

**ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В КІСТКОВІЙ ТКАНИНІ
ПАРОДОНТА ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ВИРАЗКОЮ
ШЛУНКА ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія"

Загальновідомо, що хронічний генералізований пародонтит є донині не розв'язаною медико-соціальною проблемою. Відомо багато теорій щодо причин та механізмів виникнення захворювання, але це тільки підтверджує відсутність остаточної констатації взаємозв'язку всіх етіологічних факторів із ланками патогенезу хронічного генералізованого пародонтиту. Також відомо, що захворювання внутрішніх органів обтяжує перебіг генералізованого пародонтиту та інколи ініціює його розвиток [10]. Тоді є можливість розглядати пародонтит як прояв захворювання внутрішніх органів, тобто синдром, і компенсація основного захворювання призведе до нормалізації порушень в органах, охоплених синдромом, якщо дистрофічні зміни були оборотними та є можливість регенерації в місцях альтеративних змін.

Основний клінічний прояв генералізованого пародонтиту – це рухомість зубів через появу зубоясенної кишені та деструкцію зубоясенного десмосомального з'єднання. Цей етап можна розглядати центральним у подальшому розвитку оклюзійних та метаболічних компонентів порушень функціонування зубощелепного апарату.

Відомо також, що у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки частота уражень тканин пародонта коливається від 84,6 до 97,3 %, при цьому в пацієнтів із ускладненими формами виразкової хвороби вони зустрічаються частіше і характеризуються тяжчим перебігом [8], [15].

Цукровий діабет (ЦД) - актуальна медико-соціальна проблема, що обумовлено значною поширеністю, тенденцією до зростання рівня захворюваності та хронічного перебігу, що визначає кумулятивний характер захворювання [3]. За даними Міжнародної діабетичної асоціації (2003), у світі на ЦД страждають 171 млн. осіб, не враховуючи пацієнтів до 20 років. В Україні зареєстровано понад 1 млн. хворих на ЦД, при цьому справжня захворюваність у 2-3 рази вища. Згідно з дослідженнями фахівців – ендокринологів приріст захворюваності на діабет щороку складає 4-5% [7]. При ЦД відбувається хронічний мультигормональний розлад усіх видів метаболізму, який характеризується наростаючою гіперглікемією, глюкозурією, розвитком ускладнень, в основі яких лежать ушкодження судин, а також нейропатії [9].

Поширеність захворювань пародонта у хворих на ЦД становить 80,5 – 89,1% і знаходиться в прямій залежності від тривалості захворювання, а також від віку хворих [4].

Поєднання цукрового діабету та виразкової хвороби шлунка спостерігається в 1-6 % випадків [18].

Метою нашого дослідження було вивчення патологічних змін у кістковій тканині пародонта щурів за умов поєданого перебігу експериментальної виразки шлунка і цукрового діабету та пошук можливих шляхів корекції.

Об'єктом дослідження були нижні щелепи самців-щурів лінії «Wistar» масою 170 - 220 г. Дослідження проводили з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом шляхом кровопускання.

Пептичну виразку шлунка в поєднанні з цукровим діабетом моделювали таким чином: пероральне введення 10% розчину консервованої бичачої жовчі (1 мл/кг) на фоні дозованого голодування

(зменшення стандартного добового раціону на одну третину), відтворення хронічного іммобілізаційного стресу за К. Kurijama et al. (1984) з наростаючою експозицією (1 день – 15 хв., 2 день – 30 хв., 3 день – 45 хв., з 4 по 12 день – 60 хв.) та внутрішньочеревне введення алоксану дозою 100 мг/кг одноразово на шосту добу (патент на корисну модель № 37739, 2008 р.).

Групи тварин, в яких проводили експериментальну корекцію, отримували 4% розчин глютаргіну внутрішньочеревно дозою 1,5 мл одноразово впродовж 5 діб та комбінацію 4% розчину глютаргіну з внутрішнім уведенням через зонд фосамаксу дозою 0,03 мг/добу у вигляді водного розчину.

Резорбцію альвеолярного відростка оцінювали методом обчислення коефіцієнта оголення коренів молярів [12]. У кістковій тканині пародонта щурів визначали вміст оксипроліну [16], гексуронової кислоти [1] та фукози [19].

Ми встановили достовірне зростання в 3,5 разу ступеня резорбції кісткової тканини пародонта в щурів із поєднаним перебігом експериментальної виразки шлунка та цукрового діабету в порівнянні з контрольними тваринами, про що свідчить коефіцієнт оголення коренів молярів (табл.1).

Загальновідомо, що 95% органічного матриксу кісткової тканини складає колаген, структурна організація якого суттєво впливає на процеси мінералізації, тому дослідження вмісту вільного оксипроліну, який відображає ступінь колагенолізу, має велике значення. Ми встановили вірогідне підвищення в 5 разів умісту вільного оксипроліну в кістковій тканині пародонта щурів, яким моделювали експериментальну виразку шлунка та цукровий діабет, в порівнянні з контролем, що свідчить про підвищення катаболізму колагенових білків (табл.2).

Потеоглікани та глікопротеїди органічної фази кісткової тканини відіграють важливу роль у процесах мінералізації. В умовах моделювання експериментальної виразки шлунка та абсолютної інсулінової недостатності ми встановили вірогідне зростання вмісту мономерів – у 1,5 разу гексуронових кислот та в 1,2 разу фукози в нижньощелепних кістках в порівнянні з контрольними тваринами (табл.2).

Зіставлення змін органічної речовини кісткової тканини і ступеня резорбції переконує в тому, що ініціюючим механізмом порушення метаболізму кісткової тканини альвеолярного відростка та оголення коренів молярів є підсилення катаболізму протеогліканів і глікопротеїнів.

Отже, вагомими факторами ризику демінералізації щелепних кісток є експериментальна виразка шлунка та цукровий діабет, які призводять до деполімеризації компонентів органічного матриксу, наслідком якої є підвищення резорбції кісткової тканини й оголення коренів молярів.

Глутаргін - це сіль аргініну та глутамату. Препарат має антитоксичні властивості, які реалізуються за рахунок стимуляції L-аргініном у перипортальних гепатоцитах карбомоїлфосфатсинтази, а в перивенозних гепатоцитах, астроцитах, міоцитах – глутамінсинтази [2]. L-аргінін стимулює активність Na^+, K^+ -АТФ-ази – ферменту, який забезпечує високі внутрішньоклітинні концентрації іонів калію і тим самим створює необхідні умови для синтезу білка [20]. Є дані щодо позитивного впливу на енергетичний обмін через первинне накопичення клітинної енергії у вигляді креатинфосфату, корекцію кислотно - лужного стану за рахунок нормалізації лужного запасу крові, антиоксидантної дії та антиішемічного ефекту завдяки оптимізації транспорту кисню і його засвоєння тканинами [2]. Установлено, що L-аргінін є стимулятором NO-синтази, донатором оксиду азоту (II), що покращує мікроциркуляцію, сприяє усуненню венозного стазу, зменшує гіпоксію, підвищує резистентність клітин [5, 6, 17].

Фосамакс належить до групи препаратів бісфосфонатів, які є синтетичними аналогами пірофосфатів. Діюча речовина фосамаксу - алендронат натрію. Провідна терапевтична дія бісфосфонатів – гальмування остеокластичної резорбції [14]. Використання фосамаксу в комплексному лікуванні захворювань пародонта зменшує остеокластичну резорбцію, підвищує мінеральну щільність кісткової тканини на 8-12% [11, 13].

Застосування з лікувальною метою глютаргіну та фосамаксу впродовж 5 днів після відтворення експериментальної виразки шлунка і цукрового діабету сприяло достовірному зниженню в 1,4 разу ступеня резорбції кісткової тканини пародонта порівняно з тваринами, яким моделювали виразку шлунка та цукровий діабет без корекції (табл.1).

Отже, експериментальна корекція глютаргіном та фосамаксом сприяє зменшенню демінералізації нижньощелепних кісток у тварин з експериментальною виразкою шлунка та цукровим діабетом, про що свідчить достовірне зменшення коефіцієнта оголення молярів.

Важливим механізмом захисного впливу глютаргіну та фосамаксу на кісткову тканину пародонта є гальмування розпаду біополімерів органічного матриксу. Про це свідчить достовірне зниження вмісту вільного оксипроліну в 3,7 разу, гексуронових кислот – у 2,8 разу та фукози – в 5,4 разу в кістковій тканині пародонта порівняно з тваринами без корекції (табл.2).

Отже, глютаргін та фосамакс відтворюють протективний ефект на кісткову тканину пародонта щурів з експериментальною виразкою шлунка та цукровим діабетом, зменшуючи катаболізм органічного матриксу і резорбцію щелеп.

Таблиця 1

Ступінь резорбції альвеолярного відростка в щурів з експериментальною виразкою шлунка та цукровим діабетом ($M \pm m$)

Групи тварин	Ступінь резорбції альвеолярного відростка, %
1. Контрольна група (n=6)	15,61±0,10
2. Експериментальна виразка шлунка на тлі цукрового діабету (n=15)	55,03±1,68*
3. Експериментальна виразка шлунка на тлі цукрового діабету + глутаргін (n= 6)	46,16±2,83**
4. Експериментальна виразка шлунка на тлі цукрового діабету + глутаргін і фосамакс (n= 6)	38,83±1,31***

Примітка: n – кількість тварин;

* - $P_{1-2} < 0,001$, ** - $P_{2-3} < 0,02$, *** - $P_{2-4} < 0,001$.

Таблиця 2

Вміст вільного оксипроліну, гексуронових кислот та фукози в кістковій тканині пародонта за поєднаним перебігом ульцерогенезу та цукрового діабету ($M \pm m$)

Групи тварин	Уміст вільного оксипроліну, мкмоль/г	Уміст гексуранових кислот, мкмоль/г	Уміст фукози, мкмоль/г
1. Контрольна група (n=7)	3,01±0,58	1,31±0,15	1,33±0,09
2. Експериментальна виразка шлунка на тлі цукрового діабету (n=8)	15,12±0,27*	1,95±0,15*	1,73±0,19*
3. Експериментальна виразка шлунка на тлі цукрового діабету + глутаргін (n= 6)	5,19±0,72**	1,10±0,35**	0,78±0,59
4. Експериментальна виразка шлунка на тлі цукрового діабету + глутаргін і фосамакс (n= 6)	4,12±0,62***	0,70±0,20***	0,32±0,22***

* - $P_{1-2} < 0,001$ * - $P_{1-2} < 0,02$ * - $P_{1-2} < 0,05$;
** - $P_{2-3} < 0,001$ ** - $P_{2-3} < 0,05$ ***- $P_{2-4} < 0,001$;
*** - $P_{2-4} < 0,001$ *** - $P_{2-4} < 0,001$.

Примітка:

n – кількість тварин.

Література

- Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии / О.Г. Архипова.- М.:Медицина, 1988.- 208 с.

2. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2. – С. 85-88.
3. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000.-315 с.
4. Бумбар О.І. Особливості клінічного перебігу та комплексне лікування захворювань пародонту в осіб з порушеною толерантністю до глюкози : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О.І. Бумбар. - Львів, 1999. – 19 с.
5. Влияние оксида азота на антитоксические свойства аргинина глутамата при гипераммониемии / Ю.В. Меркулова, Л.А. Чайка, О.Н. Гомон [и др.] // Человек и лекарство : VII Рос. национ. конгр.: тезисы докл. – М., 2000. – С. 522-523.
6. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.И. Дегтярева, И.Н. Скрыпник, А.В. Невойт [и др.] // Новые медицинские технологии. – 2002. – № 6. – С. 18-24.
7. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом / А.С. Ефимов, Н.А. Скробонская, С.Н. Ткач [и др.]. – К.: Здоров'я. – 319 с.
8. Костиленко Ю.П. Характер альтернативных изменений тканевых структур краевой зоны язвы пилорического отдела желудка / Ю.П. Костиленко, О.А. Шерстюк // Вестник морфологии. – 2001. - №1. – С.34-37.
9. Зайчик А.Ш. Основы общей патологии. Ч. 2. Основы патохимии : [учеб. пособ. для студентов мед. вузов] / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 688 с., илл.
10. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т.П. Иванюшко, Л.В. Ганковская, Л.В. Ковальчук [и др.] // Стоматология. – 2000. - №4. – С.13-16.

- 11.Мазур І.П. Клініко-патологічні особливості перебігу захворювань пародонта при порушенні системного кісткового метаболізму та їх корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.22 – стоматологія / І.П. Мазур. – Одеса, 2006. – 32 с.
- 12.Николаева А.В. Экспериментальная дистрофия тканей пародонта / А.В. Николаева, Е.С. Розовская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1965. – Т. 60, № 7. – С. 46-49.
- 13.Особливості застосування остеотропних засобів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту / М.Ю. Принда, Л.В. Голод, О.В. Голод [та ін.] // Медицина транспорту України. – 2008. - №4. – С.43-47.
- 14.Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур. – К., 2005. – 445 с.
- 15.Робакидзе Н.С. Состояние рта у Helicobacter pylori - инфицированных больных при различных вариантах течения язвенной болезни : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / Н.С. Робакидзе. – Ст.-Петербург: Спб. МАПО, 2000. – 20 с.
- 16.Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / С.С. Тетянец // Лабораторное дело.-1985.-№1.- С.61-62.
- 17.Фролов В.М. Новый отечественный гепатопротектор глутаргин: клиническая эффективность и перспективность лечебного применения / В.М. Фролов // Новости медицины и фармации. – 2003. – №8. – С. 5-6.
- 18.Щербак О.В. Діабетичні ураження травного тракту / О.В. Щербак // Український медичний часопис. – 2002. – Т.29, №3. – С.26-30.

19. Dishe Z. Specific color reaction of methylpentoses and aspectrofotometric micromethod for their determination / Z. Dishe, H. Shettles // J. Biol. Chem. – 1948. – Vol. 175, № 7. – P.595.
20. Lubec G. 2nd International congress on amino acids and analogues /G. Lubec // Biochem. Med. and Metab. Biol. – 1991. – Vol. 45, №2. – P. 270.

Стаття надійшла

5.03.2009 р.

Резюме

На основании моделирования сочетанной экспериментальной язвы желудка и сахарного диабета доказано развитие патологических изменений в костных тканях пародонта крыс: повышенного коллагенолиза, деструкции гликопротеинов и протеогликанов. Доказано протективное влияние на костную ткань пародонта крыс комбинации глутаргина с фосамаксом.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, модель сочетанного течения экспериментальной язвы желудка и сахарного диабета, глутаргин, фосамакс.

Summary

The development of pathological changes of rats' parodontium hard tissues, namely heightened collagenolysis, glycoprotein and proteoglycan destruction is proved on the basis of modelling combined experimental stomach ulcer and diabetes mellitus. Protective effect of glutargyn and fosamax on rats' parodontium hard tissues is shown.

Key words: generalized periodontitis, model of combined experimental stomach ulcer and diabetes mellitus, glutargyn, fosamax.

