

EXPLORAREA CALITĂȚILOR CURATIVE POLIVALENTE ALE BIOR ÎN MEDICINA STOMATOLOGICĂ

Rezumat

Studiul a cercetat utilitatea remediului BioR în terapia herpesului bucal, care în vederea unui atac complex și reușita unei remisiuni îndelungate s-a aplicat în combinație cu agenți antiherpetici recunoscuți. BioR s-a prezentat în toate cele 155 de cazuri de stomatită herpetică de diferită gravitate și vechime evolutivă ca un remediu cu distinse proprietăți imunoprotectoare, imunomodulante și regenerative, care completează benefic efectele chimioterapicelor antiherpetice și astfel asigură atingerea unui efect curativ rapid, plener și durabil.

Summary

THE POLIVALENT CURATIVE QUALITY EXPLORATION OF BIOR IN THE STOMATOLOGICAL MEDICINE

The study includes BioR remedy using research in the buccal herpes that in complex atac and longterm remition in combination with known antiherpetic agents has been applied. BioR in all 155 cases of herpetic stomatitis with different gravity and evolutive duration as a remedy of different immunoprotectory, immunomodulant and regenerative feature that completes antiherpetic chemotherapy actions and in this way it ensure the rapid curative plenary and longterm effect.

Actualitatea temei

Toate herpes-virusurile umane sunt dotate cu proprietăți biologice unice: *persistența*, adică calitatea de se replica continuu în structurile pe care le-au preferat pentru atac și în organism va persista și pericolul permanent de reinițiere a procesului infecțios; *latența* — facultate prin care virusul herpetic va rămâne cantonat în celulele nervoase ale ganglionilor senzitivi regionali, până când, sub influența diferitor factori intracelulari sau externi, se produce reactivarea virusului și revenirea infecției virale, și în sfârșit *tropismul tisular* al virusului, care preferă anumite structuri nervoase.

Respectivele facultăți ridică destule probleme în abordarea adecvată și cu efect sigur a infecției herpetice, chiar dacă industria farmaceutică din ultimele decenii a reușit elaborarea unor remedii antivirale de forță, în special, în raport cu infecțiile herpetice acute cu atingeri ale sistemului nervos central și a altor sisteme, dar și în cazul infecției herpetice a nou-născutului. Extrem de utile și oportune s-au arătat substanțele antivirale în tratamentul formelor acute și recurente de herpes simplex pe tegumente și mucoase.[6,21,25]

Armentariul de preparate antivirale de forță care se produc în prezent este destul de variat, dar cel mai frecvent în practica clinică se face apel la analogii guanozinici: *aciclovir*, *ganciclovir*, *valaciclovir*, *famciclovir*, *penciclovir* [18] care, deși, realizează efecte palpabile de atenuare a fenomenelor acute tipice infecției cu herpes, în formulă solitară, fără adjuvante imunoprotectoare, imunomodulante și remedii ce stimulează regenerarea țesuturilor afectate nu asigură atingerea unui efect plener și cel mai important — de durată.

Astfel pentru un atac complex și cu mai multă siguranță a remisiunilor îndelungate, se aplică preparate antiherpetice în combinație cu agenții imunotropi. Pentru acest fel de abordare s-au pronunțat mulți specialiști, mai ales, că suplimentarea terapiei cu remedii ce intervin echilibrant în sistemul imun al organismului, este un gest de justificare etiopatogenică, reactivarea infecției virale demonstrând lipsa de vigilență imună a organismului gazdă [3, 10, 15].

Dacă primele tranșe curative sunt bine cunoscute de către medicii din teren și se aplică la modul indicat, în ceea ce se referă la tratamentul adjuvant și la

Diana Uncuța,
Conf. univ.,

Ion Lupan,
Prof. Univ., Dr. hab. în
medicină,

Valeriu Rudic,
Prof. Academician

Catedra Chirurgie OMF
pediatrică, Pedodontie
și Ortodontie,
Catedra Microbiologie
și Virusologie, USMF
„Nicolae Testemițanu“

consolidarea terenului organic, există încă numeroase necunoscute. În căutarea de remedii, care să fie inofensive și eventual protective în raport cu țesuturile afectate, acum câțiva ani am decis să testăm sub acest aspect calitățile curative ale unui remediu natural autohton — BioR, care se aplică cu succes în tot mai multe domenii medicinale.

Preparatul BioR, care în orice caz în țările balcanice a devenit o adevărată vedetă este rodul căutărilor din ultimii ani ale savanților de la Academia de Științe [22] a Moldovei [23], care în calitatea de noi surse terapeutice testează variate materii vegetale promotoare de compuși bioactivi cu proprietati antioxidante, antimicrobiene, antivirale, antiinflamatoare, imunomodulatoare. Printre acestea sunt și cianobacteriile și microalgele, la care s-a revenit după milenii de la descoperirea în China Antică a miraculoaselor lor calități curative și nutritive [4,5,14,15].

Speciile cianobacteriei *Spirulina* au devenit printre cele mai solicitate în calitatea de sursă naturală nonconvențională de compuși bioactivi cu diverse proprietăți terapeutice, iar pe mapamond sunt efectuate numeroase studii, cu o vastă arie de cercetare, inclusiv experiențe *in vitro*, experiențe pe animale *in vivo*. Un număr impresionant de cercetări clinice demonstrează, descoperă noi și noi beneficii terapeutice ale spirulinei. Astfel, biomasa și/sau substanțele din aceasta și/sau extractele hidrice, hidrolacoolice și lipofilice (prin efectele demonstrate) s-au afirmat pe poziția de remedii eficiente în amendarea fenomenelor alergice, anemiei, cancerului, hepatotoxicității, maladiilor cardiovasculare, hiperglicemiei, pentru redresarea diferitor curențe imune, în procesele inflamatorii și în terapia antiretrovirală [2002; 7,8,13,16, 27].

Elaborat printr-o tehnologie originală de sinteză orientată, extragere succesivă, fracționare și purificare a principiilor bioactive din biomasa *cianobacteriei Spirulina platensis* (Nordst.) Geitl, preparatul autohton BioR, prin toate formele sale medicamentoase de emisie (geluri, creme, soluții injectabile, capsule, supozitoare) [V.Rudic, 2007] a demonstrat efecte terapeutice autentice în cele mai diverse stări patologice. Această ubivalență se datorește proprietăților sale valoroase de remediu antioxidant (prin efectul de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale) de agent antiviral, hipolipemiant, antiaterogen, imunomodulator, apoi și accesibilitatea înaltă și implicarea sa nemijlocită în procesele metabolice dereglate, la care se adaugă lipsa efectelor adverse și originea naturală non toxică.

Echipa de savanți de la AȘM, USMF N. Testemițeanu, USM și alte instituții medicale continuă și aprofundează explorările asupra compoziției și a substanțelor bioactive ale spirulinei, care sunt apte de numeroase alte performanțe încă necunoscute [22, 23, 24]. Un capitol nou s-a deschis prin cercetarea polizaharidelor incluse de cianobacterii, în special polizaharidele sulfatate — Calcium Spirulan (Ca-Sp) și Sodium Spirulan (Na-Sp) [9,12, 21, 24, 27].

Polizaharidele sulfatate din spirulină posedă proprietati antioxidante care se manifestă prin întârzierea inițierii reacțiilor de oxido-reducere cu formarea de radicali liberi. Efectele antiradical sunt realizate prin mecanisme de reducere a radicalilor formați și în special, de eliminarea radicalilor hidroxil, cei mai maligni dintre speciile reactive de oxigen [Pine-ro Estrada et al. ,2001]. Acest mecanism accelerează eliminarea substanțelor radioactive și chimicotoxice mutagene, explică activitatea preventivă și de reabilitare a polizaharidelor sulfatate din spirulină: restabilirea rapidă a sistemului hematopoetic și diminuarea nivelului radicalilor liberi formați în rezultatul iradiării [Zhang et al, 2001].

Un alt mecanism preventiv constă în activarea selectivă de către polizaharidele sulfatate a unui sistem complex enzimatic — endonucleazele cu rol de reparare a alterărilor subite a materialului genetic nuclear — ADN cromozomial, (care se produc, spre exemplu, sub acțiunea substanțelor radio-, chimicotoxice), prevenind astfel un eventual proces de cancerizare celulară [7,13].

Polizaharidele sulfatate din spirulină s-au dovedit a fi de perspectivă și în imunoterapia recurențelor infecțioase, dată fiind capacitatea lor de a potența activitatea sistemului imunitar prin activarea monocitelor și macrofagelor, și respectiv, prin creșterea producerii de citochine și interferoni, precum și a numărului și eficienței funcționale a celulelor NK. Capacitatea de activare a monocitelor este, în cazul polizaharidelor sulfatate din spirulină de 100 și 1000 ori mai mare fata de preparatele polizaharidice utilizate curent în imunoterapia cancerului [Akao Y et al, 2009., Ismail M.F et al, 2009].

În opinia noastră, dar și de pe poziția specialității stomatologice pe care o reprezentăm, efectele curative, iar ulterior, precum am remarcat, și preventive ale BioR, se datoresc în primul rând, compoziției sale relevante — extrase cu efecte benefice recunoscute de milenii din cianobacteriile *Spirulina platensis*, dimetilsulfoxid — un supliment decisiv pentru transbordul membrano-celular al numeroaselor substanțe nutritive și imunofortifiante pe care le comportă alga marină. Interacțiunea componentelor menționate atribuie produsului final un efect sinergic, ce asigură intensificarea considerabilă a efectului antiviral și, în special antiherpetic, în lipsa oricăror efecte adverse. Este vorba deci de o compoziție ajustată optimal: dimexidul favorizează penetrarea adâncă în țesutul zonei lezionale a substanțelor biologic active ce se conțin în extractul de biomasă *Spirulina platensis* și blochează pătrunderea virusului în interiorul celulei. Astfel, substanțele bioactive pătrunse în celulă favorizează accelerarea proceselor regenerative, ameliorează imunitatea celulară, iar prin efect sinergic — și intensificarea activității antivirale ale componentelor de ingredientă, inclusiv a preparatelor antivirale de formulă recentă.

Așadar am utilizat BioR-ul atât în aplicații topice (gelurile de BioR cu diferite adaosuri, unguentul

BioR), cât și sub formă de injecții, încercându-l, precum era și firesc, în diferite tipuri de ulceratii perioronazale și intrabucale, deoarece elementele veziculo-buloase se asociază sau reprezintă elementul clinic sugestiv al mai multor maladii viscerale, sisteme, pentru care încă nu avem remedii eficiente și pentru care se testează toate substanțele ce s-au arătat favorabile procesului de epitelizare a defectelor de pe mucoase.

Miza noastră de suport a fost extinderea arsenalului de remedii destinate pentru tratamentul maladiilor mucoaselor bucale de etiologie virală, în particular a herpesului perioronazal și a celui bucal.

Scopul studiului

Testarea BioR-ului în calitate de remediu antiviral, observând în special oportunitatea lui curativă în completarea formulei antivirale cu preparate de efect recunoscut.

Materialul și metodele de cercetare

Studiul a testat un preparat biologic autohton — BioR (în fiole) și Bior Gel în stomatitele herpetice, indicat în completarea terapiei antivirale sistemice. Cercetările au vizat două loturi de bolnavi: 88 pacienți (cu vârste cuprinse între 15–65 ani) catalogați ca suferinzi de stomatite herpetice recidivante și 67 cazuri declarate ca primoinfecție cu virusul Herpes simplex și pentru tratamentul cărora s-a folosit BioR administrat în aplicații locale și sistemice concomitent cu terapia antivirală locală și sistemică, în volumul și durata indicată de severitatea fenomenelor curente, de evoluția maladiei, numărul de pusee de reactivare.

Protocol curativ: de 4–8 ori în zi se clătește cavitatea bucală cu soluție de clorhexidină gluconat 0,06% timp de 30–60 sec., apoi pe sectoarele afectate ale mucoasei se aplică gel cu „Lidoclor“, se prelucrează cavitatea bucală cu soluție ozonizată de NaCl 0,9%, ce conține 4–5 mg/l de ozon, timp de 3–5 min, iar peste 3–5 min se aplică gelul BioR 0,1%. Totodată, zilnic, se administrează de două ori pe zi *per os* 500 mg de Valtrex timp de 5–7 zile și de 1–2 ori în zi, în funcție de gravitatea afectului herpetic, intramuscular se injectează 1 ml BioR, 0,5%.

Pacienții încadrați în primul lot se află sub observarea serviciului stomatologic pe parcursul a diferitor intervale de timp (1-3 ani) și urmează tratamente, inclusiv reluate pentru pusee de reactivare a infecției herpetice.

Pacienții din lotul II (67 — în marea lor majoritate adolescenți, tineri, adulți) s-au prezentat pentru prima dată la serviciul stomatologic cu erupții herpetice localizate periorobucal sau pe mucoasa intrabucale, afectele având o vechime de la 1–4 până la 6–7 zile (36 pacienți aveau elemente herpetice localizate labial, 17 — cu erupții cantonate labial și extinse pe tegumentul facial, 14 cu cruste herpetice nazale și perioronazale).

Tuturor acestor bolnavi li s-au aplicat toate îngrijirile impuse de intensitatea fenomenelor specifice invocate (adică de senzațiile subiective), manopere medicale topice de aseptizare, calmare a durerii și terapia de sistem necesară.

Așadar BioR s-a administrat în formulă combinată cu Valtrex (brevet de invenție MD 3724 G2 2008.10.31), remediu antiviral de forță pentru a consolida acțiunea antiherpetică a complexului terapeutic prescris, dar și pentru a durabiliza efectul curativ. Obținut prin tehnologii originale de sinteză orientată, extragere succesivă din biomasa de *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl — BioR a fost recunoscut și validat oficial ca remediu citoprotector și stabilizant al membranelor celulare și lizozomale și remarcat de mai mulți specialiști pentru efectul său de stimulare a producției de interferoni [11]. Am mizat și noi, asemenea altor specialități medicinale [1, 2, 22, 23] pe distinsese sale calitative ce se definesc de componența lui unică, ce include o gamă largă de aminoacizi, oligopeptide, vitamine liposolubile și hidrosolubile și microelemente de valoare esențială pentru buna derulare a proceselor vitale ale organismului. Prin efectul membranostabilizant pe care îl deține, BioR poate realiza și efecte de agent antiviral, deoarece s-a observat că blochează transcinderea virusului în celulă și astfel se sistează multiplicarea virală. [4,5]

Probele monitoringului efectuat în cursul și la diferite intervale de la stingerea fenomenelor specifice au demonstrat că toți pacienții au remarcat beneficii terapeutice clare și survenite în scurt timp de la inițierea complexului terapeutic elaborat de noi. În plus, BioR-gel și soluția fiolată se administrează ușor, nu produce iritații, senzații dureroase. Efectele clinice observate asupra celor 155 de pacienți incluși în tratament se manifestă prin ameliorarea clară și rapidă a statutului local: dispariția edemului, hiperemiei, pruritului, stingerea și dispariția elementelor veziculoase, erozive și a crustelor. Este remarcabil și detaliul, că procesul de epitelizare a focarelor eruptive și ameliorarea stării generale a pacienților survine în termene mai accelerate, decât se raportează obișnuit pentru stomatitele herpetice de gravitate medie și cele severe evolutive. Astfel, se reduce mult timpul de tratament, dar momentul cel mai de valoare este efectul obținut care este și durabil. La mulți din aceștia boala (137 cazuri) nu mai recidivează.

Cazurile încadrate în cercetare s-au diferit mult ca gravitate clinică și ca substrat organic definitoriu, dar efectele curative rezultate sunt foarte apropiate, adică maladia cedează destul de rapid, elementele eruptive se sting fără cicatrici și nu mai revin pe tot parcursul de supraveghere postcurativă. De consemnat jugularea precipitată a simptomelor bolii, restabilirea rapidă a funcției și structurii membranelor celulare, accelerarea proceselor regenerative, ameliorarea imunității celulare, precum și eliminarea virusului herpes simplex din organismul omului.

Astfel a fost testat un preparat biologic autohton — BioR în fiole și BioR gel, indicat în completarea terapiei antivirale cu Valtrex atât bolnavilor cu afecțe herpetice recrudescențe, cât și celor cu semne de primoinfecție herpetică. Efectele reușite au fost evidente, mai rapide și mai eficiente sub aspectul durabilizării remisiunilor intercritice.

Multitudinea efectelor urmărite de la aplicarea remediei BioR, care la sigur ne va uimi în continuare prin valențele sale biologice și remediante, ne justifică să-l înscrîm printre preparatele cu proprietăți antivirale complexe și sigure, iar în formula elaborată de noi BioR se poate indica și ca terapie de moment, și ca terapie profilactică farmacologică eficientă.

Concluzii

Terapia infecției cu herpes virus suplimentată cu BioR se încadrează în toate rigorile valabile pentru infecțiile virale, când se tinde atât combaterea eficientă a tuturor fenomenelor clinice ce specifică afecțarea herpetică, cât și prevenirea recurențelor prin consolidarea imunității specifice.

Specialiștii care se află în căutarea unor soluții medicale oportune și complexe pot sonda în profunzimea calităților neexplorate dar efectiv prezente ale BioR — un agent ce combină efecte antivirale și imunotrope demonstrate și în alte situații de teren organic compromis.

Bibliografie:

- AKAO Y., EBIHARA T., MASUDA H., ET AL. Enhancement of antitumor natural killer cell activation by orally administered Spirulina extract in mice. *Cancer Sci*, May 6, 2009, PMID 19432881, PubMed.
- BELAY A. The potential application of Spirulina (*Arthrospira*) as a nutritional and therapeutic supplement in health management. *Journal of the American Nutr. Association*, 2002, vol. 5, no. 2, p. 28-45.
- HAYASHI K., HAYASHI T., KOJIMA I. A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis*: in vitro and ex vivo evaluation of anti-Herpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1996, vol. 12, p. 1463-1471.
- HAYASHI K., HAMADA J., HAYASHI T. A screening strategy for selection of anti-HSV-1 and anti-HIV-1 extracts from algae. *Phytotherapy Research*, 1996, vol. 10, p. 233-237.
- CHAMORRO G., SALAZAR M., ARAUJO KG., DOS SANTOS CP., CEBALLOS G., CASTILLO LF. Update on pharmacology of Spirulina (*Arthrospira*), an unconventional food. *Arch Latinoam Nutr*, 2002, vol. 52, no. 3, p.332-340.
- Gilbert S, Corey L, Cunningham A, Malkin JE, Stanberry L, Whitley R, Spruance S. An update on short-course intermittent and prevention therapies for herpes labialis. *//Herpes*, 2007 Jun;14 Suppl 1:13A-18A.
- GIRARDIN-ANDREANI, C. Spiruline: systeme sanguin, systeme immunitaire et cancer. *Phytotherapie*, 2005, no.4, p.158-161.
- GRAWISH, ME. Effects of Spirulina platensis extract on Syrian hamster cheek pouch mucosa painted with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Oral Oncol*, 2008, vol. 44, p.956-962.
- HAYAKAWA Y., HAYASHI T., HAYASHI K., OZAWA T., NIITYA K., SAKURAGAWA N. Calcium spirulan as an inducer of

- tissue-type plasminogen activator in human fetal lung fibroblasts. *Health Sci*, 2003, vol. 49, p. 405-409.
- HERNANDEZ-CORONA, A., NIEVES, L., MECKES, M., CHAMORRO, G., AND BARRON, B.L. Antiviral activity of Spirulina maxima against herpes simplex virus type 2. *Antiviral Res*, 2002, vol. 56, no.3, p.279-285.
 - HIRAHASHI, T., MATSUMOTO, M., HAZEKI, K., SAEKI, Y., UI, M., AND SEYA, T. Activation of the human innate immune system by Spirulina: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of Spirulina platensis. *Int Immunopharmacol*, 2002, vol.2, no.4, p.423-434.
 - Hukeihel M., Ishanu V., Tal J., Arad Sh. Antiviral effect of red microalgal polysaccharides on Herpes simplex and Varicella zoster viruses. *// Journal of Applied Phycology*, 2001, v. 13, p.127-134.
 - ISMAIL MF, ALI DA., FERNANDO A., ABDRAHMEH ME., et al. Chemoprevention of rat liver toxicity and carcinogenesis by Spirulina. *Int J Biol Sci* 2009, vol. 5, p. 377-387.
 - KHAN Z., BHADOURIA P., BIEN PS. Nutritional and therapeutic potential of spirulina. *Curr Pharm Biotechnol*, 2005, vol.6, p.373-379.
 - KULSHRESHTHA A., ZACHARIA AJ., JAOLIZA U., BHADOURIA P., PRASAD GB., BIEN PS. Spirulina in care health management. *Curr Pharm Biotechnol*, 2008, vol. 9, no.5, p.400-405
 - MATHEW B., SANKARANARAYANAN R., NAIR PP., VARGHESE C., SOMANATHAN, T., AMMA B.P., AMMA NS., and Nair MK. Evaluation of chemoprevention of oral cancer with Spirulina fusiformis. *Nutr. Cancer*, 1995, vol. 24, no.2, p.197-202.
 - MAZO VK., GMOSHINSKII IV., ZILOVA IS. Microalgae Spirulina in human nutrition. *Вопросы питания*, 2004, vol. 73, p. 45-53.
 - Miller CS, Cunningham LL, Lindroth JE, Avdiushko SA. The efficacy of valacyclovir in preventing recurrent herpes simplex virus infections associated with dental procedures. *//Error! Hyperlink reference not valid.* 2004 Sep;135(9):1311-8.
 - OZDEMIR G., KARABAY NU., DALAY MC., PAZARBASI B. Antibacterial activity of volatile component and various extracts of Spirulina platensis. *Phytother Res*, 2004, vol.18, no.9, p.754-757.
 - PINERO ESTRADA, J.E., BERMEJO BESCOS, P., AND VILLAR DEL FRESNO, A.M. (May-July 2001). Antioxidant activity of different fractions of Spirulina platensis protean extract. *Farmaco*, 2001, vol.56, no.5-7, p.497-500.
 - Rabinovich OF, Rabinovich IM, Pinegin BV, Razzhivina NV. Effects of immunomodulating therapy on immune status and the disease course in patients with relapsing herpetic stomatitis. *//Error! Hyperlink reference not valid.* 2004;83(5):20-3.
 - RUDIC V. BioR. Studii biomedicale și clinice. 2007, Chișinău: S.n., Elena VI SRL. 376 p
 - Rudic V., Gudumac V., Gulea Au., Nicolau G, Godoroja P., Burlacu V., Uncuța D. și coaut. Valorificarea formelor medicamentoase de BioR în stomatologie. *//Intellectus*, 2006, 4: 47-52.
 - Rudic V., Rudic L., Chiriac T., Cepoi L. și coaut. Polizaharidele sulfatate de origine algală-sursă de noi remedii cu proprietăți terapeutice polivalente // *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei , Științele vieții*. Chișinău 2009,2(308),p.102-107
 - Spruance S.L. Pathogenesis of Herpes simplex labialis: Excretion of Virus in the Oral Cavity. *// Journal of Clinical Microbiology*, 1984, vol 19 (5): 675-79.
 - TOIDA T., CHAIDEDGUMJORN A., LINHARDT RJ. Structure and Bioactivity of Sulfated Polysaccharides. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, 2003, vol.15, no.81 p.29-46.
 - ZHANG HQ., LIN AP, SUN Y., and DENG, YM. Chemo- and radio-protective effects of polysaccharide of Spirulina platensis on hemopoietic system of mice and dogs. *Acta Pharmacol. Sin.* 2001, vol. 22, no12, p.1121-1124.