

О. М. Дорошенко

# ОБГРУНТУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНГІОПРОТЕКТОРА ІЗОДИБУТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДІАБЕТУ

Інститут стоматології НМАПО ім. П. Л. Шупика, Київ

## Вступ

Метаболічні зміни, характерні для цукрового діабету, вже на ранніх етапах захворювання спричиняють глибокі порушення вуглеводного, білкового та жирового обміну речовин і розвиток генералізованих мікро- та макроангіопатій, які призводять до ускладнень діабету та супровідних хвороб, до яких можна віднести і генералізований пародонтит [1].

Найпоширенішою є точка зору, що патологія пародонта у хворих на цукровий діабет є локальним проявом діабетичної мікроангіопатії.

Деякі автори [2; 3] пов'язують розвиток ураження судин і нервових волокон при цукровому діабеті з гіперглікемією, яка створює передумови для активації незалежного від інсуліну шляху утилізації глюкози, а саме — сорбітолового.

При цукровому діабеті активність одного з ферментів сорбітолового шляху — альдозоредуктази — різко підвищується. Доведено, що саме вона — один із провідних факторів виникнення ангіопатій, які призводять до значних патологічних змін в організмі, в тому числі й у тканинах пародонта [2].

Висока розповсюдженість, агресивний перебіг генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті, який призводить до швидкої втрати зубів, спонукають до розробки нових ефективних засобів профілактики та лікування цього захворювання.

Можливість патогенетичної терапії генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті стала реальною в зв'язку з використанням у медицині блокаторів альдозоредуктази, спрямованих на пригнічення сорбітолового шляху метаболізму глюкози.

Один із таких лікарських препаратів — ізодибут, синтезований та детально вивчений в Інституті органічної хімії НАН України й НДІ ендокринології та обміну речовин.

Механізм дії ізодибуту при цукровому діабеті пов'язаний з його здатністю блокувати альдозоредуктазу в судинній та нервовій тканинах, завдяки чому нормалізуються мікроциркуляторні та метаболічні процеси, прискорюється регенерація тканин, підвищуються місцеві та загальні фактори резистентності організму [2].

В літературі є лише поодинокі роботи, присвячені застосуванню ізодибуту для лікування діабетичних ангіопатій [2–6]. Залишається невивченою можливість застосування ізодибуту при лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет. Тому, виходячи з механізму дії ізодибуту, ми вирішили вивчити можливість застосування його для лікування цієї категорії хворих.

**Метою** нашого дослідження стало експериментальне обґрунтування можливості застосування ангіопротектора ізодибуту в комплексному лікуванні генералізованого па-

родонтиту у хворих на цукровий діабет шляхом вивчення його впливу на резистентність капілярів слизової оболонки ясен білих щурів при стрептозотоциновому діабеті.

## Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на 130 білих щурах масою 140–160 г, які перебували на звичайному харчовому раціоні віварію.

Експериментальний діабет у щурів спричинювали шляхом внутрішньочеревного введення стрептозотоцину дозою 70 мг/кг маси тварин. Рівень глікемії визначали за допомогою стрічок “Dextrostix” приладом «Айтон» (фірма “Ames”).

Ізодибут дозою 75 мг/кг вводили *per os* і накладали на ясна аплікати 5%-ї суспензії двічі на день на 10–15 хв.

Усі піддослідні тварини були розподілені на 4 групи. Перша група тварин була інтактною. У тварин другої групи спричинювали стрептозотоциновий діабет, який нічим не лікували. Третій групі тварин на фоні стрептозотоцинового діабету застосовували ізодибут парентерально, четвертій — місцево. В третій і четвертій групах тварин лікування проводилося протягом усього експерименту, починаючи з наступного дня після введення стрептозотоцину. Усі дослідження проведені в динаміці через 1, 3, 7, 14 та 21 добу після введення діабетогенного агента.



Про резистентність капілярів судили за зміною виходу із судинного русла ясен вітального барвника (синьки Еванса) при стрептозотоциновому діабеті та лікуванні його ізодибуттом.

Для цього тваринам усіх піддослідних груп за 30 хв до евтаназії внутрішньочеревно вводили 1%-й розчин синьки Еванса із розрахунку 100 мг/кг маси тіла. Після евтаназії відсікали ділянки ясен з прилеглими тканинами (не менше 500 мг), подрібнювали та заливали екстрагентом (диметилформамідом) із розрахунку 150 мг тканини на 1 мл розчинника.

Екстрагування проводили при температурі +24 °С протягом 3 діб, потім робили спектрофотометрію при довжині хвилі 640 нм.

Розрахунок рівня синьки Еванса проводили за допомогою калібрувального графіка, побудованого раніше.

### Результати дослідження та їх обговорення

Через 24 год від початку експерименту після введення стрептозотоцину в усіх тварин спостерігалась перманентна гіперглікемія, яка сягала (148,4±16,1) мг% (вихідний рівень — (105,2±6,8)), що підтверджує розвиток цукрового діабету у піддослідних тварин.

Результати досліджень подано в таблиці.

У ході експерименту встановлено (рис. 1, 2), що судинно-тканинна проникність у тварин інтактної групи протягом експерименту коливається дуже незначно.

Одноразове введення стрептозотоцину сприяє суттєвому підвищенню проникності вже через 24 год, про що свідчить рівень виходу барвника із судинного русла. Так, порівняно з інтактними тваринами концентрація барвника у слизовій ясен і підлеглих тканинах збільшувалась протягом 1-ї доби майже вдвічі.

При місцевій аплікації на ясна тваринам із стрептозотоциновим діабетом ізодибуту у вигляді 5%-ї водної суспензії в ділянці ясен також відмічається зменшення судинно-тканинної проникності порівняно з нелікованими, однак ступінь її вираженості значно нижчий, ніж у інтактних тварин (див. рис. 1). Так, вже до кінця 3-ї доби спостерігається вірогідне зменшення виходу барвника з судинного русла на 21,3 %,

Таблиця

**Вплив ізодибуту на резистентний стан капілярів слизової ясен щурів при стрептозотоциновому діабеті**

Умови експерименту	Статистичні показники	Рівень синьки Еванса, мг/г тканини				
		Час спостереження, діб				
		1	3	7	14	21
Контроль (інтактні)	n	10	10	8	5	5
	M±m	10,5±0,7	13,5±0,7	12,6±0,9	11,8±0,9	12,20±1,10
	P		<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
Контроль (стрептозотоциновий діабет)	n	7	7	7	5	6
	M±m	20,20±1,10	23,00±1,12	21,70±0,12	20,20±0,40	20,00±0,40
	% збіл.	+92,4	+70,4	+72,3	+71,2	+63,9
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Стрептозотоциновий діабет і місцеве лікування	n	7	7	7	6	6
	M±m	18,10±0,48	18,10±1,00	16,70±0,96	15,70±0,93	14,50±0,94
	%1 змін	+72,4	+34,1	+32,5	+33,0	+18,8
	P		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05
	%2 змін	-10,4	-21,3	-23,0	-22,3	-27,5
Стрептозотоциновий діабет. Лікування ізодибуттом перорально	n	7	7	6	5	5
	M±m	19,30±0,57	20,60±0,57	18,80±0,60	17,20±0,53	15,20±0,57
	P		>0,05	>0,05	<0,05	<0,001
	%1 змін	+83,8	+52,6	+49,2	+45,8	+24,6
	P <sub>1</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
	%2 змін	-4,5	-10,4	-13,4	-14,8	-24,0
	P <sub>2</sub>	>0,05	>0,05	<0,001	<0,01	<0,001
P <sub>3</sub>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

*Примітка.* n — кількість тварин; %1 зміни — % збільшення проникності капілярів порівняно з інтактними тваринами; %2 зміни — % зміни проникності капілярів порівняно з тваринами, що не лікувалися на фоні стрептозотоцинового діабету; P — ступінь вірогідних різниць порівняно з 1-ю добою спостереження; P<sub>1</sub> — ступінь вірогідних різниць порівняно з інтактними тваринами; P<sub>2</sub> — ступінь вірогідних різниць порівняно з тваринами, що не лікувалися при стрептозотоциновому діабеті; P<sub>3</sub> — ступінь вірогідних різниць порівняно з місцевим лікуванням ізодибуттом.



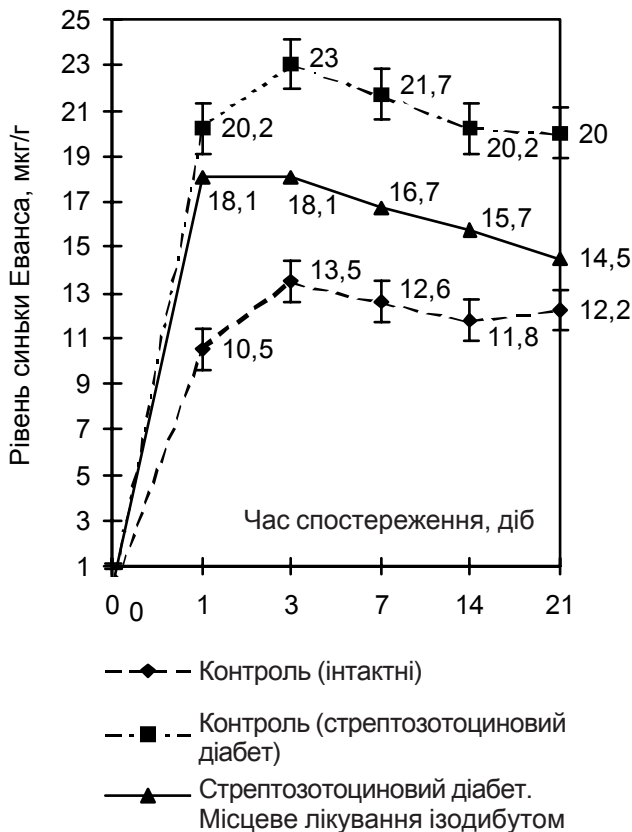


Рис. 1. Вплив ізодибуту на резистентний стан капілярів слизової оболонки порожнини рота при стрептозотоциновому діабеті (при місцевому лікуванні)

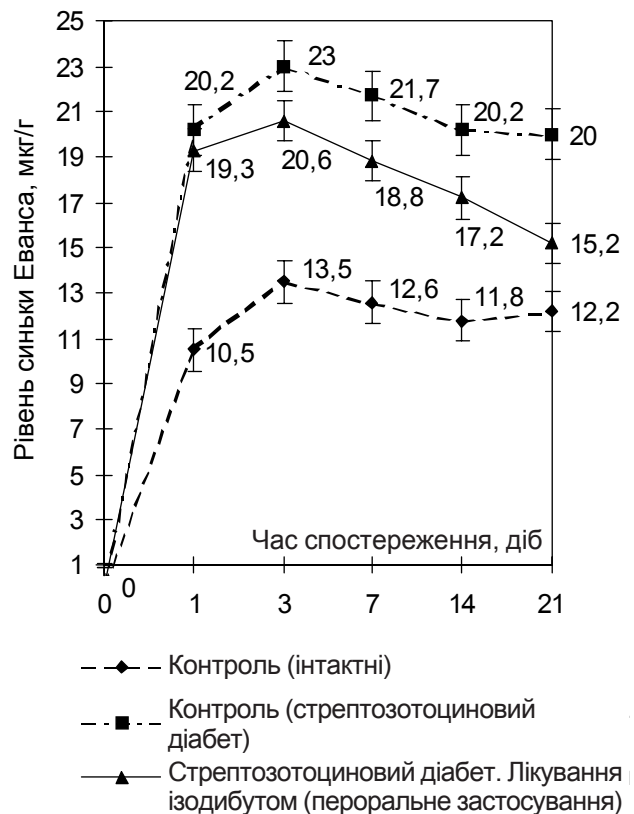


Рис. 2. Вплив ізодибуту на резистентний стан капілярів слизової оболонки порожнини рота щурів при стрептозотоциновому діабеті (пероральне застосування)

тимчасом як при пероральному застосуванні препарату — лише на 10,5 % (див. рис. 2). На 7-му–14-ту добу спостереження відмічається подальше ущільнення судинної стінки, тимчасом як у тварин з цукровим діабетом, які не лікувалися, відбувається послідовне збільшення порушення проникності.

Аналогічна картина відмічається й при лікуванні щурів із стрептозотоциновим діабетом ізодибутутом при застосуванні його всередину дозою 75 мг/кг. Однак, на відміну від тварин попередньої групи, у даному випадку показано, що для досягнення фармакологічного ефекту необхідне більш тривале введення лікарського препарату, оскільки статистично значуще відновлення порушеної під впливом стрептозоточину проникності спостерігається лише після 7 днів лікування ізодибутутом (див. рис. 2).

За ступенем вираженості капілярорезистентної дії до кінця експерименту ізодибут

був ефективним як при місцевому, так і при пероральному застосуванні.

### Висновки

1. Одержані результати свідчать про високу терапевтичну ефективність ізодибуту, причому при місцевому застосуванні у вигляді аплікацій ефект настає на 7 дб раніше, ніж при прийомі всередину.

2. Під дією ізодибуту в тканинах пародонта відбувається відновлення структурної цілісності капілярів ясен та зменшення їх проникності, що свідчить про захисну дію ізодибуту на судинне русло тканин пародонта.

3. Оптимальна концентрація для місцевого застосування — 5%-на водна суспензія ізодибуту.

4. Результатами експериментальних досліджень доведена доцільність використання ангіопротектора ізодибуту в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Особенности развития заболеваний тканей пародонта у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом* / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко, А. В. Городенко, С. М. Захарова // Вісник стоматології. — 1996. — С. 115-119.

2. *Ефимов Д. Обоснование эффективности блокатора альдозоредуктазы ізодибуту при експериментальном діабеті* // Ліки. — 2004. — № 6 (83). — С. 96-97.

3. *Мельник И. М. Изучение свойств, механизма действия и фармакокинетики ингибитора альдозоредуктазы при експериментальном діабеті*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — К., 1985. — 20 с.

4. *Мохорт О. М. Особливості комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2001. — 16 с.

5. *Emrich L. J., Shlossman M., Genco R. J. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus* // Journal of Periodontology. — 1991. — Feb. — P. 26-35.

6. *Thorstensson H. Periodontal disease in adult insulin-dependent diabetics* // Swedish Dental Journal — Supplement. — 1995. — P. 37-42.

