

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 616.311.2-092.9:547

С. А. Шнайдер, д. мед. н.Государственное учреждение «Институт стоматологии
Национальной академии медицинских наук Украины»**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНТИРЕЗОРБТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ
АНТИАГРЕГАНТА ДИПИРИДАМОЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**

В опытах на 28 белых крысах-самцах изучено защитное действие дипиридамола на состояние слизистой оболочки полости рта крыс в условиях сочетанного влияния токсиканта фторурацила и полифенольной недостаточности при разных сроках применения. Дипиридамол проявил пародонтопротекторные противовоспалительные свойства в тканях ротовой полости при длительном применении.

Ключевые слова: дипиридамол, токсикант, полифенольная недостаточность, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты, эластаза, десна, слизистая оболочка щеки.

С. А. ШнайдерДержавна установа «Інститут стоматології
Національної академії медичних наук України»**ПРОТИЗАПАЛЬНА ТА АНТИРЕЗОРБТИВНА АКТИВНІСТЬ
АНТИАГРЕГАНТУ ДИПІРИДАМОЛУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ**

В дослідях на 28 білих щурах-самцях вивчена захисна дія дипіридамолу на стан слизової оболонки ротової порожнини в умовах сумісного впливу токсиканту фторурацилу та поліфенольної недостатності на різних строках його використання.

Дипіридамол проявив парадонтопротекторні протизапальні властивості в тканинах ротової порожнини при довгостроковому використанні.

Ключові слова: дипіридамол, токсикант, поліфенольна недостатність, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні ферменти, еластаза, ясна, слизова оболонка щоки.

S. A. SchneiderState Establishment "The Institute of Stomatology
of the National academy of medical science of Ukraine"**THE ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRESORPTIVE ACTIVITY
OF THE ANTIAGGREGANT DIPYRIDAMOLE IN CONDITIONS OF EXPERIMENT**

The aim of study is the studying of the protective role of the dipyridamole on the condition of the tissue of the oral cavity of rats by topical application under the impact of general factors – toxicant fluorouracil and alimentary insufficiency of polyphenols.

Materials and methods. The experiment was carried out on 2-month-old 28 male rats. They were divided into 2 groups (14 rats per group). The first group was control, and the rats were given per os the 5% solution of fluorouracil at a dose 12,5 mg/kg body weight of rats by 5 times a week. The second group was given dipyridamole in the gel composition at a dose 0,5 mg/kg body weight of rats by 5 times a week under the influence of fluorouracil locally. Both groups of rats were kept on the ration without polyphenols. Half of the animals were taken out of the experiment on the 35th day, the other - on the 70th day.

Conclusions. Dipyridamole showed antiresorptive effects at local application. The reduction of content the maleic anhydride and activity of the elastase in the oral mucosa indicates on the antiinflammatory effects of the dipyridamole by its long-term use.

Key words: dipyridamole, toxicant, polyphenolic insufficiency, peroxide oxidation of lipids, antioxidant enzymes, elastase, gingival, mucous membrane of the cheek.

Дипиридамо́л (курантил) – производное пиримидина, антиагрегантное, антиадгезивное, сосудорасширяющее средство. В механизме сосудорасширяющего действия дипиридамо́ла (ДЛ) существенную роль играет усиление образования аденозина. ДЛ является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы — фермента, расщепляющего аденозин в эритроцитах, тромбоцитах, эндотелиальных клетках. Важной особенностью ДЛ является его способность тормозить агрегацию тромбоцитов, что связано с подавлением активности фосфодиэстеразы тромбоцитов, увеличением образования цАМФ, что препятствует образованию тромбов в сосудах [1]. По антиагрегационной активности ДЛ близок к ацетилсалициловой кислоте, не оказывая, однако, ульцерогенного действия [2].

ДЛ воздействует на метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути — оказывает ингибирующее влияние на тромбоциты и способствует увеличению продукции простаглицлина — естественного антиагреганта и вазодилататора в организме [3].

В основе вазодилатирующих свойств ДЛ лежит аденозиновый механизм воздействия на α_2 -аденозиновые рецепторы гладкомышечных клеток, что приводит к быстрому расслаблению стенок сосудов [4].

В настоящее время накопилось достаточно данных о влиянии различных токсикантов на возникновение стоматологической патологии в условиях недостаточного поступления растительных полифенолов [5,6].

Цель исследования. Изучение защитной роли дипиридамо́ла при местном применении на состояние тканей ротовой полости крыс в условиях воздействия общих факторов – токсиканта фторурацила и алиментарной полифенольной недостаточности.

Материалы и методы. Опыт проведен на 28 белых крысах-самцах 2-мес. возраста, которые были распределены по 14 животных в каждой методом случайной выборки. В 1-й группе (контрольной) крысы на фоне бесполифенольного рациона (БПР) [7] получали 5 раз в неделю *per os* 5 % раствор фторурацила — 12,5 мг/кг массы тела крыс. 2-я группа получала местно в составе геля дипиридамо́л в дозе 0,5 мг/кг 5 раз в неделю при сочетанном влиянии фторурацила в условиях бесполифенольного рациона. Крысам наносили местно на слизистую оболочку полости рта гель — свежеприготовленный 7,5 % картофельный крахмал. Половина животных была выведена из эксперимента на 35-й день, другая — на 70-й день.

Таблица 1

Влияние дипиридамо́ла на показатели резорбции костных структур пародонта крыс ($M \pm m$; p ; p_1)

Группы животных	Резорбция (%)			
	Продолжительность воздействия			
	35 дней		70 дней	
	Нижняя челюсть	Верхняя челюсть	Нижняя челюсть	Верхняя челюсть
Контрольная (К)	33,3±0,8	23,3±0,8	35,5±0,7	23,5±0,8
К+ДЛ	27,8±1,1 $p=0,003$	17,4±1,1 $p=0,001$	31,9±1,4 $p_1=0,04$	21,0±1,5

Примечание: в табл.1-4 показатель достоверности p рассчитан относительно контрольной группы (35 дней опыта); p_1 — // — // — (70 дней опыта); p_2 — показатели после 70 дней опыта относительно 35-дневного.

Крыс выводили из опыта путём тотального кровопускания из сердца, проводимого под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг). Предварительно отделив десну и слизистую оболочку щеки (СОЩ), вычленили верхние и нижние челюсти для определения степени резорбции кости альвеолярного отростка [8]. Объектами биохимических исследований служили сыворотка крови, гомогенаты печени, десны и СОЩ крыс. Гомогенаты получали путём центрифугирования в центрифуге РС-6 при 3000 об/мин при температуре +4°C в течение 15 мин.

Уровень процессов ПОЛ оценивали по содержанию малондиальдегида (МДА) тиобарби-

туровым методом [9]. В сыворотке крови, печени, десне и СОЩ крыс определяли активность антиоксидантных ферментов: глутатион-пероксидазы (ГПО) [10], супероксиддисмутазы (СОД) [11]; эластазы [12].

Результаты экспериментов обрабатывали методами с определением t -критериев достоверности различий по Стьюденту.

Результаты и обсуждение. Защитные эффекты дипиридамо́ла изучали на фоне влияния фторурацила в условиях воспроизведенной полифенольной недостаточности. Продолжительность опытов составляла 35 и 70 дней.

Влияние дипиридамо́ла на процессы резорб-

ции костных структур пародонта крыс представлены в табл. 1.

Дипиридамола при сочетанном воздействии фторурацила и рациона, лишенного алиментарных полифенолов, снижал резорбцию кости альвеолярного отростка верхней и нижней челюстей крыс. При продолжительности опыта 35 дней снижение резорбции кости альвеолярного отростка на нижней челюсти составило 16,5 %; на верхней челюсти снижение резорбции составило 25,3 % (от 100 % в контрольной группе). При 70-

дневном местном применении дипиридамола резорбция костной ткани пародонта снижалась менее значительно: на нижней челюсти — на 10,1 %, на верхней — 10,6 %, по-видимому, вследствие усиления возрастной атрофии кости пародонта у этих животных.

Дипиридамола в созданных экспериментальных условиях существенно не повлиял на содержание МДА в сыворотке крови и изученных тканях крыс при 35-дневном применении (табл. 2).

Таблица 2

Влияние дипиридамола на содержание МДА в сыворотке крови (мкмоль/мл) и тканях крыс (мкмоль/г) ($M \pm m$; p ; p_1 ; p_2)

Группы животных	Содержание МДА	
	35 дней	70 дней
Сыворотка крови		
Контрольная (К)	3,85±0,13	3,84±0,19
К+ДЛ	3,60±0,26	4,40±0,54
Печень		
Контрольная (К)	39,1±3,9	40,3±1,0
К+ДЛ	44,4±7,4	52,8±6,0 $p_1=0,06$
Десна		
Контрольная (К)	80,4±11,8	68,2±18,7
К+ДЛ	79,7±21,5	36,7±4,41 $p_2=0,07$
Щека		
Контрольная (К)	91,2±30,7	101±15,6
К+ДЛ	59,0±8,9	66,8±4,6 $p_1=0,05$

Таблица 3

Влияние дипиридамола на активность антиоксидантных ферментов в сыворотке крови и тканях крыс ($M \pm m$; p ; p_1 ; p_2)

Группы животных	Активность			
	ГПО (мкат/мл; мкат/г)		СОД (у.е.)	
	35 дней	70 дней	35 дней	70 дней
Сыворотка крови				
Контрольная (К)	0,22±0,054	0,47±0,13	0,69±0,16	0,94±0,26
К+ДЛ	0,55±0,11 $p=0,02$	0,38±0,16	0,97±0,16	1,20±0,12
Печень				
Контрольная (К)	24,0±4,27	29,1±10,6	0,31±0,032	0,094±0,024
К+ДЛ	40,2±6,80 $p=0,06$	26,8±4,84	0,31±0,052	0,044±0,015 $p_1=0,08$
Десна				
Контрольная (К)	33,4±6,90	93,5±15,9	0,59±0,15	0,33±0,069
К+ДЛ	106±14,1 $p<0,001$	128±17,9	0,47±0,12	0,58±0,12 $p_1=0,10$
Щека				
Контрольная (К)	121±11,9	75,0±9,42	0,59±0,082	0,45±0,080
К+ДЛ	54,8±6,64 $p<0,001$	62,6±2,24	0,58±0,071	0,57±0,067

При длительном эксперименте (70 дней) под влиянием дипиридамола в слизистой оболочке щеки содержание МДА снижалось в 1,5 раза ($p_1=0,05$). В десне этот показатель снижался в 2,2 раза по сравнению с группой крыс, получавших препарат в продолжение 35-дневного опыта ($p_2=0,07$). В то же время препарат несколько увеличивал содержание МДА в печени животных по сравнению с контрольной группой при 70-дневном опыте ($p_1=0,06$; табл. 2).

Исследования показали, что дипиридамолом существенно снижал содержание МДА в слизистой оболочке десны и СОЩ крыс при длительном применении. Значительно (в 2,2 раза) снижалось содержание МДА в десне крыс при длительном опыте за 70 дней относительно 35-дневного эксперимента ($p_2=0,07$; табл. 2).

В сыворотке крови и тканях крыс под влиянием дипиридамола наблюдались изменения активности ряда антиоксидантных ферментов. При 35-дневном опыте в сыворотке крови и печени выявлено увеличение активности глутатион-пероксидазы в 2,5 и в 1,7 раза, соответственно ($p=0,02$ и $p=0,06$; табл. 3).

Под действием дипиридамола активность данного фермента увеличивалась в десне в 3,2 раза ($p<0,001$). В слизистой оболочке щеки, напротив, активность глутатион-пероксидазы сни-

жалась в 2,2 раза ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой (35 дней опыта). При длительном применении дипиридамолом увеличивал активность глутатион-пероксидазы в десне в 1,4 раза ($p > 0,05$; табл. 3).

Дипиридамолом существенно не изменял активность другого антиоксидантного фермента — СОД в сыворотке крови и слизистой оболочке полости рта крыс (35 дней опыта) (табл.3). Применявшийся длительно (70 дней) препарат вызвал увеличение в десне активности СОД в 1,8 раза ($p_1=0,10$); в слизистой оболочке щеки при той же длительности эксперимента наблюдалось недостоверное увеличение активности этого фермента в 1,3 раза. В данных условиях опыта активность СОД снижалась в печени вдвое ($p_1=0,08$) по сравнению с контролем, по-видимому, вследствие избыточного образования продуктов ПОЛ в данном объекте исследования (табл. 2).

Таким образом, дипиридамолом, применявшийся на фоне введения фторурацила в условиях полифенольной недостаточности, активировал защитную антиоксидантную систему слизистой оболочки полости рта крыс.

Влияние дипиридамола на активность провоспалительного фермента эластазы представлено в табл. 4.

Таблица 4

Влияние дипиридамола на активность эластазы в сыворотке крови (нкат/л) и тканях ротовой полости крыс (нкат/г) ($M \pm m$; p ; p_1 ; p_2)

Группы животных	Активность эластазы	
	35 дней	70 дней
Сыворотка крови		
Контрольная (К)	7,30±0,83	10,02±0,91
К+ДЛ	3,89±0,34 $p=0,004$	2,63±0,26 $p_1<0,001$ $p_2=0,003$
Десна		
Контрольная (К)	1,24±0,19	2,81±0,42
К+ДЛ	1,28±0,20	0,93±0,16 $p_1<0,001$
Щека		
Контрольная (К)	1,31±0,17	1,83±0,41
К+ДЛ	1,09±0,16	1,17±0,12

Применение препарата за 35 дней эксперимента вызвало двукратное снижение активности эластазы в сыворотке крови ($p=0,004$). В то же время при 35-дневном опыте активность эластазы в слизистых десны и СОЩ крыс существенно не изменялась. При увеличении длительности опыта до 70 дней активность данного фермента в сыворотке крови снижалась в 3,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p_1<0,001$); в десне активность эластазы снижалась в 3 раза ($p_1<0,001$), в слизистой оболочке щеки — в 1,6

раза ($p>0,05$; табл.4). При длительном применении препарата активность эластазы снижалась в 1,5 раза по сравнению с данными группы крыс после 35-дневного опыта ($p_2=0,003$; табл.4).

Значительное снижение активности эластазы в сыворотке крови и слизистой оболочке десны свидетельствует о нормализации метаболических процессов в данных объектах исследования, а также о противовоспалительных эффектах дипиридамола, более существенных при длительных сроках его применения.

В целом, проведенные исследования показали, что дипиридамола при местном применении проявил защитные пародонтопротекторные свойства в условиях общего действия токсиканта и алиментарной полифенольной недостаточности. Под влиянием дипиридамола в десне крыс снижалось содержание продуктов ПОЛ, что, по-видимому, связано с механизмом его действия, заключающемся в угнетении образования тромбоксанов и стимуляции высвобождения простаглицина [13]. В свою очередь, при нормализации баланса эйкозаноидов в мембранах при физиологическом ферментативном окислении жирных кислот под воздействием препарата снижался уровень резорбции костных структур пародонта экспериментальных животных.

Выводы. 1. Дипиридамола при местном применении проявил антирезорбтивные эффекты. Он снижал резорбцию костной ткани пародонта крыс в среднем на 21 % при 35-дневном эксперименте и на 10,4 % при 70-дневном.

2. Снижение содержания продуктов ПОЛ и активности эластазы в слизистой оболочке полости рта свидетельствуют о противовоспалительных эффектах дипиридамола при его длительном применении (70 дней).

Список литературы

1. **Машковский М. Д.** Лекарственные средства. Ч. 1 / Машковский М. Д. — М. : Медицина, 2004. — 469 с.
2. **Харкевич Д. А.** Фармакология / Харкевич Д. А. — М. : Медицина, 2003. — 317 с.
3. <http://altermed.sml.by>.
4. **Ghaffari S.** Detection and management of coronary artery disease in patients with rheumatologic disorders / S. Ghaffari // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 1999. — 25(3). — P. 657 - 668.

5. **Роль растительных полифенолов** в формировании общей и местной резистентности к патогенным факторам у крыс / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко, И. Н. Моисев [и др.] / Матеріали симп. «Рослинні поліфеноли та неспецифічна резистентність», Одеса, 4-5 жовтня 2006р. // *Вісник стоматології.* — 2006. — Спецвипуск. — С. 10 - 11.

6. **Влияние фторурацила** на морфофункциональное состояние СОПР при разном уровне поступления растительных полифенолов / О. Н. Воскресенский, И. Н. Моисев, Е. К. Ткаченко [и др.] // *Вісник стоматології.* — 2007. — №6. — С. 12 - 16.

7. **Прохончуков А. А.** Руководство по терапевтической стоматологии / А. А. Прохончуков, Н. К. Жижина. — М. : Медицина, 1967. — 572 с.

8. **Николаева А. В.** Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей при раздражении верхнего шейного симпатического узла: автореф. дис. на соискан. уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.21 «Стоматология» / А. В. Николаева. — Харьков, 1967. — 29 с.

9. **Стальная И. Д.** Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. — М. : Медицина. — 1977 — С. 66 - 68.

10. **Патент 922637 СССР, МКИ 01 33/48.** Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях / В. А. Пахомова, Н. П. Козлянина, Г. Н. Крюкова. — Оpubл. 25.04.82, Бюл. №15.

11. **Чевари С.** Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // *Лаб. дело* — 1985. — №11. — С.678-681.

12. **Visser L.** The use of p-nitrophenol-N-butyl-oxycarbonyl- α -alanylilate as substrate for elastase / L. Visser, E. R. Blout // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1972. — Vol. 268. — №1. — P. 275-280.

13. **Воскресенский О. Н.** Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита / О. Н. Воскресенский, Е. К. Ткаченко // *Стоматология.* — 1991. — №4. — С.5-10.

Поступила 26.01.15



УДК (616.314.17-008.1.001.57+599.323.4):(678.746.47+582.374)

А. В. Николаева, к. мед. н.

Государственное учреждение «Институт стоматологии
Национальной академии медицинских наук Украины»

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ТРАВЫ ХВОЦА ПОЛЕВОГО НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПАРОДОНТА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ПАРОДОНТИТА

В опытах на 20 белых крысах-самках изучено влияние препарата полифенолов из травы Хвоца полевого (ПФХв) на состояние межклеточного матрикса пародонта крыс в условиях моделирования пародонтита с помощью поддесневого введения лидазы. Препарат оказал положительное влияние на метаболизм межклеточного матрикса пародонта соединительной ткани крыс. Он на 50 % увеличивал уровень гликозаминогликанов в кости альвеолярного отростка; улучшал состояние коллагена в десне, однако не в полной мере восстанавливал уровень гликопротеинов межклеточного матрикса. Препарат проявил противовоспалительное дей-