

9. Мосолова И. М. сопр. Методы совр. биохимии, 1975.
10. Fokh P. J., Lees M., Sloane-Stanley G. H. J. Biol. Chem. 226, 1. 497—509. 1957.
11. Muller R., Rudin R., Tien G. Nature, 3. 1963.
12. Klingenberg H. G., Mjse J. R., Fisher G. e. a. „Zentrabl. Parasitenkd. Infektion skr. Hyg. Erste Abt. orig. Reihe B. Hyg. Praw. Med. 161, 2. 137. 1975.

Поступило 15.I 1989 г.

Биолог. журн. Армении. № 1 (45) 1992 г.

УДК 616.314.17—008:547.963.3:

## ВЛИЯНИЕ НУКЛЕИНАТА НАТРИЯ НА ТКАНИ ПАРОДОНТА

Т. А. КАРАГЕЗЯН\*, К. Г. КАРАГЕЗЯН\*\* Р. А. ЗАХАРИН\*\*

\*Ереванский институт усовершенствования врачей МЗ Армении.

\*\*Институт молекулярной биологии АН Армении, Ереван

*Нуклеиат натрия—заболевания пародонта.*

С возрастом по мере снижения интенсивности кариеса зубов на первое место в стоматологических заболеваниях выдвигаются болезни пародонта.

Важность медико-социальной проблемы профилактики и лечения воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта обусловлена как полиэтиологичностью их, так и многообразием патогенного воздействия на организм.

Известно, что в основе развития поражений тканей пародонта важная роль принадлежит нарушению иммунологической реактивности организма [1—7, 8—10]. Поэтому в комплексе лечебных мероприятий иммунокорректирующая терапия занимает особое место. С целью повышения реактивности организма больных при этом применяются неспецифические стимуляторы животного происхождения, биогенные стимуляторы, бактериальные полисахариды, стероидные противовоспалительные препараты и другие средства. В этой связи интерес представляет нуклеат натрия, как препарат, обладающий способностью стимулировать естественные факторы иммунитета—миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, повышающий фагоцитарную активность макрофагов и активность факторов неспецифической резистентности [2, 3]. Однако Земсков с соавт. [1] при местной аппликации препарата на пародонт не достигали выраженного действия, тогда как прием внутрь (по 0.1—0.15 г препарата 3 раза в день в течение 14 суток) обеспечивал терапевтический эффект.

Нам удалось повысить эффективность нуклеиата натрия, несколько модифицировав его применение.

*Материал и методика.* Под наблюдением находились 27 больных в возрасте 18—65 лет с различными поражениями тканей пародонта. Диагностически и путем

Сокращения: ЦАМФ—циклический аденили монофосфат ЦГМФ—циклический гуанозин монофосфат

изучения истории болезни судили о причинах утраты зубов. Объективно определялись: состояние десневого края, его цвет, кровоточивость, степень подвижности зубов, выраженность воспалительных явлений, наличие зубных отложений, гравитическая окклюзия и др. Состояние и степень резорбции альвеолярных отростков определялись также и рентгенографией. Для количественной оценки клинических проявлений патологии пародонта использовались математические индексы: ПИ, ПМА, метод измерения глубины десневых карманов калиброванными зондом. Гигиеническое состояние полости рта оценивалось с помощью индексов Федорова-Володкиной и Грина-Вермилиона. Эффективность лечения определялась изменением показателей состояния пародонта через 3—4 недели, 3, 6 и 12 месяцев.

До лечения исходные значения показателей состояния пародонта были следующие: средние значения индексов ПИ  $= 4,81 \pm 0,27$ ; ПМА  $= 2,57 \pm 0,1$ ; глубина десневых карманов  $- 3,68 \pm 0,24$ ; гигиенические индексы Федорова-Володкиной  $- 3,7 \pm 0,15$ ; Грина-Вермилиона (зубной налет)  $- 2,26 \pm 0,1$ ; Грина-Вермилиона (зубной камень)  $= 2,11 \pm 0,1$ . Лечение больных включало тщательное удаление над- и поддесневых зубных отложений и кюретаж патологических десневых карманов. Кроме того, больные получали нуклеинат натрия.

Нуклеинат натрия—натриевая соль нуклеиновой кислоты—представляет собой белый или слегка серовато-желтый порошок, хорошо растворяющийся в воде.

Препарат вводился в виде 10%-ного кальциевого раствора внутрь по 0,5 г два раза в день за час до еды и одновременно в ткани пародонта с помощью электрофореза в течение 15 дней ежедневно. Усиление терапевтического действия достигается выработкой  $Ca^{2+}$ —формы РНК, обладающей более высокой фармакологической активностью. Фармакологическая активность препарата проявлялась в активации мембранных функций клетки, высвобождении эндогенных лизофосфолипидов и ненасыщенных жирных кислот, обладающих, как известно, иммуномодулирующими свойствами.

*Результаты и обсуждение.* Как известно, в сыворотке крови человека и млекопитающих имеются ферменты, разрушающие РНК. Определенная часть РНК, введенной в организм, довольно быстро гидролизуются, не успевая оказать биологического воздействия на клетки и ткани. С целью повышения ее устойчивости к специфическим сывороточным и тканевым нуклеазам и стабилизации структуры РНК (нуклеината натрия) мы получили  $Ca^{2+}$ —форму РНК, обладающую относительно более высокой фармакологической активностью. На различных модельных системах показано, что РНК, особенно ее  $Ca^{2+}$ —форма, является активатором мембранных функций клетки. В основе ее действия лежат процессы, связанные с увеличением в клетке ЦАМФ, ЦГМФ и с активацией трансмембранных токов  $Ca^{2+}$  извне. Последний в свою очередь приводит к активации фосфолипазы  $A_2$  и высвобождению эндогенных лизофосфолипидов и ненасыщенных жирных кислот, обладающих, как известно, иммуномодулирующими свойствами.  $Ca^{2+}$ —формы РНК активно преодолевают мембранный барьер и внедряются в цитоплазму и ядро, непосредственно воздействуя на ферментные системы и генетический аппарат клетки.

При изучении индукции интерферона в культуре диплоидных фибробластов эмбриона человека нами было установлено, что  $Ca^{2+}$ —форма РНК по сравнению с Na-РНК заметно увеличивает титры регистрируемого интерферона, сдвигая максимальные пики его продукции на 4—6 часов в сторону более пролонгированного действия.

Это является следствием стабильности молекул указанной формы РНК.

Защитный эффект  $\text{Ca}^{2+}$ -РНК оказался значительно выше у мышей, инфицированных ВЭМК. Усиление интерференцирующей активности и противовирусного эффекта комплекса  $\text{Ca}^{2+}$ -РНК не сопровождалось повышением токсичности препарата.

Более выраженная, по сравнению с  $\text{Na}$ -РНК, биологическая активность  $\text{Ca}^{2+}$ -РНК проявлялась и в индукции активности фермента 2'-5'-олигоденолат синтетазы, участвующей в процессах терминальной дифференцировки клеток и активации ферментных систем противовирусной защиты.

Особенно важным являлось обнаружение высокой эффективности  $\text{Ca}^{2+}$ -форм РНК в стимуляции размножения и роста клеток эпителия и фибробластов.  $\text{Ca}^{2+}$ -формы полинуклеотидов оказывали достаточно выраженное митогенное влияние на фибробласты человека, повышая синтез ДНК на ранних стадиях размножения в культуре. На более поздних стадиях культивирования клеток  $\text{Ca}^{2+}$ -форма РНК стимулировала процесс терминальной дифференцировки.

Таким образом, комбинированное применение  $\text{Ca}^{2+}$ -комплексов различных типов полинуклеотидов может быть использовано в клинической медицине в целях стимуляции процессов пролиферации и терминальной дифференцировки фибробластов и клеток эпителия, при нарушениях трофики. В целом нуклеат натрия оказывает существенное стимулирующее воздействие также на формирование вторичного иммунного ответа как в эксперименте, так и в клинике, сопровождаясь сокращением индуктивной фазы антителобразования, увеличением антителобразующих клеток, кооперацией Т- и В-лимфоцитов, активацией пролиферации Т- и В-клеток. Клинически это выражалось в существенном снижении всех математических индексов ( $P < 0,001$ ) спустя 3-4 недели после проведенного курса: ПИ =  $1,91 \pm 0,29$ ; ПМА =  $0,62 \pm 0,1$ ; глубина десневых карманов =  $2,45 \pm 0,2$ ; гингивальные индексы Федорова-Володкиной =  $3,42 \pm 0,4$ ; Грина-Вермилюна (для зубного налета) =  $0,58 \pm 0,1$ ; Грина-Вермилюна (для зубного камня) =  $0,07 \pm 0,04$ . По окончании лечения исчезла отечность,

Динамика показателей состояния пародонта до и после лечения

Сроки обследования	Число обследованных	ПИ	ПМА	ГДК мм	Гигиеническое состояние полости рта		
					Ф-В	Г-В (зуб нал.)	Г-В (зуб кам.)
До лечения	27	$4,81 \pm 0,27$	$2,57 \pm 0,1$	$3,68 \pm 0,24$	$3,7 \pm 0,15$	$2,26 \pm 0,1$	$2,11 \pm 0,1$
3-4 недели после лечен.	27	$1,91 \pm 0,29$	$0,62 \pm 0,1$	$2,46 \pm 0,2$	$1,53 \pm 0,1$	$0,58 \pm 0,1$	$0,07 \pm 0,01$
3 мес. после лечения	27	$1,97 \pm 0,29$	$0,69 \pm 0,1$	$2,51 \pm 0,2$	$1,69 \pm 0,1$	$0,66 \pm 0,1$	$0,12 \pm 0,04$
6 мес. после лечения	27	$2,15 \pm 0,34$	$0,85 \pm 0,1$	$2,65 \pm 0,2$	$1,81 \pm 0,1$	$0,87 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,04$
12 мес. после лечения	27	$2,3 \pm 0,29$	$1,1 \pm 0,1$	$2,75 \pm 0,2$	$1,97 \pm 0,19$	$1,02 \pm 0,1$	$0,34 \pm 0,04$

снующность, кровоточивость, зуд, боль и парестезия десен. При этом выраженное клиническое улучшение имело место у 25 больных из 27. У двух больных лечение оказалось неэффективным. Спустя 3, 6 и 12 месяцев после лечения значения этих показателей оставались достоверно меньшими, чем до лечения ( $P < 0,001$ , см. табл.) При этом не отмечалось существенных различий в показателях в сроки 3—4 недели после лечения ( $P > 0,05$ ).

Результаты проведенного исследования позволили прийти к заключению, что примененные нуклеиата натрия по видоизмененной методике обеспечивает стабильный терапевтический эффект; при генерализованных поражениях тканей пародонта в комплексе мер общего характера, направленных на нормализацию тканей пародонта и иммунологического состояния организма, целесообразно включение нуклеиата натрия по описанной методике.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Земсков М. В., Земсков В. М., Гурина З. А., Неробеев А. И. *Стоматология*, 2, 23—25, 1982.
2. Земсков А. М., Земсков В. М., Петров А. В., Никитин А. В. *Иммунология*, 1, 52—55, 1981.
3. Земсков А. М., Передирый В. Г., Земсков В. М. и др. *Гер арх.* 4, 55—58, 1982.
4. Мадинальская Л. А., Журавлева Н. В. *Стоматология*, 6, 48—50, 1985.
5. Максимовский Ю. М., Нортнов Ф. Г., Змудже В. А. *Стоматология*, 3, 20—21, 1989.
6. Мищенко И. С. *Стоматология*, 2, 18—21, 1975.
7. Мищенко И. С. *Стоматология*, 1, 23—25, 1981.
8. Хазанова В. В., Земская Е. А. В кн.: *Современные проблемы заболеваний пародонта*, 87—90, М., 1976.
9. Wilton M. A., Lehner Th. В кн.: *Последние достижения в клинической иммунологии*. Под редакцией Р. А. Томпсона 496, М., 1983.
10. Page R. C., Schroeder H. E. *J. of Periodont.*, 52, 477—487, 1981.