

Chekhlova O V, Rosha L G. Дослідження порівняльного впливу сулодексиду та пентоксифіліну на стан судин мікроциркуляторного русла шкіри за умов експериментальної стрептозотозин-індукованої діабетичної ангіопатії = Relative influence of sulodexide and pentoxifylline to the skin microcirculation in the experimental streptozotocin-induced diabetic angiopathy. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(2):87-98. ISSN 2391-8306. DOI: [10.5281/zenodo.15574](https://doi.org/10.5281/zenodo.15574)  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%282%29%3A87-98>  
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/540092>  
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.15574>  
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014  
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.  
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 20.10.2014. Revised 18.01.2015. Accepted: 25.01.2015.

УДК 616.13.-002.28-031.37+557.146.1

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНОГО ВПЛИВУ СУЛОДЕКСИДУ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА СТАН СУДИН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ШКІРИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ АНГІОПАТІЇ

## RELATIVE INFLUENCE OF SULODEXIDE AND PENTOXIFYLLINE TO THE SKIN MICROCIRCULATION IN THE EXPERIMENTAL STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC ANGIOPATHY

О. В. Чехлова, Л. Г. Роша  
O V Chekhlova, L G Rosha

Одеський національний медичний університет.  
Odessa National Medical University

### Реферат

Наводяться дані експериментальних досліджень, присвячених дослідженню порівняльної терапевтичної ефективності сулодексиду при лікуванні експериментальної стрептозотозин-спричиненої діабетичної ангіопатії. В якості препарату порівняння було обрано традиційно застосований при діабетичних ураженнях судин мікроциркуляторного русла пентоксифілін. Отримані результати показують, що у щурів в умовах стрептозотозин-спричиненої моделі цукрового діабету протягом 6 тижней перебігу патологічного стану формується діабетична ангіопатія. Лікування діабетичної ангіопатії із застосуванням сулодексиду та пентоксифіліну призводить до відновлення усіх ланок мікроциркуляторного русла. Сулодексид, на відміну від пентоксифіліну, покращує переважно прекапілярну ланку мікроциркуляторного русла. Антитромботична дія сулодексиду переважає порівняно з такою у пентоксифіліну. Лікування сулодексидом ефективніше відновлює структуру і функцію ендотелію порівняно з такими ефектами пентоксифіліну. Автори висловлюють, що отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного застосування сулодексиду при лікуванні діабетичної ангіопатії, а також його застосування з профілактичною метою у хворих на цукровий діабет.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діабетична ангіопатія, судини мікроциркуляторного русла, сулодексид, пентоксифілін, патогенетична терапія.

### Реферат

Приводятся данные экспериментальных исследований, посвященных исследованию сравнительной терапевтической эффективности сулодексида при лечении экспериментальной стрептозотозин-вызванной диабетической ангиопатии. В качестве препарата сравнения был выбран традиционно используемый при диабетических поражениях сосудов микроциркуляторного русла пентоксифиллин. Полученные результаты

показывают, что у крыс в условиях стрептозоточин-индуцированной модели сахарного диабета в течение 6 недель течения патологического состояния формируется диабетическая ангиопатия. Лечение диабетической ангиопатии с применением сулодексида и пентоксифиллина приводит к восстановлению всех звеньев микроциркуляторного русла. Сулодексид, в отличие от пентоксифиллина, улучшает преимущественно прекапиллярное звено микроциркуляторного русла. Антитромботическое действие сулодексида преобладает по сравнению с таковым у пентоксифиллина. Лечение сулодексидом эффективнее восстанавливает структуру и функцию эндотелия по сравнению с таковыми эффектами пентоксифиллина. Авторы делают вывод о том, что полученные данные являются экспериментальным обоснованием целесообразности клинического применения сулодексида при лечении диабетической ангиопатии, а также его применения с профилактической целью у больных сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ангиопатия, сосуды микроциркуляторного русла, сулодексид, пентоксифиллин, патогенетическая терапия.

### Abstract

The data of the experimental trials are given devoted to the sulodexide comparative therapeutic efficacy investigation in conditions of experimental streptozotocine-induced diabetic angiopathy. Pentoxifylline widely used in cases of microcirculatory vessels diabetic damages was chosen as the comparative drug. The data obtained showed the possibility of diabetic angiopathy development in streptozotocine-treated diabetic rats 6 weeks from the beginning of the trials. Sulodexide and pentoxifylline were effective in diabetic angiopathy treatment that resulted in microcirculatory vessels all links restoration. Sulodexide, unlike pentoxifylline, improves mainly precapillary link of the microcirculatory vessels. Sulodexide antithrombotic efficacy prevails the same in pentoxifylline. Sulodexide treatment resulted in the more effective endothelial structure and function restoration compare with pentoxifylline. The authors conclude that the data obtained are the experimental background of sulodexide clinical efficacy testing reasonability in diabetic angiopathy treatment as well in case of its prophylactic use in diabetic patients.

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic angiopathy, microcirculatory vessels, sulodexide, pentoxifylline, pathogenetic therapy.

**Актуальність теми.** Цукровий діабет (ЦД) є актуальною медичною та соціальною проблемою людства, оскільки, за даними ВООЗ, у теперішній час 347 млн. людей у всьому світі (близько 2-3% населення Землі) хворіють на цю хворобу. З віком захворюваність на ЦД зростає і серед людей 65 років та старіше сягає 10-15%. За даними Міжнародної Федерації з дослідження діабету (International Diabetes Federation), розповсюдженість ЦД серед дорослого населення планети становить 8,3%, в загальній структурі смертності на долю цього захворювання припадає 8,2% [1-3]. Загрозу хворим являє на стільки сам ЦД, скільки його небезпечні ускладнення, основним та найчастішим серед яких є диабетична ангиопатія (ДА), яка реєструється у 20-80% хворих на ЦД віком від 20 до 75 років, оказує найбільший вплив на розвиток інвалідизації пацієнтів та спричиняє найбільші соціально-економічні витрати медичної галузі [4-6].

У хворих із ДА, разом з ураженням судин великого і середнього калібру (розвитком макроангіопатії), з'являються морфологічні виражені зміни в артеріолах діаметром 0,3 мм і менше (формування мікроангіопатії), які проявляються порушенням структури базальної мембрани капілярів (накопичення глікопротеїнів і мукополісахаридів), проліферацією ендотелію і його десквамацією в просвіт судин,

тучноклітинною реакцією в периваскулярному просторі, ушкодженням стінок капілярів за аневризматичним типом, мікротромбозами в дрібних судинах [3, 7].

Результати лікування хворих на ЦД, рівно як і усунення клінічних та морфологічних проявів ДА, не задовольняють пацієнтів та більшість фахівців, причетних до лікування цієї категорії хворих. Вважаємо, що це є наслідком недостатнього вивчення патогенезу ДА, який є багатофакторним захворюванням. Виходячи з наведеного, було вирішено провести низку експериментальних досліджень, спрямованих на вдосконалення патогенетично обґрунтованого лікування ДА. Достатньо широкий спектр захисних ефектів пентоксифіліну (ПТФ) і сулодексиду (СЛД) при судинній патології, в тому числі й обумовленої ЦД, вже висвітлено в науковій літературі, проте їх вплив на динаміку морфологічних змін в судинах при ЦД ще не з'ясований остаточно.

Мета роботи – дослідження порівняльної лікувальної ефективності СЛД та ПТФ в аспекті нормалізації ультраструктури судин в щурів із стрептозотонин (СТЗ) - індукованою діабетичною ангіопатією.

**Матеріал та методи дослідження.** Досліди були проведені на 46 статевозрілих щурах-самцях ліній Вістар масою 180 - 220 г за умов хронічного експерименту відповідно вимог вітчизняних та міжнародних рекомендацій стосовно використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях, а також комісії з біоетики ОНМедУ.

Експериментальний ЦД відтворювали введенням СТЗ («Alfa Aesar», США; в/очер, 60 мг/кг, одноразово) [8].

Для подальших досліджень обирали лише тих щурів, морфологічні зміни в яких верифікували розвиток ЦД. Після морфологічного підтвердження формування діабетичної мікроангіопатії (6 щурів) решта 40 щурів було розподілено на 3 групи: а) група А (контроль) - щури із СТЗ-спричненою ангіопатією без лікування (n=10); б) група Б - щури із СТЗ-спричненою ангіопатією, яким з лікувальною метою вводили ПТФ («Дарниця», Україна; в/очер 100 мг/кг) протягом 21 доби (n=15); в) група В - щури із СТЗ-спричненою ангіопатією, яким з лікувальною метою вводили СЛД (в/очер, 20 ЛЕ/кг) протягом 21 доби (n=15).

Щурів виводили з експерименту через 4 тижні після початку терапії. Евтаназія здійснювалася передозуванням ефірного наркозу, після чого в щурів проводили морфологічне дослідження шкіри задніх кінцівок. Шматочки обох нижніх кінцівок щурів фіксувалися в 10% нейтральному формаліні протягом 24 год. Далі фрагменти тканин були оброблені відповідно до загальноприйнятих методик (дегідратація, парафінація). Зрізи товщиною 3-5 мкм фарбувалися за стандартною методикою гематоксиліном-еозином

(готовими розчинами виробництва 'BioOptica', Італія) та за Ван Гізоном та обстежувалися при оглядовій мікроскопії.

Зважаючи на переважно якісний характер опису препаратів та оцінки неморфометричних показників при морфологічних дослідженнях, ми застосовували наступну кількісну систему оцінки досліджуваних параметрів: 0 балів – відсутність показника, 1 бал – одиничні або незначно виражені зміни, 2 бали – значна зміна досліджуваного показника.

Отримані дані обраховували статистично з використанням стандартних опцій програмного забезпечення Excel 7.0 (MSOffice, MicrosoftCorp., США). Із застосуванням критерію одноваріантної АНОВА, який супроводжувався в разі відповідності вірогідності критерієм Ньюман-Кулліса, та критерію Крушкала-Валлісу.  $P < 0.05$  обирали як критерій вірогідності.

### **Результати та їх обговорення**

Результати морфологічного дослідження шкіри нижніх кінцівок щурів в разі лікування щурів із СТЗ-спричиненим ЦД під впливом ПТФ та СЛД подані в таблиці 1. Чітко простежується ситуація більш виражених змін досліджуваних показників під впливом обох застосованих препаратів – ПТФ та СЛД, проте, в найбільшому ступені вони були виражені в групі щурів із СТЗ-індукованим діабетом, яких лікували введенням СЛД (група В). Так, вираженість вакуолізації клітин епідермісу в щурів групи Б дорівнювала  $0,07 \pm 0,01$  балів, що було в 18.6 разів менше, ніж у щурів із ЦД без лікування ( $P < 0,001$ ). В разі лікування щурів із ЦД застосуванням СЛД досліджуваний показник взагалі не визначався, що, мало суттєві розбіжності з таким показником не лише у щурів групи А ( $P < 0,001$ ), але й порівняно з таким показником у щурів групи Б ( $P < 0,05$ ). Аналогічні зміни, які виявилися найбільш суттєвими в разі лікування СТЗ-спричиненого ЦД за допомогою СЛД ( $P < 0,05$ ), були нами зареєстровані при визначенні вираженості рогового шару та наявності інфільтрату (табл. 1).

Найбільші морфологічні відмінності при лікуванні СТЗ-спричиненого ЦД за допомогою ПТФ та СЛД спостерігалися у дермі. Так, розподіл макрофагів у щурів із ЦД, яким в якості лікувального засобу призначали ПТФ (група Б), дорівнював  $1,70 \pm 0,01$  бали, що виявилися на 5.6% менше, ніж у щурів із ЦД без лікування ( $P > 0,05$ ). Розподіл макрофагів у щурів із СТЗ-спричиненим ЦД, яких лікували застосуванням СЛД (група В), дорівнював  $1,07 \pm 0,01$  бали, що мало суттєві розбіжності з таким показником в групах А (на 40.6% менше,  $P < 0,01$ ) та Б (на 37.1% менше,  $P < 0,05$ , табл. 1).

Аналогічні дані стосовно змін досліджуваних показників під впливом лікування щурів із СТЗ-спричиненим ЦД під впливом ПТФ та СЛД, яка засвідчила статистично більш виразні зміни в щурів групи В порівняно з такими в щурів груп А та Б, були нами отримані при вивченні деструкції колагенових волокон, розширення просвіту судин, потовщення стінок судин, гомогенізації стінки судин, потовщення базальної мембрани судин, вакуолізації ендотелія, десквамації ендотелія, крайового стояння лейкоцитів, наявності мікросудин щелевидного типу, «сладж»-феномену (табл. 1). Слід при цьому відзначити, що вираженість набряку дерми в обох основних групах була суттєво меншою порівняно з таким показником у щурів із СТЗ-спричиненим ЦД ( $P < 0,01$ ), але у групі В із застосуванням СЛД набряк був більш виражений, ніж у групі Б із застосуванням ПТФ ( $P < 0,05$ ).

Аналогічні дані стосовно змін досліджуваних показників під впливом лікування щурів із СТЗ-спричиненим ЦД під впливом ПТФ та СЛД, яка засвідчила статистично більш виразні зміни в щурів групи В порівняно з такими в щурів груп А та Б, були нами отримані при вивченні деструкції колагенових волокон, розширення просвіту судин, потовщення стінок судин, гомогенізації стінки судин, потовщення базальної мембрани судин, вакуолізації ендотелія, десквамації ендотелія, крайового стояння лейкоцитів, наявності мікросудин щелевидного типу, «сладж»-феномену (табл. 1). Слід при цьому відзначити, що вираженість набряку дерми в обох основних групах була суттєво меншою порівняно з таким показником у щурів із СТЗ-спричиненим ЦД ( $P < 0,01$ ), але у групі В із застосуванням СЛД набряк був більш виражений, ніж у групі Б із застосуванням ПТФ ( $P < 0,05$ ).

Набряк в гіподермі щурів із СТЗ-спричиненим ЦД в більшому ступені усувався під впливом СЛД: досліджуваний показник дорівнював  $0,13 \pm 0,01$  бали, що виявилось в 11.4 рази менше, ніж у щурів групи А ( $P < 0,001$ ), та в 6.15 рази менше, ніж у щурів групи Б ( $P < 0,05$ , табл. 1).

Введення шурам групи А СЛД спричиняла в більшому ступені дилатацію судин за рахунок артеріол ( $P < 0,05$ ), а під впливом ПТФ дилатацію переважно відбувалася за рахунок венул ( $P < 0,05$ ).

Вираженість периваскулярного інфільтрату була найменшою ( $3,6 \pm 0,3$  мкм) в групі В, що виявилось в 2.2 рази менше, ніж у щурів із СТЗ-спричиненим ЦД ( $P < 0,01$ ), та на 39% менше, ніж у щурів із СТЗ-спричиненим ЦД, яким вводили ПТФ ( $P < 0,05$ , табл. 2).

Таблиця 1.

Вплив сулодексиду (СЛД) та пентоксифіліну (ПТФ) на морфологічні зміни різних шарів шкіри тварин та її судин за умов СТЗ-спричиненого ЦД

Досліджувані параметри		ЦД	ЦД+ПТФ	ЦД+СЛД
Епідерміс	Товщина	1,30±0,01	0,13±0,01*	0,07±0,01**
	Вакуолізація	1,30±0,01	0,07±0,01***	0*** #
	Каріолізіс	0,70±0,01	0,07±0,01***	0,07±0,01***
	Вираженість рогового шару	1,30±0,01	0,07±0,01***	0*** #
	Инфільтрат	1,80±0,02	0,13±0,01*	0,07±0,01*** #
Дерма	Набряк	1,70±0,01	0,20±0,01***	0,80±0,01** #
	Вираженість макрофагів	1,30±0,01	1,07±0,01*	1,00±0,01*
	Розподіл макрофагів	1,80±0,02	1,70±0,01	1,07±0,01** #
	Вираженість колагенових волокон	1,20±0,01	1,07±0,01	1,07±0,01
	Деструкція колагенових волокон	1,70±0,01	0,20±0,01***	0,07±0,01*** #
	Розволокнення колагенових волокон	0,50±0,01	0,07±0,01**	0,07±0,01**
	Фрагментація колагенових волокон	0	0	0
	Розширення просвіту судин	0,20±0,01	1,80±0,02***	1,20±0,01*** #
	Потовщення стінки судин	1,90±0,02	1,20±0,01*	1,07±0,01*** #
	Гомогенізація стінки судин	1,60±0,01	0,80±0,01**	0,13±0,01*** #
	Плазматичне просочування судин	1,50±0,01	0,13±0,01***	0,07±0,01***
	Гіаліноз (ліпогіалін) судин	0,90±0,01	0,13±0,01***	0,13±0,01***
	Потовщення базальної мембрани судин	1,90±0,02	1,20±0,01*	1,07±0,01** #
	Розповсюдженість ендотелію	1,80±0,02	0,87±0,01**	0,93±0,01**
	Вакуолізація ендотелію	1,70±0,01	1,00±0,01**	0,07±0,01*** #
	Зміни ендотелію за типом «частоколу»	1,50±0,01	1,07±0,01**	1,00±0,01***
	Десквамація ендотелію	1,90±0,02	0,87±0,01**	0,07±0,01*** #
	Крайове стояння лейкоцитів	1,80±0,02	1,07±0,01**	0,27±0,01*** #
	Наявність мікросудин щелевидного типу	1,60±0,01	1,53±0,01	0,20±0,01*** #
	Стаз	1,60±0,01	0***	0***
	Сладж	1,70±0,01	0,67±0,01**	0,33±0,01*** #
	Тромбоз	1,80±0,01	0,13±0,01***	0,07±0,01***
Гіпо-дерма	Набряк	1,30±0,01	0,80±0,01**	0,13±0,01*** #
	Дилатація за рахунок венул	1,40±0,01	1,00±0,01*	0,20±0,01*** #
	Дилатація за рахунок артеріол	0,40±0,01	0,40±0,01	0,80±0,01** #

Примітки: \* -  $P < 0.05$ , \*\* -  $P < 0.01$  та \*\*\* -  $P < 0.001$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в групі щурів із СТЗ-індукованим ЦД (статистичний критерій АНОВА+Ньюман-Куллі).

# -  $P < 0.05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів із СТЗ-індукованим ЦД, яким вводили ПТФ (статистичний критерій Крушкел-Валіс).

Таблиця 2.

Вплив сулодексиду (СЛД) та пентоксифіліну (ПТФ) на зміну морфометричних показників судин мікроциркуляторного русла шкіри тварин за умов СТЗ-спричиненого ЦД

Досліджувані параметри	ЦД	ЦД+ПТФ	ЦД+СЛД
Периваскулярний інфільтрат, мкм	7,9±0,8	5,9±0,6	3,6±0,3** #
Кількість мікросудин на 1 мм <sup>2</sup>	3,7±0,2	4,6±0,2	4,2±0,2
Діаметр судин, мкм	7,7±0,7	11,5±1,2*	10,1±1,1*
Питомий об'єм судин мікроциркуляторного русла, %	3,2±0,2	3,9±0,3	4,4±0,4*

Примітки: \* -  $P < 0.05$  та \*\* -  $P < 0.01$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в групі щурів із СТЗ-індукованим ЦД (статистичний критерій АНОВА+Ньюман-Кулліз).

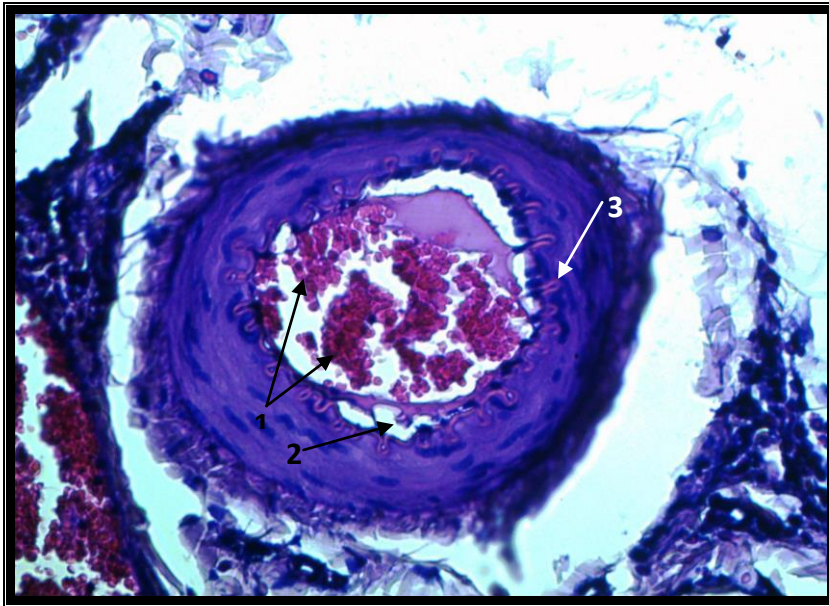
# -  $P < 0.05$  - вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів із СТЗ-індукованим ЦД, яким вводили ПТФ (статистичний критерій Крушквал-Валіс)

Обраховані показники кількості мікросудин, їх діаметру та питомого об'єму судин мікроциркуляторного русла були співставними в групах щурів із СТЗ-спричиненим ЦД, яких лікували ПТФ та СЛД (табл. 2).

Таким чином, отримані результати висвітлили те, що за умов відтворення ЦД, з часом його перебігу, який перебільшував 6 тижней, у щурів розвивається ДА. Відзначимо, що за терміновим інтервалом формування ДА наші дані співпадають з такими, що вже отримані іншими авторами, а також з такими для розвитку діабетичної периферичної полінейропатії [8-10].

Цей патологічний стан характеризується ураженням переважно судин мікроциркуляторного русла, про що свідчать результати проведених нами морфологічних досліджень судин шкіри.

Наші дані виявили переважне порушення ультраструктури судин власне дерми, незважаючи на суттєві порушення функціонування судин мікроциркуляторного русла епідермісу та гіподерми. Підсумовуючи отримані дані, відзначимо суттєво більший «внесок» порушення проникненості стінок судин мікроциркуляторного русла, а також розвиток тромбозу внаслідок зсуву функціональної активності системи крові до боку підвищення активності зсідаючих механізмів до патогенезу ДА. Проведені морфологічні дослідження виявили також порушення функції ендотелію судин, що також набуває патогенетичної важливості за даних експериментальних умов (рис. 1).



**Рис. 1.** Шкіра тварин групи А (контроль). Стаз і сладж-феномен у артерії (1), десквамація ендотелію (2), звивистість еластичної мембрани (3). Фарбування гематоксиліном-еозином, збільшення 400.

В разі проведених комплексних терапевтичних заходів із застосуванням ПТФ та СЛД переважна більшість досліджуваних морфологічних показників відновилися або мала тенденцію щодо відновлення.

Вважаємо доцільним при цьому зазначити, що виявлені позитивні ефекти препаратів, маючи патогенетичну орієнтованість, безумовно, впливали на наступні ланки патогенезу ДА: запалення (підвищення рівня фібриногену, С-реактивного та білка амілоїд-1, цитокінів) [11], окислювальний стрес (збільшення вмісту реактивних оксидантів та одночасне зниження функціональної активності ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантної системи), зменшення активності NO-синтази та активності нитратергічних механізмів [12, 13], порушення процесів гемокоагуляції [11, 14, 15], дисфункція судин мікроциркуляторного русла (що є безумовним наслідком вищевказаних чинників і спричиняє підвищення проникності судинної стінки для макромолекул, зміні вмісту вазоактивних речовин, «злам» механізмів реципрокних процесів вазоконстрикції та вазоділятації, дисбаланс активності коагуляційних та антикоагуляційних механізмів) [7, 9-11, 14, 16, 17].

Постає важливе питання, яким саме є механізм реалізації захисного ефекту обох досліджуваних препаратів (ПТФ та СЛД) за модельних умов? Згідно даних літератури [18-20] стосовно ПТФ показовими є такі ефекти: пригнічення активності фосфодіестерази і накопичення цАМФ в міоцитах гладком'язового шару стінок судин, клітинах крові, а

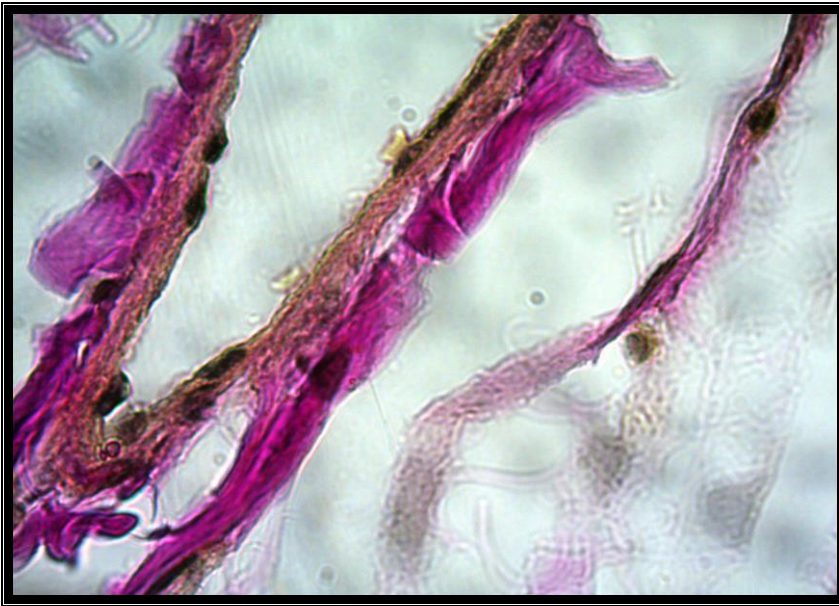


також в інших тканинах і органах; гальмування агрегації еритроцитів і тромбоцитів; підвищення гнучкості еритроцитів та, відповідно, здатність їх проходження крізь капіляри; зменшення підвищеної концентрації фібриногену в плазмі крові і підсилення фібринолізу. Крім того, для ПТФ притаманна слабка міотропна судинорозширювальна дія, що зменшує загальний периферичний судинний опір, спричиняє позитивний інотропний ефект, покращує мікроциркуляцію та зменшує кисневий борг периферичних тканин.

Насамкінець, важливим є розуміння ролі СЛД в перспективній клінічній апробації показаних в експерименті позитивних ефектах за умов ДА, а також механізми реалізації його захисних впливів за модельних умов. Відомо, що СЛД складається із швидкорухомої середньо- та низькомолекулярної гепаріноподобної фракції (80%) і дерматансульфату (20%) [21]. Препарат має найвищу ступінь тропності (90%) до ендотелію судин. Механізм його дії спрямований практично на всі ланки патогенезу ДА: протизапальна, антипроліферативна, антитромботична, антиатерогенна, антигіпертензивна, ангіопротективна дія, активація нітратергічних механізмів шляхом стимуляції вивільнення ендотеліального фактора релаксації, блокада внутрішньоклітинної скупчення  $\text{Ca}^{2+}$  та утворення комплексу « $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулін», знижуючи тим самим констрикторні властивості судин [22-26].



**Рис. 2.** Шкіра тварин групи Б. Десквамація ендотелію. Фарбування Ван Гізон, збільшення 1500.



**Рис. 3.** Шкіра тварин групи В. Стан ендотелію. Фарбування Ван Гізон, збільшення 1500.

Резюмуючи, зазначимо, що результати теперішнього дослідження можуть бути експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного застосування СІД при лікуванні ДА, а також його застосування з профілактичною метою у хворих на ЦД.

### **Висновки**

1. Лікування ДА як сулодексидом, так і пентоксифіліном призводить до відновлення усіх ланок мікроциркуляторного русла.
2. Сулодексид, на відміну від пентоксифіліну, покращує переважно прекапілярну ланку мікроциркуляторного русла.
3. Антитромботична дія сулодексиду переважає порівняно з такою у пентоксифіліну.
4. Лікування сулодексидом ефективніше відновлює структуру і (як наслідок) функцію ендотелію порівняно з такими ефектами пентоксифіліну (рис.2,3.).
5. Результати роботи можуть бути експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного застосування сулодексиду при лікуванні ДА, а також його застосування з профілактичною метою у хворих на ЦД.

### **Література:**

1. Hanefeld M. Use of insulin in type 2 diabetes: What we learned from recent clinical trials on the benefits of early insulin initiation / M. Hanefeld // Diabetes Metab. – 2014. – Vol. 40, N 6. – P. 391-399.

2. The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy / Linnenkamp U., Guariguata L., Beagley J. [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 103, N 2. – P. 186-196.
3. Thomas C. C. Update on Diabetes Classification / C. C. Thomas, L. H. Philipson // *Med. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 99, N 1. – P. 1-16.
4. Гавриленко А. В. Хирургическое лечение у больных с хронической ишемией нижних конечностей / А. В. Гавриленко, С. И. Скрылев. - М., 2005. - 176 с.
5. Coronary revascularization in the diabetic patient / Silvain J., Vignalou J. B., Barthélémy O. [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130, N 11. – P. 918-922.
6. Crozier L. Diabetic foot-related problems: improving outcomes in the dialysis population using a foot assessment screening tri-algorithm (FAST) / L. Crozier // *Nephrol. Nurs. J.* – 2014. – Vol. 41, N 4. – P. 381-389.
7. Ferrannini E.  $\beta$ -Cell function in type 2 diabetes // E. Ferrannini, A. Mari // *Metabolism.* – 2014. – Vol. 63, N 10. – P. 1217-1227.
8. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats / Biessels G. J., Smale S., Duis S. E. [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2001. – Vol. 182, N 2. – P. 99-106.
9. Hedding-Eckerich M. Diabetic polyneuropathy. Sequential therapy with alpha-lipoic acid passes the general practice test / M. Hedding-Eckerich, M. W. Eckert // *Fortschr. Med.* – 2000. – Vol. 142, N 36. – P. 38.
10. Nukada H. Ischemia and diabetic neuropathy / H. Nukada // *Handb. Clin. Neurol.* – 2014. – Vol. 126. – P. 469-487
11. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // *Сахарный диабет.* – 2002. - №4. – С. 8-18.
12. Демидов В. М. Розробка методів фармакологічної корекції експериментальної діабетичної периферичної полінейропатії з урахуванням патогенетичної ролі системи ендогенного окису азоту / В. М. Демидов, А. М. Торбинський, С. М. Демидов // *Хірургія Донбасу.* – 2013. – Т. 2, № 2(4). – С. 5 – 13.
13. L-Citrulline, but not L-arginine, prevents diabetes mellitus-induced glomerular hyperfiltration and proteinuria in rat / Persson P., Fasching A., Teerlink T. [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64, N 2. – P. 323-329.
14. Удовиченко О. В. Диабетическая микроангиопатия в генезе синдрома диабетической стопы / О. В. Удовиченко, А. Ю. Токмакова // *Сахарный диабет.* – 2001. - № 2. – С. 14-18.
15. Banerjee M. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus / M. Banerjee, P. Vats // *Indian J. Hum. Genet.* – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 10-19.
16. Ярек-Мартынова И. Р. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция / И. Р. Ярек-Мартынова, М. В. Шестакова // *Сахарный диабет.* – 2004. - № 2. – С. 48-52.
17. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity / Oelze M., Kröller-Schön S., Welschof P. [et al.] // *PLoS One.* 2014 Nov 17;9(11):e112394. doi: 10.1371/journal.pone.0112394.
18. Дедов И. И. Сахарный диабет. Руководство для врачей / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М. : Медицина, 2003. – 455 с.
19. Інструкція для медичного застосування препарату Пентоксифілін-Дарниця. Наказ МОЗ України від 06 січня 2011 р. - № 3.
20. Ушакова О. В. Вопросы диагностики и лечения синдрома диабетической стопы. Учебное пособие для эндокринологов, врачей общей практики, терапевтов, хирургов / О.В. Ушакова. – Хабаровск, 2010. – 86 с.

21. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects / Masola V., Zaza G., Onisto M. [et al.] // *Int. Angiol.* – 2014. – Vol. 33, N 3. – P. 243-254.
22. Гаврилова Н. А. Влияние сулодексида на функциональное состояние эндотелия у больных сахарным диабетом и диабетической ретинопатией / Н. А. Гаврилова, О. Е. Тищенко // *Сахарный диабет.* – 2011. - № 2. – С. 66-68.
23. Изучение влияния сулодексида на эндотелий-зависимую вазодилатацию мозговых сосудов у животных со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом / Тюренков И. Н., Воронков А. В., Слиецанс А. А. [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2011. - № 3. – С. 12-15.
24. Інструкція для медичного застосування препарату Вессел Дуже Ф (Vessel Due F). Наказ МОЗ України № 577 від 07.08.2009 р.
25. Coccheri S. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment / S. Coccheri, F. Mannello // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2013. – Vol. 8. – P. 49-65.
26. Lanver D .A. Sulodexide: a renewed interest in this glucose-aminoglycan / D. A. Lanver, B. R. Lucchesi // *Cardio. Drug.* – 2006. – N 24 (3-4). – P. 214-226.