

Բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի հնարավոր տեղային գրգռիչ ազդեցության հետազոտությունը արգինին-լիկվո դեղամիջոցը բերանի խոռոչում էլեկտրաֆորեզի ձևով կիրառելու դեպքում

Ն.Մ.Աբրահամյան, Ա.Վ.Պապիկյան, Ռ.Ե.Մուրադյան

ՀՀ ՄԵ Առողջապահության ազգային ինստիտուտի թերապևտիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն, «Արմենիա» բժշկական կենտրոն, Դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների գործակալություն

375051, Երևան, Կոմիտասի պող. 49/4

Բանալի բառեր. բերանի խոռոչի լորձաթաղանթ, պարոդոնտի բորբոքային հիվանդություն, արգինին, ազոտի օքսիդ, էլեկտրաֆորեզ

Պարոդոնտում ակտիվ բորբոքային-դեստրուկտիվ պրոցեսների բուժման խնդիրը շարունակում է մնալ արդիական: Պարոդոնտի հիվանդությունների զարգացման պաթոգենետիկ մեխանիզմների հետազոտությունների արդյունքները հիմնավորում են բերանի առողջի միկրոֆլորայի բացասական ազդեցությունը վերացնող և միաժամանակ պաշտպանական մեխանիզմների վիճակը կարգավորող, պարոդոնտի հյուսվածքներում նյութափոխանակության խանգարման արգասիքները վերացնող միջոցների և մեթոդների ընդգրկման անհրաժեշտությունը համալիր բուժման մեջ [3]: Բացի այդ, հայտնի է, որ անկախ պարոդոնտի հյուսվածքներում բորբոքման առաջացման արտաքին և ներքին գործոնների առաջնայնությունից, պարոդոնտիտների զարգացման մեջ վճռական դեր ունի միկրոշրջանառության խանգարումը [8,9], որի համաձայն տուժում է պարոդոնտի հյուսվածքների թթվածնով հագեցվածությունը, վերջինս էլ հիմնավորում է միկրոշրջանառությունը կարգավորող և հիպոքսիան նվազեցնող միջոցների ընդգրկման անհրաժեշտությունը:

Տեղային դեղորայքային բուժումը զբաղեցնում է պարոդոնտի պարոդոնտի բորբոքային հիվանդությունների համալիր բուժման մեջ [6] և չնայած պայթյուն ունեցող դեղամիջոցների մեծ քանակին, ներկայումս չկան նշված հիվանդությունների բարձրագույն պաթոգենետիկ մեխանիզմների վրա ազդող օպտիմալ մեթոդներ: Վերոհիշյալից բխում է բերանային բուժման արդյունավետությունը բարձրացնող նոր դեղամիջոցներ որոնելու անհրաժեշտությունը: Այս առումով հետաքրքրություն է ներկայացնում արգինին-լիկվո դեղամիջոցը, որն իրենից ներկայացնում է ներարկումների համար նախատեսված արգինինի հիդրոքլորիդի 21.07% լուծույթ:

Արգինին - լիկվոն բժշկության մեջ կիրառվում է որպես բուժանեմատոլ միջոց, օժտված է հակահիպոքսիկ,

հակատոքսիկ, ածի հորմոնի սինթեզը խթանող և բջջային մակարդակով թաղանթալայնացնող ակտիվությամբ [1,2,5,7,19]: Արգինինը չի դրսևորում էմբրիոտոքսիկ, հոմադոտոքսիկ և մուտագեն էֆեկտներ, չի առաջացնում ալերգիկ ռեակցիա և չի թողնում իմունատոքսիկ ազդեցություն [13,16]: Դեղամիջոցը հակացուցված է երիկամների ֆունկցիայի ծանր խանգարումների, հղիության և լակտացիայի ժամանակ:

Արգինինի հակաթունային ազդեցությունը պայմանավորված է նրա կարևոր դերով ազոտ պարունակող նյութերի փոխանակության բարձր բուժանությունը օժտված արգասիքի՝ ամոնիակի չեզոքացման և օրգանիզմից դուրս բերման կենսաքիմիական պրոցեսների ապահովման գործում: Դեղամիջոցի հիպոսմոնիզմիկ ազդեցությունն իրականացվում է միզանյութի սինթեզի օրնիթինային ցիկլում՝ ամոնիակի վնասազերծման պրոցեսների ակտիվացման, ինչպես նաև կենտրոնական նյարդային համակարգից նրա հետացման ուժեղացման և օրգանիզմից արտազատման արդյունքում: Այդ հատկությունների շնորհիվ դեղամիջոցն իջեցնում է ամոնիակի ընդհանուր թունային, ինչպես նաև նյարդաթունային ազդեցությունը:

Դեղամիջոցը հետաքրքրություն է ներկայացնում նաև այն առումով, որ, խթանելով հիպոֆիզից ածի հորմոնի կամ սոմատոտրոպ հորմոնի սինթեզը, բերում է ազոտի օքսիդի սինթեզի ուժեղացման, իսկ վերջինս օժտված է ախտածին միկրոօրգանիզմները ոչնչացնող ազդեցությամբ: Բացի այդ, ազոտի օքսիդը ներգրավված է բազմաթիվ ֆիզիոլոգիական և պաթոֆիզիոլոգիական պրոցեսներում, մասնակցում է այնպիսի կարևոր ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների իրականացմանը, ինչպիսիք են՝ վազոդիլատացիան, նյարտաբանական, թրոմբոցիտների ագրեգացիայի իջեցումը, իմունային համակարգի ռեակցիաները, հարթ մկանների տոնուսի կարգավորումը և այլն [4,10,14,17,18,20-22]:

Այս ամենը վկայում է, որ տվյալ դեղամիջոցը ներկայացնում է որոշակի տեսական և գործնական հետաքրքրություն: Հաշվի առնելով վերոհիշյալը՝ մեր կողմից առաջարկվում է կիրառել այն մոր նշանակությունը, պարօղոմտի հիվանդությունների համալիր բուժման մեջ: Առաջարկվում է կիրառել այն էլեկտրաֆորեզի մեթոդով, որն ի տարբերություն այլ մեթոդների նպաստում է դեղանյութի կուտակմանը ոչ միայն ենթաէլեկտրոդային հյուսվածքներում, այլ նաև էլեկտրական հոսանքի անցման գոտիում գետեղված հատվածներում:

Տվյալ հետազոտության նպատակը ներարկումների համար մախատնված արգինին-լիկվո դեղամիջոցը բերանի խոռոչում էլեկտրաֆորեզի ձևով կիրառելու դեպքում լորձաթաղանթի հմարավոր տեղային գործիչ ազդեցության բացահայտումն էր:

Նյութը և մեթոդները

Տեղային կիրառման դեպքում բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի վրա դեղամիջոցի անվտանգության հետազոտությունը կատարվել է մորմատիվային փաստաթղթերին համապատասխան [11, 12, 15, 23]: Իրականացվել են փորձարարական հետազոտություններ՝ որպես հետազոտության օբյեկտ ընտրելով շինչիլա ցեղի 24 սեռահասուն ճագար: Կենդանիների միջին քաշը 2.5-3 կգ, մրանց 50%-ը՝ արու, 50%-ը էգ: Կենդանիներին պահելու պայմանները համապատասխանել են ընդհանուր ընդունված մորմերին. սենյակի ջերմաստիճանը՝ $20^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, խոնավությունը՝ $55\% \pm 10\%$, արհեստական լուսային ռեժիմը՝ 12:12:

Կենդանիները սնվել են խառը դիետայով, կերակրումը կատարվել է օրեկան 2 անգամ՝ օրվա մույն ժամերին, ջուրն անընդհատ եղել է մրանց տրամադրության տակ:

Ճագարները բաժանվել են 4 խմբերի՝ յուրաքանչյուր խմբում 6-ական (3 արու, 3 էգ) կենդանի: Բոլոր ճագարներին միջմկանային ներմուծվել է 0.1գ/կգ 2 % ռոմետար, որը բերել է մրանց մոտ արտահայտված մկանային ռեկսացիայի առաջացման և ընկղմել թմբեցնող քնի մեջ՝ հմարավորություն ստեղծելով կատարել անհրաժեշտ միջամտությունները:

I խմբի ճագարներին (ստուգիչ խումբ) տրվել է ընտրված լուծիչը՝ մատրիումի քլորիդի 0.9% իզոտոնիկ լուծույթը էլեկտրաֆորեզի ձևով:

II խմբի ճագարներին տրվել է արգինին-լիկվոի բուժիչ դեղաչափը՝ 1% լուծույթը էլեկտրաֆորեզի ձևով: 1% լուծույթ պատրաստվել է 21.07% պատրաստի դեղաձևից և համապատասխանում է արգինինի հիդրոքլորիդի 0.21% լուծույթին:

III խմբի ճագարներին տրվել է արգինին-լիկվոի բուժիչ դեղաչափը 10 անգամ գերազանցող՝ 10% լուծույթը էլեկտրաֆորեզի ձևով, որը ևս պատրաստվել է 21.07% պատրաստի դեղաձևից և համապատասխանում է արգինինի հիդրոքլորիդի 2.1% լուծույթին:

IV խմբի ճագարներին տրվել է արգինին-լիկվոի բուժիչ դեղաչափը 10 անգամ գերազանցող, մույն՝ 10% լուծույթը լնդերի վրա ապիկացիաների ձևով:

Էլեկտրաֆորեզը կատարվել է 10 սեանսի ընթացքում (10 օր), յուրաքանչյուր սեանսը 15-20 րոպե տևողությամբ՝ կենդանիների ծնոտի առամաքնային ելուստի շրջանում լնդի լորձաթաղանթի վրա անհրաժեշտ խտությամբ լուծույթով թրջված մաշկային շերտով էլեկտրոդը տեղադրելուց հետո:

Էլեկտրաֆորեզն անցկացնելու 10 օրերի ընթացքում և դրանից հետո ևս 10 օրվա ընթացքում կենդանիները գտնվել են հսկողության տակ, կանոնավոր կերպով ֆիքսվել է կենդանիների ընդհանուր վիճակը, մրանց վարքը, ջրի և կերի սպառումը և բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի վիճակը:

Ամբողջ փորձարկման ընթացքում, բերանի խոռոչի լորձաթաղանթի վիճակը գնահատելու համար, բացի հարակից շրջանների (էլեկտրաֆորեզի և ապիկացիայի ազդեցությանը չենթարկված) հյուսվածքների հետ համեմատությունը՝ կարմրում, գունային փոփոխությունների առկայություն, այտուցվածություն, կիրառվել են հետազոտման ֆունկցիոնալ թեստեր՝ մասնավորապես Շիլեր-Պիսարևի թեստը, ինչը թույլ է տալիս օբյեկտիվ կերպով գնահատել լորձաթաղանթում բորբոքման առկայությունը և բշտիկային թեստը՝ լորձաթաղանթի թաքնված այտուցները հայտնաբերելու համար:

Շիլեր-Պիսարևի թեստն անցկացվել է Լյուդովի լուծույթի օգնությամբ (կազմը՝ 1գ բյուրեղային յոդ, 2գ կալիումի յոդիդ, 40մլ թորած ջուր)՝ այն լորձաթաղանթի վրա քսելու միջոցով: Չգրգռված, առողջ հյուսվածքներն այդ լուծույթի ազդեցությամբ ներկվում են բաց դեղնավուն, իսկ բորբոքման առկայության դեպքում՝ մուգ շագանակագույն երանգի:

Բշտիկային թեստն անցկացնելու համար 0.2մմ մատրիումի քլորիդի իզոտոնիկ լուծույթը բարակ ասեղի օգնությամբ ներմուծվել է լնդի լորձաթաղանթի մեջ: Արդյունքում առաջանում է թափանցիկ բշտիկ, որը նորմալում ներծծվում է 50-60 ր ընթացքում, իսկ արագացված ներծծումը վկայում է հյուսվածքների բարձրացած հիդրոֆիլության մասին:

Արդյունքները և դրանց քննարկում

Անցկացված 2 թեստերի արդյունքները վկայում են, որ ճագարների 4 խմբերում թե՛ մատրիումի քլորիդի իզոտոնիկ լուծույթով, թե՛ արգինին-լիկվոի բուժիչ դեղաչափով՝ 1% լուծույթով, թե՛ բուժիչ դեղաչափը 10 անգամ գերազանցող 10% լուծույթով էլեկտրաֆորեզի դեպքում, ինչպես նաև բուժիչ դեղաչափը 10 անգամ գերազանցող՝ 10% լուծույթով տեղային ապիկացիաների դեպքում լնդերի լորձաթաղանթի տեղային գրգռում չի դիտվել ոչ մի ճագարի մոտ՝ ոչ էլեկտրաֆորեզի անցկացման 10 օրերի ընթացքում և ոչ էլ դրանից հետո դիտարկումների ևս 10 օրվա ընթացքում:

որում:

Փորձարկման արդյունքները հիմք են տալիս բնագրականորեն, որ արգինին-լիկվո դեղամիջոցի 1% լուծույթը, որը ստացվել է 21.07% պատրաստի դեղամիջոցից և համապատասխանում է արգինինի հիդրոքլորիդի 0.21% լուծույթին, բերանի խոռոչում էֆեկտորությունից և տեղային ապիկացիաների ձևով կիրառելիս չի ուղեկցվում լորձաթաղանթի տեղային ինֆլամմացիայի և հիմք է տալիս ենթադրելու, որ այն

անվտանգ է բերանի խոռոչում տեղային կիրառման դեպքում:

Այսպիսով, ստացված արդյունքները թույլ են տալիս երաշխավորելու մերարկումների համար նախատեսված արգինին-լիկվո դեղամիջոցի 1% լուծույթը բերանի խոռոչում պարոդոնտի հիվանդությունների համալիր բուժման մեջ էֆեկտորությունից և ապիկացիաների ձևով կիրառելու նպատակով:

Поступила 16.12.04

Исследование возможного местнораздражающего действия препарата аргинин-ликво при воздействии на слизистую оболочку полости рта методом электрофореза

Н.М.Абрамян, А.В.Папикян, Р.Е.Мурадян

Препарат аргинин-ликво, обладающий антиоксидантной, антигипоксической, мембраностабилизирующей активностью на клеточном уровне и стимулирующей продукцию соматотропного гормона гипофиза, который увеличивая интенсивность синтеза окиси азота ведет к уничтожению патогенных микроорганизмов, предлагается к применению в комплексном лечении заболеваний пародонта методом электрофореза.

С целью исследования безопасности данного ин-

екционного препарата при его местном применении на слизистой оболочке полости рта осуществлены экспериментальные исследования на лабораторных животных. Полученные результаты свидетельствуют, что препарат при многократном применении в виде аппликаций и электрофореза не проявляет местнораздражающего действия на слизистую оболочку полости рта, что позволяет рекомендовать его для местного использования в комплексном лечении заболеваний пародонта.

Study of the possible local irritative effect of arginin-likvo preparation on the mucous membrane of oral cavity by the method of electrophoresis

N.M. Abrahamyan, A.V. Papikyan, R.Ye. Mouradyan

Arginin-likvo preparation possesses antitoxic, antihypoxic, membrane-stabilizing effects at cellular level and stimulates production of hypophysial somatotrophic hormone which increases the intensity of nitric oxide, thus causing destruction of pathogen microorganisms.

For investigation of the safety of the preparation in case of its local application on mucous membrane of the oral cavity an experimental study on laboratory animals

has been conducted.

The results obtained have shown that the preparation at its use by the method of electrophoresis, as well as in a form of applications does not cause irritation of the oral cavity mucous membrane. Thus, arginin-likvo is recommended for local application at complex treatment of parodontal diseases.

Գրականություն

1. Алексеев У.К. Антимутагенез: Теоретические и практические аспекты. М, 1984, с. 300.
2. Аминокислоты, их производные и регуляция метабо-

лизма./Под ред. З. Г. Бронивичкой. Ростов н/Д, 1984, с. 270.

3. Безрукова И.В. Новые методы лечения воспалитель-

- ных заболеваний пародонта. Новое в стоматологии. 2001, 4, с. 55.
4. Ванин А.Ф. Оксид азота – универсальный регулятор биологических процессов. М., 2001, с. 22.
 5. Галкин Б.Н., Олешко А. Я. Баринюв В.А. Купирование ингибиторами протеолитических ферментов токсического отека легких. Тез. докл. VI съезда фармакологов УССР. Харьков, 1990, с. 50.
 6. Грудянов А.И., Старинов Н.А. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях пародонта. Пародонтология. 1998, 2 (8), с. 6.
 7. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Броницкая З.Г. Биохимические механизмы кислородной интоксикации. Ростов н/Д, 1980, с. 225.
 8. Логинова Н.К., Воложин А.И. Патофизиология пародонта: Учебно-методическое пособие. М., 1993, с. 77.
 9. Логинова Н.К., Кречина Е.К. Микроциркуляция в тканях пародонта. Стоматология. 1999, 1, с. 25.
 10. Малкош А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме. Нефрология и диализ. 2000, т. 2, 1-2.
 11. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP), РД 64-126-91, М., 2000.
 12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000.
 13. Свободные ресурсы. Интернет. The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS).
 14. Culotta E., Koshland D.E. Science, 1992, vol. 258, p. 1862.
 15. Guidance for Industry. Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals. FDA Center for Drug Evaluation and Research List of Guidance Documents. 1996.
 16. Gullino C., Wints M., Birnbaum S.M., Cornfeld J.I. Arch. Biochem. and Biophys., 1955, 58, p. 253.
 17. Lowenstein C.J., Dinerman J. L., Snyder S. H. Ann. Intern. Med., 1994, vol. 120, p. 227.
 18. Moncada S., Higgs A. New Engl. J. Med., 1993, vol. 329, p. 2002.
 19. Moncada S., Palmer R.M.I., Higgs E.A. Pharmacol. Rev., 1991, vol. 43, p. 109.
 20. Nakaki T. Keio J. Med., 1994, vol. 43, p. 15.
 21. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1990; vol. 87, p. 5193.
 22. Snyder S. H. Janus faces of nitric oxide, Nature, 1991, vol. 364, p. 577.
 23. The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies. ICH Harmonised Tripartite Guideline, 1994.