

© Погоріла А.В., Шінкарук-Диковицька М. М., Ходаківський О.А.

УДК: 615.216:616.833.15-001.3:577.12

¹Погоріла А.В., ¹Шінкарук-Диковицька М.М., ²Ходаківський О.А.

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра терапевтичної стоматології, ²Навчально-науково-дослідна лабораторія з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно активних сполук "Фармадар" (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ВПЛИВ АМАНТАДИНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ІНТЕНСИФІКАЦІЮ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У НИЖНЬОМУ АЛЬВЕОЛЯРНОМУ НЕРВІ ПРИ ЙОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЯТРОГЕННОМУ КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ЗА ЗМІНОЮ ТИТРІВ НЕЙРОМАРКЕРА БІЛКА S100

Резюме. Нарізне введення пломбувальних сумішей на основі резорцин-формаліну ("Foredent") або епоксидного амінополімеру ("AH-Plus") у трепанаційний отвір, який розташовано на нижній щелепі в проєкції нижнього альвеолярного нерва, ініціює деструктивно-дегенеративні зміни, про що свідчило вірогідне зростання рівня білка S100. Неомідантан дозою 10 мг/кг внутрішньошлунково, сприяв зменшенню в сироватці крові титрів білка S100 відносно тварин контрольної патології в середньому в 1,84 ("Foredent") та 1,71 ("AH-Plus") рази, що вказує про наявність у даного препарату невропротективної активності. Неомідантан (амантадину сульфат) можна використовувати за новим призначенням при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва, що є перспективним і потребує клінічного підтвердження його ефективності.

Ключові слова: ятрогенне компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерва, білок S100, невропротекція, амантадину гідрохлорид.

Вступ

Одним з найбільш розповсюджених ускладнень у практиці стоматолога терапевтичного профілю, є потрапляння пломбувального матеріалу поза межі верхівки кореня зуба в м'які тканини, нижньощелепний канал, пародонт і верхньощелепний синус. При цьому провідна етіологічна ланка ураження нижнього альвео-

лярного нерва характеризується його компресією або краш-ураженням пломбувальними матеріалами, які протисковуються далеко за верхівку кореня, що може спровокувати неврит, невралгію, ускладнену нейродермітом, нейродеструкцію або нейродегенерацію із послідовними склеротичними змінами [2]. Узагальнена схема по-

стадійного формування компресійно-токсичної невропатії при ятрогенному ураженні нижнього альвеолярного нерва, з поміж інших етапів, характеризується розвитком асептичного запалення, деструктивно-дегенеративними змінами у волокнах, активацією нейроглії та невросклеротичними процесами [3]. Відомо, що білок S 100 являє собою специфічний пептид астроцитарної глії, а зростання його рівня відображає запальну реакцію в нервовій тканині та вказує на інтенсивний поділ клітин нейроглії. Зазначені явища характеризують етап організації ішемічного вогнища і заміщення нейроглією тих ділянок нерва, де відбулись некротичні зміни. Розвиток запальної реакції - це, перш за все, фактор, який підтримує вторинне пошкодження нервових волокон.

Мета - провести оцінку величини невропротективної активності амантадину гідрохлориду при експериментальному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва кролів за зміною титру білка S100, як маркеру пошкодження мієлінової оболонки нерва. Оцінити можливість його використання за новим призначенням в умовах даного патологічного стану.

Матеріали та методи

Роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) імені М.І. Пирогова МОЗ України у рамках тем "Особливості перебігу, лікувально-діагностична тактика та профілактика захворювань твердих тканин зубів, пародонту і слизової оболонки порожнини рота при дії місцевих та загальних факторів" (номер держреєстрації 0113U006438) та "Доклінічна оцінка перспективних органопротекторів" (номер держреєстрації 00115U007126).

Попередньо наркотизованим внутрішньовенно (в/в) пропофолом (40 мг/кг, Kabі, Австрія) кролям породи Шиншила, відтворювали власне розроблену модель компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва, шляхом інтраопераційного введення через трепанаційний отвір в ділянці нижньощелепного каналу пломбувального матеріалу (патент України № 30029). Трепанацию здійснювали за кістково-пластичною методикою зі збереженням цілісності окістя. Для моделювання патології ми застосовували два різних матеріали на основі резорцин-формаліну та епоксидних смол, а саме, "Foredent" (оксид цинку, сульфат барію, параформальдегід та рідини: 1) гліцерин, формальдегід та вода; 2) резорцин, соляна кислота, гліцерин та вода) та "АН-Plus" - епоксидний амінополімер (епоксидна смола).

Через годину після моделювання патології здійснювали перше введення препарату, який в якості діючої речовини містить амантадину гідрохлорид - неомідантан ("Амантадин", Олайнфарма, Латвія), дозою 10 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш), для чого готували його водну (на дистильованій воді) суспензію із твіном-80,

розраховуючи концентрацію таким чином, щоб об'єм розчину, котрий вводили в/ш, становив 5 мл/кг. В/ш введення здійснювали натще після 6 год деривації їжі через орогастральний еластичний зонд, який щоразу перед процедурою встановлювали у шлунок через спеціальну міжщелепну зубну капу для кролів, що розміщувалась у ротовій порожнині тварин між верхніми та нижніми різцями. По завершенню процедури, перед екстракцією зі шлунка, зонд промивали водою. Терапія тривала 30 діб поспіль, щоденно.

Псевдооперованих кролів піддавали всім втручанням: наркоз, препарування нижньої щелепи, трепанація каналу, за виключенням його пломбування. Групі контрольної патології вводили в/ш кількість дистильованої води еквівалентну об'єму суспензії з препаратом та відтворювали відповідну патологію.

При оцінці величини та ступеня деструкції мієлінової оболонки нервових волокон та нейронів, аксони яких формують нижній альвеолярний нерв, використали зміни титру білка S100 в сироватці крові, яку забирали з крайової вени вуха. Нейромаркер верифікували методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням набору S 100 ELISAKIT (Fujirebio Diagnostics Inc., Швеція) на приладі фірми "Hipson" (Чехія) [4].

Моніторинг проводили окремо у кожній групі кролів в динаміці при використанні відповідно сумішей "Foredent" та "АН-Plus" після попередньої оцінки фонових значень до моделювання ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва. Аналіз рівня білка S100 здійснювали в кінці експерименту (30-та доба) - термін, коли за даними наших попередніх досліджень відбувається його максимальна ескалація (критичний період) [1].

Кількісні дані обробляли за допомогою програми статистичної обробки StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента та непараметричний критерій W.Уайта. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Проведене дослідження показало, що титри нейрон-специфічного маркера білка S100 у групі псевдооперованих кролів після формування трепанаційного отвору з наступним поширеним закриттям рани, не мало вірогідних ($p < 0,05$) відмінностей від середніх фонових значень цього показника у групах дослідних тварин з модельною патологією (табл. 1). Це свідчить, по-перше, про те, що оперативне втручання в проекції нижнього альвеолярного нерва не супроводжується його травматизацією. По-друге, з'ясований факт (відсутність вірогідних відмінностей) дає змогу проводити порівняльну оцінку змін білка S100 проти, як фонового рівня, так і по відношенню до показників псевдооперованих тварин.

Нарізне введення пломбувальних сумішей на ос-

Таблиця 1. Величина ескалації титрів білка S100 у сироватці крові кролів з ятрогенним компресійно-токсичного ураженням нижнього альвеолярного нерва змодельованого нарізним введенням в трепанаційний отвір каналу пломбувальних сумішей "Foredent" або "АН-Plus" на 30-ту добу терапії неомідантаном ($M \pm m$, $n=7$).

Термін спостереження	Титр білка S100 (нг/мл)	
	Пломбування резорцин-формаліновою сумішшю "Foredent"	Пломбування епоксидним амінополімером "АН-Plus"
Початковий рівень до моделювання неврогенної патології (Фонові значення активності)	0,549±0,026	0,451±0,027
Псевдооперовані тварини	0,600±0,028	0,626±0,022
Контрольна патологія	16,571±0,169* [#]	11,860±0,324** [®]
Неомідантан (10 мг/кг в/ш)	8,981±0,134** [®]	6,956±0,156** [®]

Примітки: * - $p < 0,05$ щодо групи псевдооперованих тварин; [#] - $p < 0,05$ щодо фонових значень; [®] - $p < 0,05$ щодо показників активності на тлі пломбування сумішшю "Foredent" у відповідний період; [®] - $p < 0,05$ щодо значень у групі контрольної патології.

нові резорцин-формаліну ("Foredent") або епоксидно-амінополімеру ("АН-Plus") у трепанаційний отвір, що розташований на нижній щелепі в проекції нижнього альвеолярного нерва, ініціює деструктивно-дегенеративні зміни, про що свідчила вірогідна ескалація рівня білка S100 (табл. 1). Отже, наприкінці експерименту (30 доба) відбувається інтенсифікація поділу нейроглії, яка являє собою аналог сполучної тканини та утворюється в межах некротизованих нервових волокон на тлі помірних альтераційних подій, в першу чергу, асоційованих із асептичним запаленням. При цьому, саме гіперекспресія білка S100 і віддзеркалює активне заміщення нервових волокон нейроглією. Так, на 30 добу модельної неврогенної патології, при застосуванні суміші "Foredent", титри білка S100 зросли відносно початкових (фонових) значень у середньому в 30,18 рази, $p < 0,05$. При цьому, за аналогічних умов, внесення до трепанаційного отвору амінополімера "АН-Plus", супроводжувалось менш інтенсивним, порівняно з попередньою групою, гіперенземією S100, яка була вірогідно нижчою в середньому на 28,4%. Можна припустити, що більш глибоке явище невродеструкції на тлі "АН-Plus", порівняно із сумішшю "Foredent", пов'язано із токсичною дією самого матеріалу.

Терапія ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва неомідантаном, дозою 10 мг/кг в/ш, проявило захисний вплив на структурну цілісність волокон нижнього альвеолярного нерва, на користь чого свідчило зменшення титру білка S100 порівняно із тваринами групи контрольної пато-

логії. Так, на тлі лікувального ведення кролям досліджуваного адамантанового похідного, титри нейромаркера були вірогідно нижчими відносно тварин групи контрольної патології в середньому 1,84 (паста "Foredent") та 1,71 ("АН-Plus") рази, відповідно, що вказує на зменшення нейропроліферативних процесів.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва, імуноферментне визначення в сироватці крові змін титрів нейромаркера білка S100, дозволяє оцінити наявність та глибину деструктивно-дегенеративних змін в його волокнах, і може бути використане для оцінки ефективності засобів із невротекторною активністю. При цьому, в умовах даної патології відмічена виражена захисна дія одного із похідних адамантану - амантадину гідрохлориду (неомідантан), дозою 10 мг/кг в/ш, яка проявилась при використанні різних за складом пломбувальних матеріалів: резорцин-формалінової суміші "Foredent" та епоксидного амінополімеру "АН-Plus". Отже, патогенетичне переривання первинних реакцій глутамат-кальцієвого каскаду за рахунок блокади надмірної активності NMDA-рецепторів, створює невротекторний ефект в умовах ятрогенного компресійно-токсичного ураження нижнього альвеолярного нерва, а препарат, що містить в якості діючої речовини амантадину гідрохлорид (неомідантан), можна використовувати за новим призначенням, що потребує клінічного підтвердження його ефективності.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Нарізне введення пломбувальних сумішей на основі резорцин-формаліну ("Foredent") або епоксидного амінополімеру ("АН-Plus") у трепанаційний отвір, що розташований на нижній щелепі в проекції нижнього альвеолярного нерва, ініціює деструктивно-дегенеративні зміни, про що свідчила вірогідна ескалація титрів білка S100 відносно фонових значень на 30-ту добу експерименту в середньому в 30,18 та 26,30 рази відповідно.

2. На тлі лікувального ведення кролям похідного адамантану - амантадину гідрохлориду (неомідантан), дозою 10 мг/кг в/ш, титри білка S100 в сироватці крові кролів були вірогідно нижчою відносно тварин контрольної патології в середньому в 1,84 ("Foredent") та 1,71 рази ("АН-Plus").

Препарат, який містить в якості діючої речовини амантадину гідрохлорид (неомідантан), можна використовувати за новим призначенням при ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва, що є перспективним і потребує клінічного підтвердження його ефективності.

Список літератури

1. Погоріла А.В. Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторної активності церебраліну, берлітіо-

ну та нуклео ц.м.ф. форте при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього

альвеолярного нерва за маркерами невротодеструкції /А.В. Погоріла, О.А. Ходаківський //VIII Нац. з'їзд

фармацевтів України, 13 вересня 2016 р., Харків: матер.- Харків, 2016.- Т.1.- С.93-94.

2. Походенько-Чудакова І.О. Изменение биохимических показателей сыворотки крови при различных видах комплексного лечения травматического токсического повреждения нижнего альвеолярного нерва в эксперименте /И.О. Походенько-Чудакова, К.В. Вилькицкая, И.И. Попова //Вісник проблем біол. і мед.- 2014.- Вип.2, Т.2 (108).- С.89-103.
3. Сирак С.В. Клинико-анатомическое обоснование лечения и профилактики травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбирочного материала в нижнечелюстной канал: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 /С.В. Сирак.- М., 2006.- 220с.
4. Ходаківський О.А. Патогенетичне обґрунтування доцільності використання нових похідних адамантану при експериментальній терапії гострої ішемії головного мозку та міокарда (експериментальне дослідження): автореф. дис. ... д. м. н.: спец. 14.03.05 "Фармакологія" /О.А. Ходаківський.- Одеса, 2014.- 24с.

Погорелая А.В., Шинкарук-Диковицкая М.М., Ходаковский А.А.
ВЛИЯНИЕ АМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ИНТЕНСИФИКАЦИЮ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В НИЖНЕМ АЛЬВЕОЛЯРНОМ НЕРВЕ ПРИ ЕГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯТРОГЕННОМ КОМПРЕССИОННО-ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПО ИЗМЕНЕНИЯМ ТИТРОВ НЕЙРОМАРКЕРА БЕЛКА S100

Резюме. Раздельное введение пломбирочных смесей на основе резорцин-формалина ("Foredent") или эпоксидного аминополимера ("AH-Plus") в трепанационное отверстие, которое расположено на нижней челюсти в проекции нижнего альвеолярного нерва, инициирует деструктивно-дегенеративные изменения, о чем свидетельствует достоверное повышение уровня белка S100. Неомидантан в дозе 10 мг/кг внутривентрикулярно, способствует уменьшению в сыворотке крови титров исследуемого маркера относительно его уровня у животных группы контрольной патологии в среднем в 1,84 ("Foredent") и 1,71 ("AH-Plus") раза. Эти изменения свидетельствуют о наличии у данного препарата невропротективной активности. Неомидантан (амантадина сульфат), можно использовать по новому назначению при ятрогенном компрессионно-токсическом поражении нижнего альвеолярного нерва, что является перспективным и требует клинического подтверждения его эффективности.

Ключевые слова: ятрогенное компрессионно-токсическое поражение нижнего альвеолярного нерва, белок S100, невропротекция, амантадина гидрохлорид.

Pogorila A.V., Shinkaruk-Dykovytska M.M., Khodakovskiy A.A.
EFFECT OF AMANTADINE HYDROCHLORIDE FOR THE INTENSIFICATION OF PROLIFERATIVE PROCESSES IN THE INFERIOR ALVEOLAR NERVE IN ITS EXPERIMENTAL COMPRESSION-TOXIC IATROGENIC LESIONS AT CHANGING TITERS NEUROMARKER PROTEIN S100

Summary. The sealing materials based on resorcin-formaldehyde ("Foredent") or epoxy resin ("AH-Plus") has been enters in trepanation hole, which is located on the lower jaw projected inferior alveolar nerve, initiated destructive, degenerative changes, which is showed the increasing protein S100. Neomidantan the dose of 10 mg/kg intragastrically, contributed to the reduction in the blood serum titers S100 protein relative to control animal diseases in average 1,84 ("Foredent") and 1,71 ("AH-Plus") time that indicates the presence of this neuroprotection drug activity. Neomidantan (amantadine sulfate) can be used for a new purpose in the compression-toxic iatrogenic lesions of the inferior alveolar nerve, which is a promising and needs clinical confirmation of its effectiveness.

Key words: iatrogenic compression-toxic inferior alveolar nerve lesions, protein S100, neuroprotection, amantadine hydrochloride.

Рецензент - д.мед.н., проф. Волощук Н.И.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2016 р.

Погоріла Анна Василівна - магістр медицини, асистент кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(098)3263626; pogorelajaanna@mail.ru

Шинкарук-Диковицька Марія Михайлівна - д.мед.н., зав. кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; pogorelajaanna@mail.ru

Ходаківський Олексій Анатолійович - д.мед.н., зав. науково-дослідної лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук "ФАРМАДАР", Радник Генерального директора з науки фармацевтичної фірми "Дарниця"; доцент кафедри фармакології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(098)7910533; aleksey.hodakovskiy@bk.ru