні з такими в пацієнтів з інтактним пародонтом, що свідчить про неспроможність протизапальної складової в системі ейкозаноїдів протистояти переважаючому зростанню прозапальної компоненти. Так, у хворих на ГП рівень ПГ F2альфа був нижчим за такий у здорових у 2,36 раза. Слід зазначити, що вміст цього показника вірогідно відрізнявся залежно від ступеня тяжкості патологічного процесу. При цьому, чим більш значимими були дистрофічно-запальні порушення в пародонті, тим більшими були порушення даного показника, а саме: при II ступені тяжкості ГП рівень ПГ F2альфа в ротовій рідині був нижчим за такий при I ступені тяжкості захворювання в 1,6 раза.

Отже, порівняльний аналіз вмісту в ротовій рідині про- (ПГ E2) та протизапального (ПГ F2альфа) простагландинів у пацієнтів з інтактним пародонтом та у хворих на ГП I і II ступенів тяжкості указує на порушення в системі ейкозаноїдів за рахунок послаблення впливу протизапальних простагландинів при дистрофічно-запальному процесі в пародонті, що призводить до посиленого продукування прозапальних простагландинів.

Результати дослідження стану системи NO за рівнем у ротовій рідині окису азоту (NO₂), сечовини і циклічного гуанінмонофосфату (сGMP) у пацієнтів з інтактним пародонтом та у хворих на ГП I і II ступенів тяжкості представлені в табл. 2. Як видно з таблиці, вміст усіх продуктів метаболізму NO вірогідно відрізняється у здорових пацієнтів та у хворих на ГП. Так, рівень у ротовій рідині окису азоту NO₂ перевищує такий у групі порівняння в

1,3 раза, рівень сечовини та сGMP – в 1,2 раза, що свідчить про порушення стану системи NO при дистрофічно-запальному процесі в тканинах пародонта. Крім того, слід зазначити, що досліджувані параметри вірогідно відрізняються залежно від ступеня тяжкості патологічного процесу. При цьому, чим більш значні порушення в пародонті, тим більш значні порушення показників системи NO, а саме: при II ступені тяжкості ГП рівень NO₂, сечовини і циклічного гуанінмонофосфату в ротовій рідині в середньому був у 1,2 раза вищий відповідного значення при I ступені тяжкості захворювання.

Кореляційний аналіз, що включає коефіцієнти кореляції Пірсона (r) та рівні їхньої значимості (p) для всіх пар змінних, указує на те, що між показниками системи NO (окисом азоту (NO₂), сечовиною і циклічним гуанінмонофосфатом (сGMP) та показниками системи ейкозаноїдів (ПГ E2 і F2альфа) в досліджуваних групах визначається прямий і зворотний кореляційний зв'язок від помірного (рівень сечовини і сGMP з ПГ E2) до сильного (рівень NO₂ з ПГ E2, рівень сечовини і сGMP з ПГ F2альфа). Найсильніший зворотний кореляційний зв'язок установлений між окисом азоту (NO₂) і рівнем протизапального простагландину ПГ F2альфа ($r = -0,851$ при $p < 0,05$). Виявлені закономірності вказують на роль ейкозаноїдів у розвитку судинних порушень при дистрофічно-запальному процесі в пародонті й обґрунтовують доцільність відновлення балансу про- і протизапальних простагландинів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту.

Таблиця 2
Показники системи окису азоту в ротовій рідині обстежених пацієнтів (M±m)

Показники	Групи	Здорові (n=28)	Хворі на ГП (n=124)	Хворі на ГП	
				I ст. тяжкості (n=46)	II ст. тяжкості (n=78)
NO ₂ (кмоль/л)		4,8±0,11	6,1±0,07*	5,6±0,10*	6,5±0,09* [^]
Сечовина (пмоль/л)		50,1±1,21	60,3±0,62*	55,4±1,14*	65,1±1,19* [^]
cGMP (кмоль/л)		4,5±0,09	5,4±0,05*	4,8±0,07*	5,9±0,06* [^]

Примітка: * - p<0,05 проти відповідних значень показника в здорових осіб;

[^] - p<0,05 при порівнянні відповідних значень показника залежно від ступеня тяжкості.**Література**

- Данилевский Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. – К. : Здоров'я, 2000. – 141 с.
- Белоклицкая Г. Ф. Клинико-патогенетическое обоснование дифференцированной фармакотерапии генерализованного пародонтита (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Г. Ф. Белоклицкая. – Одесса, 1996. – 32 с.
- Грудянов А. И. Реакция сосудистой системы пародонта на действие гидроорошений по данным реопародонтографии / А. И. Грудянов, Н. К. Логинова, Н. Н. Домалиева // Стоматология. – 2006. – № 1. – С. 20 - 23.
- Грудянов А. И. Поддерживающая терапия. Её роль при лечении заболеваний пародонта (обзор литературы) / А. И. Грудянов, Н. А. Стариков, С. Ф. Бякова // Пародонтология. – 2001. – № 1-2. – С. 24 - 27.
- Силенко Ю.І. Роль вільнорадикальних, гемокоаглюлюючих та імунних механізмів у патогенезі генералізованого пародонтиту / Ю.І. Силенко, Р.М.Ступницький // Український стоматологічний альманах. – 2011. – № 1. – С.79–84.
- Мельничук Г. М. Сучасні підходи до лікування і вибору медикаментозної терапії при хворобах пародонту / Г. М. Мельничук // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 1. – С. 8 - 12.
- Новикова Н. Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н. Новикова // Новое в медицине. – 2005. – № 8. – С. 51 - 53.
- D'Aiuto F. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk / F. D'Aiuto, D. Ready, M. S. Tonetti // J. Periodontal. Res. - 2004. - Vol. 39, N 4. - P. 236 - 241.
- Endothelial dysfunction in patients with chronic periodontitis and its improvement after initial periodontal therapy / F. Mercanoglu [et al.] // J. Periodontol. - 2004. - Vol. 75, N 12. - P. 1694 - 1700.
- Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with periodontitis / G. Seinost [et al.] // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 149, N6. – P. 1050.
- Агеев Ф. Т. Ингибиторы ангиотензивпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квиналаприл и эндотелиальная дисфункция) [Электронный ресурс] / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников. – М., 2001. Режим доступа: <http://www.rmj.ru/rmj/t11/n4/226.htm>, свободный. – Загл. с экрана.
- Гордиенко А. Д. Фармакологические и биохимические эффекты ненасыщенных фосфолипидов / А. Д. Гордиенко // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 5. – С. 78 - 81.
- Effects of parathyroid hormone and cytokines on prostaglandin E synthesis and bone resorption by human periodontal ligament fibroblasts / S. Saito [et al.] // Archs. Oral Biol. - 1999. - Vol. 10. - P. 845 - 855.

**Стаття надійшла
10.09.2013 р.****Резюме**

У 124 хворих на ГП I і II ступеня тяжкості в ротовій рідині визначено рівень показників, що характеризують систему окису азоту, та рівень про- і протизапальних ейкозаноїдів. Методом кореляційного аналізу встановлено прямий і зворотний зв'язок між дослідженими параметрами від помірного до сильного, що вказує на роль простагландинів у судинних порушеннях при дистрофічно-запальному процесі в пародонті.

Ключові слова: генералізований пародонтит, ейкозаноїди, окис азоту, кореляційний зв'язок.

Резюме

У 124 больных ГП I и II степени тяжести в ротовой жидкости определен уровень показателей, характеризующих систему окиси азота, и уровень про- и противовоспалительных эйкозаноидов. Методом корреляционного анализа установлена прямая и обратная связь между исследованными параметрами от умеренной до сильной, что указывает на роль простагландинов в сосудистых нарушениях при дистрофически-воспалительном процессе в пародонте.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, эйкозаноиды, окись азота, корреляционная связь.

Summary

In 124 patients with GP I and II degrees in a mouth liquid a level is certain of indexes, characterizing the system of nitrogen oxide, and level pro- and antiinflammatory eicosanoids. The method of correlation analysis isset direct and reverse connection between investigational parameters from moderate to strong, that specifies on the role of prostaglandins in vascular violations at inflammatory degenerative process in the periodontium.

Key words: generalized periodontitis, eicosanoids, nitrogen oxide, correlation.