

А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер

ОСОБЛИВОСТІ ЗАГОЄННЯ РАНИ ШКІРИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України»,
Одеса, Україна

УДК 616.31

А. Ю. Адубецька, С. А. Шнайдер

ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНОЙ РАНЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины», Одесса,
Украина

В работе исследовано влияние экспериментального сахарного диабета, генетически детерминированных особенностей ацетилирования и экспериментального угнетения активности ферментов антиоксидантной системы на течение кожной раны у крыс. Тип ацетилирования и искусственное подавление функциональной активности ферментов антиоксидантной системы, при отсутствии сахарного диабета, существенно не влияют на скорость заживления раны кожи. Воспроизведение у крыс стрептозотоцинового сахарного диабета замедляет заживление раны кожи в среднем на 1,3–1,6 сут. В условиях экспериментального сахарного диабета медленный тип ацетилирования является фактором предрасположенности к нарушениям регенерации кожи после нанесения экспериментальной травмы, о чем свидетельствует увеличение в среднем на 1,3 сут. срока заживления раны по сравнению с животными с медленным типом ацетилирования без сахарного диабета. Подавление активности ферментов антиоксидантной системы аминотриазолом максимально замедляет заживление раны кожи у животных с сахарным диабетом и медленным типом ацетилирования.

Ключевые слова: кожная рана, экспериментальный сахарный диабет.

UDC 616.31

A. Yu. Adubetska, S. A. Schneider

FEATURES OF SKIN WOUND HEALING IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine

The course of all phases of the wound process is slowed down in case of experimental diabetes: inflammatory reaction is prolonged, the time of granulation tissue formation and scar formation are increased. Acquired and genetically determined features of antioxidant system function also influence the course of surgical diseases. Evaluation of the combined effect of diabetes mellitus and antioxidant system disorders requires research in experimental conditions.

The **purpose** of the study is to find out the features of skin wound in rats with experimental diabetes mellitus and acquired and hereditary features of the antioxidant system functions.

Materials and methods. The studies were conducted on 97 rats with fast and slow acetylation type. Experimental rats were simulated skin wounds in control group. Experimental rats were simulated skin wounds and streptozotocin diabetes mellitus in experimental group I. Experimental rats were simulated skin wounds and inhibition of the enzyme antioxidant system induced by aminotriazole in experimental group II. The duration of skin wound healing was determined.

The type of acetylation and experimental depression of functional activity of antioxidant system enzymes do not significantly affect the rate of healing of skin lesions in rats without diabetes. It was set the slowing of skin lesions healing an average on 1.3–1.6 days in rats with experimental streptozotocin-induced diabetes. The slow acetylation type is a predisposition factor to skin regeneration disturbances after experimental trauma in rats with experimental diabetes what is shown by increasing time of wound healing in average on 1.3 days in comparing with animals with a slow acetylation type without diabetes. Experimental inhibition of antioxidant system enzymes activity by aminotriazole suppresses the healing of skin lesions in animals with diabetes mellitus and slow acetylation type.

Key words: skin wound, experimental diabetes mellitus.

Вступ

Діагностика та лікування одонтогенних флегмон та інших гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки є

однією з основних проблем хірургічної стоматології [1–4]. За останні роки кількість хворих з даною патологією неухильно збільшується і становить понад 50 % пацієнтів щелепно-

лицевого стаціонару; залишається високою летальність — до 7 % випадків [5; 6]. Зазнає змін перебіг захворювання, зростає питома вага пацієнтів із млявим перебігом, стертою клінічною картиною, що зумовлює складнощі в діагностиці



ускладнень цих захворювань [2]. Разом із тим збільшується і кількість випадків атипового, агресивного перебігу захворювання, який супроводжується тяжкими ускладненнями з подальшим розвитком поліорганної недостатності [7; 8].

За умов цукрового діабету уповільнюється перебіг усіх фаз ранового процесу: відбувається пролонгація запальних реакцій, збільшуються терміни утворення грануляційної тканини і формування рубця [9]. Порушення обміну, сповільнюючи регенерацію і репарацію тканин, сприяють розповсюдженню і генералізації запального процесу. З другого боку, навіть незначний гнійний осередок здатний викликати порушення всіх обмінних процесів, призвести до інсулінової недостатності, прогресування цукрового діабету та його декомпенсації [10].

Враховуючи зазначене, важливим для оцінки перебігу захворювання, адекватного його лікування є визначення набутих і генетично детермінованих особливостей функціонування систем, що забезпечують неспецифічну резистентність організму, зокрема системи детоксикації, та розробка нових методів лікування, спрямованих на корекцію системних метаболічних зрушень і місцевих змін у тканинах ранової стінки.

Мета дослідження — з'ясувати особливості перебігу рани шкіри у щурів з експериментальним цукровим діабетом і набутими та спадковими особливостями функціонування антиоксидантної системи.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведені на 152 щурах лінії Вістар віком 3 міс., середній показник маси тіла яких становив (180 ± 10) г. Тварин розводили й утримували в стандартних умовах експериментально-біологічної клініки

Одеського національного медичного університету згідно з науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин і роботи з ними [11]. Експеримент виконувався з дотриманням норм Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», «Етичним кодексом ученого України».

При проведенні експериментальних досліджень були відтворені такі моделі:

- 1) стрептозотоциновий цукровий діабет [12];
- 2) рана шкіри [13];
- 3) пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи (затруєння амінотріазолом) [14].

Групи тварин:

1. Група порівняння (інтактні тварини, без експериментального цукрового діабету):

— 1.1 — щури з різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри. Метою дослідження в групі було з'ясування особливостей перебігу експериментальної рани шкіри у щурів з генетично детермінованими особливостями ацетилювання (швидке, повільне);

— 1.2 — щури з різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри на фоні пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи амінотріазолом. Метою дослідження в групі було з'ясування поєднаного впливу генетично детермінованих особливостей ацетилювання (швидке, повільне) та компрометації антиоксидантної системи на перебіг експериментальної рани шкіри.

2. Дослідна група (тварини з моделлю стрептозотоцинового цукрового діабету):

— 2.1 — щури з експериментальним цукровим діабетом і різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри. Мета дослі-

дження в групі: з'ясувати наявність або відсутність потенціювання негативного впливу цукрового діабету та генетично детермінованих особливостей ацетилювання на перебіг рани шкіри;

— 2.2 — щури з експериментальним цукровим діабетом і різною активністю N-ацетилтрансферази, у яких моделювали рану шкіри на фоні пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи амінотріазолом. Мета дослідження в групі: оцінити вплив на перебіг рани шкіри наявності у щурів цукрового діабету та набутих і генетично детермінованих змін функціонального стану антиоксидантної системи.

Стрептозотоциновий цукровий діабет відтворювали одnorазовим внутрішньоочеревинним введенням розчину стрептозотоцину (Sigma) в 0,4 мл цитратного буферу дозою 50 мг/кг маси тіла після 18-годинного голодування [12]. Після введення стрептозотоцину за діурезом визначали чутливість щурів до препарату, до подальших експериментальних досліджень залучали тварин із високою чутливістю.

При моделюванні рани шкіри на спині у дослідних тварин видаляли ділянку шкіри розміром 1 см², обробляли антисептиком, шви не накладали [13].

Пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи викликали пероральним введенням 0,2 % розчину амінотріазолу (3-аміно-1,2,4-тріазол (C₂H₄N₄)), з розрахунку 50 мл на 1 кг маси тіла тварини на добу [14], протягом 14 діб.

Фенотипування дослідних тварин проводили шляхом визначення активності N-ацетилтрансферази із застосуванням тест-препарату «Сульфадимезин». У разі виявлення в сечі менше ніж 55,2 % ацетильованого сульфадимезину щурів зараховували до «повільних ацетиляторів» [15; 16].



У дослідних тварин оцінювали терміни загоєння рани. Отримані результати піддавали статистичній обробці. Достовірність змін середньої тривалості загоєння рани оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу, у разі якщо нульова гіпотеза відкидалася, застосовували критерій Ньюмена — Кейлса. Для оцінки достовірності відмінностей між контрольними та дослідними групами за термінами загоєння рани застосовували непараметричний метод: точний критерій Фішера.

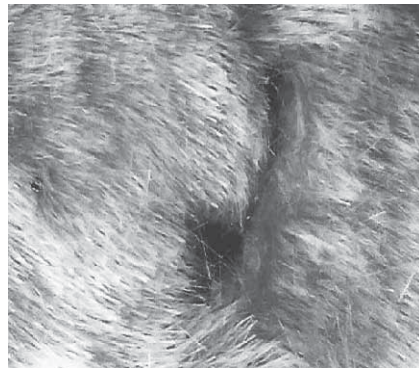


Рис. 1. Загоєння експериментальної рани шкіри у щура групи порівняння (швидкий тип ацетилювання, без затруєння амінотріазолом, стрептозотоциновий цукровий діабет не відтворювали), 10-та доба експерименту

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених досліджень з'ясовано, що генетично детермінований тип ацетилювання істотно не впливає на загоєння рани шкіри у щурів (група порівняння). У всіх тварин загоєння експериментальної рани завершувалося протягом 10 діб (рис. 1). Спостерігали лише тенденцію до уповільнення загоєння рани

у тварин з повільним типом ацетилювання та затруєнням амінотріазолом (табл. 1, 2).

У щурів з відтвореним стрептозотоциновим цукровим діабетом спостерігали уповільнення загоєння рани, що узгоджується з існуючими даними про особливості перебігу хірургічних захворювань у хворих на цукровий діабет [9]. Так, у

щурів з повільним типом ацетилювання в умовах цукрового діабету тривалість загоєння рани перевищувала показники щурів групи порівняння на 16,5 %, зі швидким типом ацетилювання — на 20,5 %. Загоєння рани в останньої тварини з дослідної групи спостерігали на 11-ту добу після нанесення експериментальної рани.

Затруєння щурів з цукровим діабетом амінотріазолом збільшувало терміни загоєння рани у щурів з повільним типом ацетилювання в середньому на 4,5 доби, зі швидким типом — на 3,7 доби. Найбільш тривалі терміни загоєння експериментальної рани, а саме на 14-ту добу, спостерігали у щурів із цукровим діабетом, повільним типом ацетилювання та затруєнням амінотріазолом (рис. 2, 3).

Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що тип ацетилювання істотно не впливає на швидкість загоєння експериментальної рани шкіри у тварин як з моделлю цукро-

Таблиця 1

Розподіл тварин за терміном загоєння експериментальної рани шкіри

Швидкість ацетилювання	Затруєння амінотріазолом	Доба спостереження після нанесення рани шкіри							
		7	8	9	10	11	12	13	14
Цукровий діабет не моделювали									
Висока	Не проводили	2	8	—	—	—	—	—	—
	Проводили	0	9	1	—	—	—	—	—
Повільна	Не проводили	1	9	—	—	—	—	—	—
	Проводили	0	6	3	1	—	—	—	—
Цукровий діабет моделювали									
Висока	Не проводили	0	2 ^{*1} p=0,0004	3 ^{*1} p=0,016	4	1	—	—	—
	Проводили	0	0 ^{*1} p=0,0001	0 ^{*1} p=0,00001	1 ^{*1} p=0,0001 ^{*3} p=0,0006	3 ^{*1} p=0,005 ^{*3} p=0,005	4	2	—
Повільна	Не проводили	0	3 ^{*1} p=0,002	2 ^{*1} p=0,016	5	—	—	—	—
	Проводили	0	0 ^{*1} p=0,005	0 ^{*1} p=0,0001	0 ^{*1,3} p=0,00001	1 ^{*1,3} p=0,0001	1 ^{*1,3} p=0,0004 ^{*2} p=0,012	5	3

Примітка. У табл. 1 і 2: ^{*1} — p<0,05 порівняно з тваринами відповідної підгрупи без цукрового діабету; ^{*2} — p<0,05 порівняно з тваринами з високою швидкістю ацетилювання; ^{*3} — p<0,05 порівняно з тваринами, яким не проводили затруєння амінотріазолом.



Середня тривалість загоєння експериментальної рани шкіри, $M \pm m$, $n=10$

Швидкість ацетилювання	Затруєння амініотріазолом	Тривалість загоєння рани шкіри, доба
Цукровий діабет не моделювали		
Висока	Не проводили	7,80±0,13
	Проводили	8,1±0,1
Повільна	Не проводили	7,9±0,1
	Проводили	8,50±0,22
Цукровий діабет моделювали		
Висока	Не проводили	9,40±0,31* ¹
	Проводили	11,7±0,3* ^{1, 3}
Повільна	Не проводили	9,20±0,29* ¹
	Проводили	13,0±0,3* ^{1, 2, 3}

вого діабету, так і без неї. Імовірно, генетично детермінована низька активність N-ацетилтрансферази компенсується іншими ланками антиоксидантної системи. У разі поєднаної дії кількох чинників відбуваються сумація метаболічних зрушень, викликаних цукровим діабетом, пригнічення активності каталази, спричинене дією амініотріазолу, та зміни другої стадії детоксикації, пов'язані з низькою активністю N-ацетилтрансферази. Імовірно, сумація зазначених ефектів спричиняє виснаження систем неспецифічної резистентності ор-

ганізму, що позначається на процесах регенерації в рані та призводить до збільшення тривалості її загоєння.

Висновки

Тип ацетилювання та штучне пригнічення функціональної активності ферментів антиоксидантної системи, за відсутності цукрового діабету, істотно не впливають на швидкість загоєння рани шкіри. Відтворення у щурів стрептозоточинового цукрового діабету уповільнює загоєння рани шкіри у середньому на 1,3–1,6 доби. За умов експериментального



Рис. 2. Загоєння експериментальної рани шкіри у щура дослідної групи (стрептозоточинового цукрового діабету, швидкий тип ацетилювання, затруєння амініотріазолом), 10-та доба експерименту

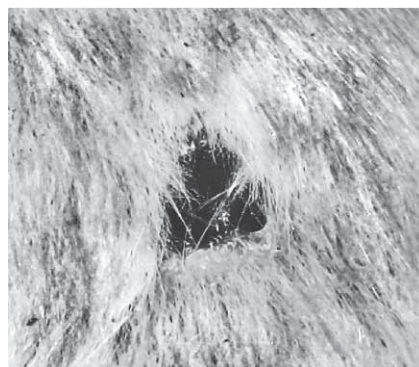


Рис. 3. Загоєння експериментальної рани шкіри у щура дослідної групи (стрептозоточинового цукрового діабету, повільний тип ацетилювання, затруєння амініотріазолом), 10-та доба експерименту

цукрового діабету повільний тип ацетилювання є фактором схильності до порушень регенерації шкіри після нанесення експериментальної травми, про що свідчить у середньому на 1,3 доби довший термін загоєння рани, ніж у тварин з повільним типом ацетилювання без цукрового діабету. Штучне пригнічення активності ферментів антиоксидантної системи шляхом затруєння амініотріазолом максимально уповільнює загоєння рани шкіри у тварин з цукровим діабетом і повільним типом ацетилювання.

Ключові слова: шкірна рана, експериментальний цукровий діабет.

ЛІТЕРАТУРА

- Нагірний Я. П. Частота, структура й основні показники лікування хворих із гострими гнійними запальними захворюваннями щелепно-лицевої ділянки за матеріалами стоматологічного відділення Тернопільської університетської лікарні за 2009–2012 роки. *Український стоматологічний альманах*. 2014. № 2. URL: http://usalmanah.org.ua/arhive/9_0_2_14.pdf
- Доржиев Т. Э., Хитреев В. Е., Саганов В. П., Раднаева Л. Д. Оптимизация диагностики и лечения флегмон челюстно-лицевой области (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2015. № 2. С. 111–114.
- Moghimi M., Baart J. A., Karagozoglu K. H., Forouzanfar T. Spread of odontogenic infections: a retrospective analysis and review of the literature. *Quintessence Int.* 2013. Vol. 44, N 4. P. 351–361.
- Bali R. K., Sharma P., Gaba S. et al. A review of complications of odontogenic infections. *Natl J Maxillofac Surg*. 2015. Vol. 6, N 2. P. 136–143.
- Шарыпов М. В. Использование бальной системы оценки тяжести гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области при различных видах дренирования. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 2. С. 228–234.
- Шишманян Д. Б. Характеристика экстренного приема челюстно-лицевого отделения. *БМИК*. 2015. № 10. С. 1166.
- Байриков И. М., Монаков В. А., Савельев А. Л., Монаков Д. В. Клинический анализ заболеваемости одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области по данным отделения челюстно-лицевой хирургии клиники Самарского государственного медицинского университета. *Между-*



народный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 11. С. 100–104.

8. Шалабаева К. З., Шалабаев О. Д., Амхадова М. А., Толмачев В. Е. Динамика летальности больных с тяжелым течением одонтогенных флегмон. *Российский стоматологический журнал*. 2012. № 6. С. 35.

9. Бєсєдін О. М., Карпенко Л. І. Цитологічна характеристика ранового процесу у хворих на цукровий діабет на фоні VAC-терапії. *Медицинські перспективи*. 2016. Т. 21, № 2. С. 62–68.

10. Гостищев В. К. Инфекции в хирургии. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 763 с.

11. Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіценна, 2002. 156 с.

12. Пальчикова Н. А., Кузнецова Н. В., Кузьмина О. И., Селятицкая В. Г. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета. *Бюллетень СО РАМН*. 2013. Т. 33, № 6. С. 18–24.

13. Зурочка В. А., Зурочка А. В., Костоломова Е. Г. и др. Сравнительные эффекты клеток фенотипа CD34⁺CD45^{dim} и синтетических пептидов активного центра GM-CSF на процессы репарации кожной раны в эксперименте. *Цитокины и воспаление*. 2012. № 4. URL: <http://www.cytokines.ru/2012/4/Art3.php>

14. Мальцев Э. В., Павлюченко К. П. Биологические особенности и заболевания хрусталика. Одесса : Астропринт, 2002. 448 с.

15. Ремиш В. В. Повреждение основных компонентов стромальных биоструктур организма и его фармакологическая коррекция : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01. Кишинев, 2005. 225 с.

16. Буловская Л. Н., Борисенко Г. Н., Дробаченко О. А. Определение фенотипа N-ацетилтрансферазной активности. *Лабораторное дело*. 1990. № 10. С. 28–30.

REFERENCES

1. Nagirniy Ya.P. Chastota, struktura y osnovni pokazniki likuvannya hvorih iz gostrimi gninyimi zapalnymi zahvoryuvannyami schelepno-litsevoy dilyanki za materialami stomatologichnogo viddilennya Ternopilskoyi universitetskoyi likarni za 2009-2012 roki. *Ukrayinskiy stomatologichniy almanah* 2014; 2. Available at: http://usalmanah.org.ua/archive/9_0_2_14.pdf

2. Dorzhiev T.E., Hitreev V.E., Saganov V.P., Radnaeva L.D. *Optimizatsiya diagnostiki i lecheniya flegmon chelyustno-litsevoy oblasti (obzor literatury)*. Byulleten VSNTs SO RAMN 2015; 2: 111-114.

3. Moghimi M., Baart J.A., Karagozoglou K.H., Forouzanfar T. Spread of odontogenic infections: a retrospective analysis and review of the literature. *Quintessence Int* 2013; 44 (4): 351-361.

4. Bali R.K., Sharma P., Gaba S., Kaur A., Ghanghas P. A review of complications of odontogenic infections. *Natl J Maxillofac Surg* 2015; 6 (2): 136-143.

5. Sharyipov M.V. Ispolzovanie balnoy sistemyi otsenki tyazhesti gnoynovospalitelnykh protsessov chelyustno-litsevoy oblasti pri razlichnykh vidah drenirovaniya. *Visnik problem biologiyi i meditsini* 2014; 2: 228-234.

6. Shishmanyanyan D.B. Harakteristika ekstrennogo priema chelyustno-litsevogo otdeleniya. *BMIK* 2015; 10: 1166.

7. Bayrikov I.M., Monakov V.A., Savelev A.L., Monakov D.V. Klinicheskiy analiz zaboлеваemosti odontogennymi flegmonami chelyustno-litsevoy oblasti po dannym otdeleniya chelyustno-litsevoy hirurgii klinik Samarskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy* 2014; 11: 100-104.

8. Shalabaeva K.Z., Shalabaev O.D., Amhadova M.A., Tolmachev V.E. Dinamika letalnosti bolnykh s tyazhelyim techeniem odontogennykh flegmon. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* 2012; 6: 35.

9. Besedin O.M., Karpenko L.I. Tsitologichna harakteristika ranovogo protsesu u khvorih na tsukrovyy diabet na foni VAC-terapiyi. *Medichni perspektivi* 2016; 21 (2): 62-68.

10. Gostischev V.K. *Infektsii v khirurgii* [Infections in surgery]. Moscow, GEOTAR-Media, 2007. 763 p.

11. Kozhem'yakIn Yu.M., Hromov O.S., Filonenko M.A., Sayfedinova G.A. *Naukovo-praktichni rekomendatsiyi z utrimannya laboratornih tvarin, ta roboti z nimi* [Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]. Kiyiv, Avitsenna, 2002. 156 p.

12. Palchikova N.A., Kuznetsova N.V., Kuzminova O.I., Selyatitskaya V.G. Gormonalno-biohimicheskie osobennosti alloksanovoy i streptozototsinovoy modeley eksperimentalnogo diabeta. *Byulleten SO RAMN* 2013; 33 (6): 18-24.

13. Zurochka V.A., Zurochka A.V., Kostolomova E.G., Suhovey Yu.G., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S. Sravnitelnyie efektyi kletok fenotipa CD34 CD45dim i sinteticheskikh peptidov aktivnogo tsentra GM-CSF na protsessyi reparatsii kozhnoy rany v eksperimente. *Tsitokiny i vospalenie* 2012; 4. — <http://www.cytokines.ru/2012/4/Art3.php>

14. Maltsev E.V., Pavlyuchenko K.P. *Biologicheskie osobennosti i zabolevaniya hrustalika* [Biological features and diseases of the lens]. Odessa, Astroprint, 2002. 448 p.

15. Remish V.V. *Povrezhdenie osnovnykh komponentov stromalnykh biostuktur organizma i ego farmakologicheskaya korrektsiya* [Damage of the main components of the stromal biological structures of the body and its pharmacological correction]: dis. ... doktora farm. nauk : 15.00.01 / Vladimir Vasilevich Remish. Kishinev, 2005.

16. Bulovskaya L.N., Borisenko G.N., Drobachenko O.A. Opredelenie fenotipa N-atsetiltransferaznoy aktivnosti. *Laboratornoe delo* 1990; 10: 28-30.

Надійшла до редакції 13.02.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Є. Вансович,
дата рецензії 19.02.2018

