



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39315 (13) A

(51) 7 G09B23/28, A61K31/192, 31/37,
31/194МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ПАРОДОНТИТУ

(21) 2000021080

(22) 24.02.2000

(24) 15.06.2001

(33) UA

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Ткаченко Євгенія Костянтинівна, Восресенський Олег Миколайович, Багірова Олена Анатоліївна, Протункевич Ольга Олегівна

(73) Одеський науково-дослідний інститут стоматології

(57) Спосіб моделювання пародонтиту у щурів, шляхом перорального застосування кальцій зв'язуючого комплексу - етилендіамінотетраоцтової кислоти, який **відрізняється** тим, що для розвитку деструктивних процесів в сполучнотканинних та білкових структурах пародонту шляхом порушення іонного середовища організму, додатково застосовують антагоніст вітаміну К - пелентан.

Винахід стосується медицини, а саме стоматології і може бути використаний для дослідження етіології, патогенезу, а також для вивчення методів та засобів профілактики та лікування пародонтиту.

Відомі способи моделювання пародонтиту шляхом застосування лікарських препаратів, які мають прооксидантні властивості. Для цього застосовуються клофібrait, дифенін, делагіл (Воскресенський О.Н., Ткаченко Е.К. Роль перекисного окислення ліпидов в патогенезі пародонтиту // Стоматологія. -1991. -№ 4.-С. 5-10.)

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб моделювання пародонтиту шляхом перорального застосування протягом 60 днів замість питної води 2% розчину етилендіамінотетрауксусної кислоти (ЕДТА) та через день делагілу по 0,03 г/кг ваги (Патент України № 22879 Спосіб моделювання пародонтиту / Ткаченко Е.К., Воскресенський О.М., Багірова О.А. - МПК А 61 К 31/47, G 09 В 23/28.- Надр. 30.06.98.- Бюл. 3. -1998). Проте цей спосіб не дозволяє досягнути очікуваного технічного результату, а саме - викликати у тварин деструктивні зміни сполучнотканинних та білкових структур пародонту, які були б адекватні відповідним проявам пародонтиту у людини, внаслідок того, що препарати, які застосовуються, не діють безпосередньо на структури пародонту, а їх дія опосередкована через комплекс перекисних та кальцій-дефіцитних змін в альвеолярних відростках тварин.

В основу винаходу поставлено задачу в способі моделювання пародонтиту шляхом використання препаратів, які викликають порушення іонного середовища організму, забезпечити розвиток деструктивних змін сполучнотканинних та біл-

кових структур пародонту, які були б адекватні відповідним проявам пародонтиту у людини.

Суть винаходу полягає в тому, що внаслідок перорального застосування кальцій зв'язуючого комплексу ЕДТА та антагоніста вітаміну К - пелентану відбувається порушення іонного середовища організму та пригнічення синтезу гексозаміноміських полімерів глюкозаміногліканової матриці колагену та еластину, які забезпечують орієнтовний ріст кристалів оксипатиту, що в свою чергу приводить до роз'єднання упорядкованих сполучнотканинних структур. Одночасно знижується синтез основного неколагенового білка кісткової тканини - остеокальцину, який зв'язує кальцій за допомогою залишків γ -карбоксиглутамінової кислоти. Внаслідок чого виникає порушення зв'язування іонів кальцію в організмі. Позначені зміни в обміні приводять до деструктивних змін сполучнотканинних та білкових структур пародонту. Отримана модель пародонтиту повноцінно відтворює порушення обмінних процесів, характерних для цього захворювання.

Суттєвою ознакою винаходу є сполучене пероральне застосування етилендіамінотетрауксусної кислоти та пелентану.

Наявність причинно-наслідкового зв'язку між пероральним прийомом ЕДТА та пелентану і виникненням деструктивних змін сполучнотканинних та білкових структур пародонту підтверджується наступним експериментом.

В експерименті були використані щури-самці 1,5 місячного віку лінії Вістар, які були розподілені на дві групи: У 12 тварин першої групи модель пародонтиту була відтворена згідно цього способу, 6 щурів становили першу контрольну групу. У 12 щурів другої групи пародонтит моделювався згідно

способу-прототипу, 6 щурів становили другу контрольну групу. Контрольні тварини утримувались на звичайному раціоні виварію. Через 60 днів тварини були під ефірним наркозом забиті тотальним крововиливом. Для дослідження були відібрані сироватка крові, слизова оболонка ротової порожнини та щелепи щурів.

Оскільки основним проявом патології кісткових структур пародонту є резорбція альвеолярного відростка, цей показник був досліджений морфометричним методом за Ніколаєвою (Николаева А.В. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей пародонта при раздражении верхнего шейного симпатического узла: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Харьков, 1967. - 28 с.)

Таблиця 1

Показники резорбції альвеолярного відростка щелеп щурів ($M \pm m, P$)

Досліджена група	Показники резорбції (%)		
	Нижня щелепа	Верхня щелепа	Середнє значення
Інтактна	33,9 \pm 2,06	26,8 \pm 5,7	30,3 \pm 3,88
Делагіл+ЕДТА	54,9 \pm 5,00 P=0,001	34,4 \pm 1,7 P=0,22	44,4 \pm 3,40 P=0,02
Інтактна	31,6 \pm 2,03	28,8 \pm 2,2	30,2 \pm 2,1
Пелентан+ЕДТА	62,6 \pm 1,3 P=0,001	40,0 \pm 3,1 P=0,004	51,3 \pm 2,2 P=0,001

Аналіз отриманих результатів (табл. 1) показав, що сполучне застосування пелентану та ЕДТА викликає вірогідне збільшення резорбції альвеолярних відростків щелеп щурів відносно контролю в середньому на 21%, а відносно способу-прототипу - на 7%.

Для підтвердження наявності деструктивних процесів в колагенових структурах пародонту, враховуючи неможливість безпосереднього дослідження міцності колагенових структур пародонту і те, що колаген пародонту і колаген сухожильок хвоста щурів мають однакову будову, тому зміни в міцності колагенових структур хвоста корелюють зі змінами в колагенових структурах пародонту (Никитин В.Н., Перский Е.Э., Утевская Л.А. Возрастная и эволюционная биохимия колагеновых структур. - К.: Наукова думка, 1977. - 279 с.), було проведено дослідження міцності колагенових структур хвоста щурів щодо розриву. У інтактних тварин міцність середніх волокон сухожильок становила 565г, а у тварин з пародонтитом, відтвореним способом, вона дорівнювала 391 г (P=0,038). Розрахунки проводили за методом Вілкоксона (Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. - М. 1983. - 517 с.).

Для дослідження порушень в обміні кальцію було проведено визначення вмісту кальцію та фосфору в сироватці щурів (Лемперт М.Д. Биохимические методы исследования. - Кишинев, 1988. - С. 172-173; Legogo G., Inesi G. Determination of inorganic phosphate in the presence of adenosinotriphosphate method // Analit. Biochem.-

1966. -V. 15, № 1. - Р. 160-163.) Встановлене підвищення вмісту кальцію свідчить про зниження кальцій зв'язуючих процесів у експериментальних тварин в порівнянні з інтактними тваринами (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст кальцію та фосфору у сироватці щурів при моделюванні пародонтиту ($M \pm m, P$)

Дослідна група	Вміст кальцію (мг/%)	Вміст фосфору (мкг/мл)
Інтактна	7,76 \pm 1,3	5,10 \pm 0,5
Пелентан+ЕДТА	9,96 \pm 0,59 P=0,18	5,7 \pm 0,36 P=0,35

Оскільки перекисне окислення ліпідів є обов'язковим проявом розвитку пародонтиту, нами було вивчені такі показники, як вміст малонового діальдегіду в слизовій оболонці (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 23 с.) та вміст ліпопротеїдів і ацилгідроперекисей в сироватці крові щурів (Баріляк І.П., Дуан О.М., Неумержицька Л.В. та інш. Методичні рекомендації з оцінки мутагенних властивостей нових лікарських засобів. - Київ: Фарм. Комітет України, 1996. - 32 с.)

Рівень малонового діальдегіду в слизовій оболонці ротової порожнини щурів, що отримували пелентан та ЕДТА збільшувався, порівняно з інтактними тваринами. Значення цього показника становили відповідно 64,2 \pm 5,19 та 36,7 \pm 2,71 нмоль/г (P=0,001), що є свідченням розвитку процесів окислення в ротовій порожнині.

Підтвердженням посилення окислювальних процесів в організмі щурів, які отримували пелентан та ЕДТА, є збільшення сумарної фракції ліпопротеїдів і ацилгідроперекисів у сироватці крові тварин, порівняно з цими показниками у інтактних тварин (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст ліпопротеїдів і ацилгідроперекисів у сироватці крові щурів при моделюванні пародонтиту, од. екст./мл ($M \pm m, P$)

Досліджена група	Вміст ліпопротеїдів	Вміст ацилгідроперекисів
Інтактна	0,9 \pm 0,028	1,49 \pm 0,04
Пелентан + ЕДТА	1,6 \pm 0,69 P=0,5	2,02 \pm 0,03 P=0,002

Таким чином, експериментом підтверджено, що моделювання пародонтиту таким способом викликає у тварин повноцінну картину пародонтиту людини, включаючи деструктивні зміни сполучнотканинних та білкових структур пародонту.

Такий спосіб моделювання пародонтиту, відтворюється на щурах-самцях 1,5 місячного віку, яким протягом 60 днів замість питної води дають 2% розчин ЕДТА, та через день - пелентан перорально по 10 мг на кг маси тіла.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
