

УДК 616.31-089.843.-06-099.546.3]-053.2-07:616.316-008.843.1.-078:577.121.7.088.6

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПРОЯВАМИ МЕТАЛОТОКСИКОЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ «ТІОТРИАЗОЛІНОМ» ТА ПАРАФАРМАЦЕВТИКОМ «ВІН-ВІТА»

А.Ю. Ніконов, О.В. Зайцева, А.Б. Мамедов

Харківський національний медичний університет

У 28 пацієнтів було проведено дослідження комбінованої дії «Тіотриазоліна» та парафармацевтика «Він-Віта» на окислювальний метаболізм в умовах непереносимості до металевих ортопедичних конструкцій. Активність антиоксидантного захисту організму аналізували за концентрацією в сироватці крові церулоплазміну і трансферину, рівнів сульфгідрильних груп в сироватці крові. Використано лікування хворих за двома схемами: «Тіотриазолін» та комбінація «Тіотриазоліна» з парафармацевтиком «Він-Віта».

Встановлено, що комбінація препаратів «Тіотриазолін» + парафармацевтик «Він-Віта» має синергізм, приводячи до збільшення резервних можливостей антиоксидантної системи організму. Ці препарати показані до використання з метою корекції прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в умовах металотоксикозів при наявності в порожнині рота ортопедичних конструкцій з металевими включеннями.

Ключові слова: металотоксикоз, антиоксидант, лікування.

В умовах використання стоматологічних ортопедичних конструкцій сплави металів, що входять до їх складу, в порожнині рота нерідко піддаються ряду електрохімічних процесів, які здатні призводити до металотоксикозів [7, 13]. Відомо, що при металотоксикації організму відбувається активація вільних радикалів і, відповідно, зрив регуляції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в мембранах гепатоцитів [3, 6, 9, 15]. Обов'язковим наслідком цих процесів є порушення в організмі балансу у функціонуванні оксидантної та антиоксидантної захисної системи у бік гальмування антиоксидантної активності [1, 4, 16].

Подібні порушення, що виникають у пацієнтів при лікуванні ортопедичними конструкціями з металевими включеннями, вимагають безпосередньої терапевтичної корекції засобами з вираженою антиоксидантною активністю. Одними з сучасних терапевтичних засобів з таким фармакологічним ефектом є мембранопротектори [5, 8, 12].

Перспективними засобами з групи антиоксидантів є препарат «Тіотриазолін» («Галичфарм») і парафармацевтик «Він-Віта» («Екофарм»). Виражена протизапальна та анаболічна активність «Тіотриазоліну» доведена експериментально, його дія спрямована на процеси регенерації клітин печінки, що свідчить про його мембранопротекторну та антиоксидантну ефективність [5, 8].

Парафармацевтик «Він-Віта» є комплексом активних флавоноїдів з групи поліфенолів, рослинних пігментів. Основні компоненти у складі парафарма-

цевтика є олігомірні та мономерні біофлавоноїди, переважно антоциани, а також таніни та катехіни, що сприяють виведенню з організму токсинів та важких металів. Біофлавоноїди здобуто зі шкірки і кісточок темних європейських сортів винограду *Vitis vinifera* L. типу Каберне [12].

Дія «Тіотриазоліну» і парафармацевтика «Він-Віта» в умовах металотоксикозу в клініці ортопедичної стоматології ХНМУ раніше досліджувалась лише при їх окремому використанні, проте не перевірялася можливість спільного застосування обох засобів [8, 10].

Метою роботи було вивчення впливу комбінованого застосування «Тіотриазоліну» і парафармацевтика «Він-Віта» на показники ПОЛ і окислювальний метаболізм у пацієнтів з непереносимістю металевих стоматологічних ортопедичних конструкцій.

Матеріали і методи. В клініці ортопедичної стоматології ХНМУ під динамічним клінічним наглядом перебувало 28 пацієнтів з явищами непереносимості металевих конструкцій (13 чоловіків, 15 жінок). У пацієнтів в якості ортопедичних конструкцій були штамповано-паяні мостоподібні протези з нітрид-титановим покриттям.

Першу дослідну групу (ДГ 1) склали 14 пацієнтів з явищами металотоксикозу, яким було призначено лікування «Тіотриазоліном». Препарат приймався пацієнтами по 0,1 г три рази на добу протягом 3 тижнів. Другу дослідну групу (ДГ 2) склали 14 пацієнтів, у яких курс лікування «Тіотриазоліном» у вище вказаній дозирівці поєднувався із застосуван-

ням парафармацевтика «Він-Віта» по 1,0 мл на 3,5 кг маси тіла 2 рази на добу.

На початку і після курсу лікування в сироватці крові визначали рівень білірубину, аспартатну (АСТ) і аланінамінотрансферазну (АлАТ) активності [14]. Антиоксидантний статус пацієнтів аналізували за показниками концентрації церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТФ), рівнів сульфгідрильних (SH) груп в сироватці крові [11, 17]. Стан переокисного окиснення ліпідів оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові [2].

Статистична обробка результатів проводилася за t-критерієм Ст'юдента. Достовірність відмінностей між вибірками представлені рівнем значущості р.

Результати дослідження. Клінічно більшість пацієнтів в тій чи іншій мірі до лікування відзначали скарги на підвищене виділення слини, печіння і болючість язика, явища парестезії, які з'явилися через деякий час після фіксації протезів з металевих сплавів. Зі скарг загального характеру відзначалися дратівливість, головні болі і порушення сну.

У пацієнтів з великою кількістю металевих включень або різномірністю конструкційних металів в порожнині рота ступінь проявів непереносимості мала більш виражений і явний характер.

В результаті курсу лікування «Тіотриазоліном» і парафармацевтиком «Він-Віта» пацієнти з металотоксичними проявами в рівній мірі відзначали позитивний ефект в обох дослідних групах. В середньому вже на 5-ту добу пацієнтами відзначалися зменшення печіння язика і явищ глосалгії, проходили явища гіпосалівації, поліпшувався загальний стан. Повне зникнення клінічних симптомів спостерігалось на 19–21-шу добу у всіх пацієнтів. Виявлені поліпшення свідчать про відсутність явищ антагонізму між досліджуваними препаратами.

Результати біохімічних досліджень печінкових проб (АсАТ, АлАТ, фракцій білірубину) наведені у табл. 1, 2.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що в обох дослідних групах спостерігалось достовірне зниження концентрації фракцій білірубину, а також активності АсАТ і АлАТ. Однак, показовим є те, що в групі пацієнтів, в курс лікування яких були включені обидва препарати, зміни показників в позитивну сторону в середньому були виражені сильніше у порівнянні з результатами групи пацієнтів, що приймали тільки «Тіотриазолін» (АсАТ на 45,7 %, АлАТ на 23,8 %, загальний білірубін на 12,1 %, прямий білірубін на 2,9 %, непрямий білірубін на 76,1 %).

Лікування схильних до металотоксикозу пацієнтів «Тіотриазоліном» в комбінації з «Він-Віта» дозволило послабити активність цитолітичного синдрому, що підтвердилося зниженням трансаміназної активності.

Слід зазначити, що у всіх пацієнтів всі показники амінотрансферазної активності і різних фракцій білірубину після закінчення лікувального курсу прийшли до норми.

Таким чином, аналіз біохімічних показників свідчить про ефективність комбінації «Тіотриазоліну» і парафармацевтика «Він-Віта» при лікуванні непереносимості металевих конструкційних сплавів.

В табл. 3 наведено результати дослідження динаміки показників ПОЛ та активності антиоксидантної системи у пацієнтів з проявами металотоксикозу.

Аналіз стану прооксидно-антиоксидного гомеостазу показав, що у пацієнтів з металотоксичними проявами мали місце суттєві різниці показників ліпопероксидації від референтного фізіологічного коридору [8].

Так, концентрація МДА в крові виявилась вище нормального значення 72,94 (0,76) ммоль/л в ДГ1 на 23,85 %, а в ДГ2 на 28,16 %, збільшення його вмісту свідчить про посилення активності процесів окиснення ліпідів.

Відомо, що ЦП безпосередньо фіксує кисень, зміни по цьому показникові характеризують стан тканинної гіпоксії та порушення функції печінки.

Таблиця 1. Показники рівня амінотрансферазної активності у пацієнтів з металотоксикозами

Показники	ДГ 1 (лікування Тіотриазоліном)		ДГ 2 (лікування Тіотриазоліном + «Він-Віта»)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АсАТ ммоль/(л*год)	0,93 (0,22)	0,58 (0,22)*	0,91 (0,21)	0,39 (0,18)***
АлАТ ммоль/(л*год)	0,95 (0,21)	0,53 (0,20)**	0,98 (0,27)	0,46 (0,14)***

Примітка: *р<0,05; **р<0,01; ***р<0,001 у порівнянні з показниками до лікування.

Таблиця 2. Показники рівнів фракцій білірубину у пацієнтів з металотоксикозами

Показники	ДГ 1 (лікування Тіотриазоліном)		ДГ 2 (лікування Тіотриазоліном + «Він-Віта»)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін Загальний (мкмоль/л)	27,96 (7,06)	19,45 (1,82) *	26,59 (6,9)	17,35 (1,68)**
Прямий білірубін (мкмоль/л)	15,1 (3,25)	7,97 (1,81) *	14,05 (3,0)	7,09 (1,05)**
Непрямий білірубін (мкмоль/л)	12,76 (2,8)	11,48 (1,4) *	11,94 (2,45)	10,26 (1,2)**

Примітка: *р<0,05; **р<0,01 у порівнянні з показниками до лікування.

Таблиця 3. Показники ПОЛ і системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з металотоксикозами

Показники	Фізіологічний референтний коридор	ДГ 1 (лікування Тіотриазоліном)		ДГ 2 (лікування Тіотриазоліном + «Він-Віта»)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МДА (ммоль/л)	72,94 (7,06)	90,41 (8,0)	80,85 (5,43)*	93,56 (8,34)	73,42 (6,34)**
ЦП (ум.од)	28,55 (0,76)	38,67 (2,27)	30,93 (2,31)*	40,33 (1,48)	26,93 (2,37)**
ТФ (ум.од)	0,17 (0,02)	0,13 (0,01)	0,14 (0,01)	0,11 (0,01)	0,15 (0,01)
ЦП/ТФ	169,88(22,06)	323,26 (41,65)	230,26 (45,36)*	350,06 (16,32)	187,69 (55,78)**
Sh-гр.(ммоль/л)	1,56 (0,15)	1,22 (0,11)	1,29 (0,08)	1,22 (0,10)	1,48 (0,12)

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; в порівнянні з показниками до лікування.

У проведених нами дослідженнях активності ЦП у сироватці крові була збільшена відносно референтного значення 28,55 (0,76) ум. од. у ДГ1 на 38,12 %, ДГ2 – 44,03 %.

Залізов'язуюча здатність ТФ сироватки крові виявлена зниженою у порівнянні з референтним значенням 0,17 (0,02) ум.од. в ДГ1 на 23,53 %, в ДГ2 на 35,29 %

Одним з критеріїв оцінки стану системи антиоксидантного захисту організму є показник співвідношення ЦП і ТФ. У пацієнтів з ознаками хронічної металотоксикації і непереносимості металевих сплавів в обох досліджуваних групах цей показник був майже вдвічі вищим щодо фізіологічного контролю – 169,88.

В оцінці антиоксидантного статусу організму важливу роль відіграють SH-групи. На початку нашого дослідження були зазначені зниження даного показника відносно фізіологічного контролю 1,56 (0,15) ммоль/л в обох групах на 21,8 %.

Таким чином, у пацієнтів при розвиненій клінічній картині металотоксикозу в цілому спостерігається ослаблення резервів антиоксидантної системи організму і підвищення інтенсивності протікання процесів ПОЛ.

При лікуванні металотоксикозів, викликаних непереносимістю конструкцій з металевих сплавів, препаратом «Тіотриазолін» в комбінації з парафармацевтиком «Він-Віта» нами була проаналізована наступна динаміка змін показників процесів окиснення ліпідів і активності антиоксидантної системи.

Рівень МДА у пацієнтів, що приймали комбінацію двох препаратів, достовірно знизився з 93,56 (8,34) ммоль/л до 73,42 (6,34) ммоль/л ($p < 0,01$), а в групі, де лікування проводили тільки «Тіотриазоліном», динаміка менша, показник МДА знизився з 90,41 (8,0) ммоль/л до 80,85 (5,43) ммоль/л ($p < 0,05$), але статистично значуща.

Концентрація ЦП в групі пацієнтів, які приймали «Тіотриазолін» в комбінації з «Він-Віта», зменшилася на 30,35 % ($p < 0,001$) в порівнянні зі зменшенням на 20 % ($p < 0,01$) у ДГ1.

Література

1. Абатуров О.Є. Эндогенные оксиданты и антиоксидантная система человеческого организма / О.Є. Абатуров, О.П. Волосовець, Є.І. Юліш // ЗР. – 2014. – № 8 (59) – С. 88–93.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурнина // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341–388.
3. Говоруха О.Ю. Значення взаємодії перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантних систем в розвитку патологічних процесів / О.Ю. Говоруха, О.Ю. Шнайдерман // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 4. – С. 10–14.

4. Казимирко В.К. Перекисное окисление липидов: противоречия проблемы / В.К. Казимирко, Л.Н. Иваницкая, В.В. Кутовой, А.Г. Дубкова, Т.С. Силантьева // Український ревматологічний журнал. — 2014. — № 3 (57). — С. 13–17.
5. Козько В.М. Використання тіотриазоліну в комплексному лікуванні гострих вірусних гепатитів / В.М. Козько, В.А. Мішанин, О.М. Винокурова // Врачебная практика. — 2000. — № 3. — С. 42–46.
6. Костюшова Н.В. Функціональна роль —SH і —S-S-груп у розвитку оксидативного стресу при гострому коронарному синдромі / Н.В. Костюшова // Одеський мед. журн. — 2010. — Т. 119, № 3. — С. 61–64.
7. Ніконов А.Ю. Патогенетичні механізми формування металотоксикозів, обумовлених металевими стоматологічними конструкціями: клініка, діагностика, лікування та профілактика: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — К., 2012. — 32 с.
8. Никонов А.Ю. Применение тиотриазолина в патогенетическом лечении симптомокомплекса непереносимости металлических зубных протезов / А.Ю. Никонов // Экспериментальна і клінічна медицина. — 2006. — № 2. — С. 152–156.
9. Никонов А.Ю. Нарушение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза при введении никеля и нитрида титана / А.Ю. Никонов // Проблеми медичної науки та освіти. — 2005. — № 2. — С. 49–59.
10. Сергиенко М.А. Нутрициологические вопросы при лечении непереносимости металлических ортопедических конструкций в эксперименте / М.А. Сергиенко, А.Ю. Никонов // Dental Science and Practice. — 2016. — № 1 (12). — С. 11–14.
11. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови / В.Ф. Фоломеев // Лабораторное дело. — 1981. — № 1. — С. 33–35.
12. Auger C. Red wine phenolic compounds reduce plasma lipids and apolipoprotein B and prevent early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic golden Syrian hamsters / C. Auger, B. Caporiccio, N. Landrault et al. // Journal of nutrition. — 2002. — № 132. — P. 1207–1213.
13. Benetti F. Effects of metal(loid)-based nanomaterials on essential element homeostasis: The central role of nanometallomics for nanotoxicology / F. Benetti, L. Bregoli, I. Olivato, E. Sabbionia // Metallomics. — 2014. — № 6. — P. 729–747.
14. Chris Higgins. Understanding laboratory Investigations / Higgins Chris. — U.S. San Francisco: Wiley-Blackwell, 2013. — 424 p.
15. Ermoli M. Nickel, cobalt and chromium — induced cytotoxicity and intracellular accumulation in human hair keratinocytes / M. Ermoli, C. Menne, G. Pozzi // Toxicol. — 2001. — № 15. — P. 348–353.
16. Maciej J. Effects of oral flavonoid supplementation on the metabolic and antioxidative status of newborn dairy calves / J. Maciej, C.T. Schaff, E. Kanitz et al. // Journal of dairy science. — 2016. — Vol. 99 (1). — P. 805–811.
17. Pesic S. Exercise-induced changes in redox status of elite karate athletes / S. Pesic, V. Jakovljevic, D. Djordjevic et al. // Chin. J. Physiol. — 2012. — Vol. 55, № 1. — P. 8–15.

А.Ю. Никонов, О.В. Зайцева, А.Б. Мамедов

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ МЕТАЛОТОКСИКОЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ «ТИОТРИАЗОЛИНОМ» И ПАРАФАРМАЦЕВТИКОМ «ВИН-ВИТА»

У 28 пациентов было проведено исследование комбинированного действия «Тиотриазолина» и парафармацевтика «Вин-Вита» на окислительный метаболизм в условиях непереносимости металлических ортопедических конструкций. Активность антиоксидантной защиты организма анализировали по концентрации в сыворотке крови церулоплазмينا и трансферрина, уровней сульфгидрильных групп в сыворотке крови. Определено лечение больных по двум схемам: «Тиотриазолин» и комбинация «Тиотриазолина» с парафармацевтиком «Вин-Вита».

Установлено, что комбинация препаратов «Тиотриазолин» и парафармацевтик «Вин-Вита» имеет синергизм, приводя к увеличению резервных возможностей антиоксидантной системы организма, эти препараты показаны к применению с целью коррекции прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза в условиях металлотоксикоза и при наличии в полости рта ортопедических конструкций с металлическими включениями.

Ключевые слова: металлотоксикоз, антиоксидант, лечение.

A. Nikonov, O. Zaitseva, A. Mamedov

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF THE INDICATORS OF THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH METALOTOXICOSIS IN TREATMENT OF «TIOTRIASOLIN» AND «VIN-WIT» PARAPHARMACEUTICAL

In 28 patients, a combined effect of «Tiotriazolin» and parapharmaceutical «Win-Vita» on oxidative metabolism under conditions of intolerance to metal orthopedic structures was studied. The antioxidant protection activity was analyzed for serum concentrations of ceruloplasmin and transferrin, levels of sulfhydryl groups in serum. The treatment of patients using two schemes was used: «Tiotriazolin» and a combination of «Tiotriazolin» with the parapharmaceutical «Win-Vita».

It has been proved that Tiotriazolin and the parapharmaceutical «Win-Vita» have a total synergy and also lead to an increase in the reserve capacity of the body's antioxidant system. The medicines are shown to be used for the correction of prooxidant-antioxidant homeostasis in conditions of metalotoxicosis in the presence of orthopedic structures with metal inclusions in the oral cavity.

Keywords: metal oxidase, antioxidant, treatment.