

ВЛИЯНИЕ ОПОЛАСКИВАТЕЛЕЙ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА НА РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

¹Чичерина Е.Н., ²Штина Д.Ю., ³Любченко Е.С.

¹ ФГБОУ ВО Кировская ГМУ Минздрава России, Россия, (610027, Киров, улица Карла Маркса, 112)

² ФГБОУ ВО Кировская ГМУ Минздрава России, Россия, (610027, Киров, улица Карла Маркса, 112)

³ФГБОУ ВО Кировская ГМУ Минздрава России, Россия, (610027, Киров, улица Карла Маркса, 112)

Статья посвящена роли ополаскивателей полости рта в личной гигиене людей, страдающих сахарным диабетом второго типа. В результате проведенного нами литературного обзора мы пришли к выводу о том, что ополаскиватели полости рта, обладающие антибактериальным эффектом, количественно и качественно изменяют состав микрофлоры полости рта, тем самым видоизменяя метаболизм оксида азота (II), играющего ключевую роль в патогенезе сахарного диабета второго типа и его осложнений.

Основной продуцент оксида азота (II) в полости рта - микроорганизм *Veillonella* spp., который не является патогенным для организма человека. Средства гигиены с антибактериальными свойствами способны подавлять рост этих бактерий, тем самым уменьшать количество оксида азота (II), который поступает в организм человека преимущественно с пищей. Дефицит этой молекулы приводит к увеличению риска возникновения сахарного диабета второго типа у здоровых индивидуумов, а у людей с данной патологией приводит к развитию таких осложнений как диабетическая ретинопатия, нефропатия, синдром диабетической стопы и других нарушений органов и систем. На основании литературных данных доказано, что пациенты, страдающие данным соматическим заболеванием, нуждаются в специальных средствах по уходу за полостью рта

Ключевые слова: сахарный диабет, оксид азота (II), ополаскиватели, микрофлора, ротовая полость

EFFECT OF MOUTHWASH ON THE DEVELOPMENT OF DIABETES AND ITS COMPLICATIONS

¹Chicherina E. N., ²Shtina D.Y., ³Lyubchenko E. S.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Karl Marx Street , 112)

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Karl Marx Street , 112)

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, Karl Marx Street , 112)

The article is devoted to the role of mouth rinsers in personal hygiene of people suffering from type 2 diabetes mellitus. As a result of our literature review, we came to the conclusion that oral rinsers with antibacterial effect quantitatively change the composition of the microflora of the oral cavity, thereby modifying the metabolism of nitric oxide (II), which plays a key role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and its complications.

The main producer of nitric oxide (II) in the oral cavity is the microorganism *Veillonella* spp., which is not pathogenic for the human body. Hygiene products with antibacterial properties can suppress the growth of these bacteria, thereby reducing the amount of nitrogen oxide (II) that enters the human body primarily with food. Deficiency of this molecule leads to an increase in the occurrence of type 2

diabetes in healthy individuals, and in people with this pathology leads to the development of complications such as diabetic retinopathy, nephropathy, diabetic foot syndrome and other disorders of organs and systems. Based on the literature data it is proved that patients suffering from this somatic disease need special means for oral care.

Key words: nitric oxide (II), diabetes mellitus, rinses, microflora, oral cavity

Ополаскиватели полости рта (антимикробные), неоспоримо, являются важной составляющей индивидуальной гигиены ротовой полости. Пользуясь данным средством гигиены, мы не задумываемся о том, какие побочные эффекты он вызывает.

Цель нашего исследования: Теоретически доказать роль ополаскивателей ротовой полости в развитии сахарного диабета (СД) второго типа на основании изменений микрофлоры полости рта при использовании антимикробных ополаскивателей, а также аргументировать выбор жидких средств гигиены для лиц, страдающих данным заболеванием.

Задачи: На основании литературных данных обосновать и доказать роль оксида азота (II) в патогенезе сахарного диабета.

Международная федерация диабета (IDF) опубликовала данные, говорящие о том, что во всем мире число людей с диабетом возросло со 108 миллионов в 1980 году до 422 миллионов в 2014 году [6]. По прогнозам ВОЗ в 2030 году диабет будет занимать 7 место среди причин смертности. В России в 2016 году насчитывается 4,348 млн. пациентов с СД. На сегодняшний день Россия входит в 5 стран-лидеров по количеству заболевших СД. Такое распространение заболевания обусловлено образом жизни (малоподвижность), неправильным питанием, генетическими мутациями и патологией иммунной системы. Согласно последним исследованиям доктора Ракеша Патела и соавторов из Центра свободнорадикальной биологии при Университете Алабамы гигиена полости рта, а именно применение ополаскивателей для полости рта, может увеличить риск развития сахарного диабета II типа у людей с избыточным весом, которые уже подвержены риску прогрессирования развития данного заболевания. Ученые пришли к такому выводу, проанализировав истории болезни 1206 участников с ожирением или избыточной массой тела из проекта SOALS (San Juan Overweight Adults Longitudinal Study). На момент начала исследования никто из участников не болел сахарным диабетом. 43% участников пользовались ополаскивателями для рта ежедневно, 22% повторяли процедуру как минимум дважды в день. На протяжении 3 лет авторы отслеживали развитие предиабета и сахарного диабета II типа. Выяснилось, что двукратное использование ополаскивателя ежедневно приводит к повышению риска развития предиабета и сахарного диабета на 55%. Исследователи связывают это с антимикробным действием ополаскивателей на

микроорганизмы, продуцирующие оксид азота (II), необходимый для регуляции инсулина [7].

Проведенный нами литературный анализ показал неоднозначную точку зрения. Так в эксперименте, проведенном Mendez J.D., Balderas F.L. роль NO в патогенезе сахарного диабета неоднозначна: с одной стороны, в развитии заболевания СД имеет место дефицит оксида азота. На основании экспериментальных данных было выявлено, что введение извне соединения L-аргинина, из которого затем образуется активная молекула NO, влечет за собой уменьшение уровня гипергликемии и дислипидемии, окислительного стресса и ограничивает повреждение Р-клеток поджелудочной железы [8]. В другой работе Ferdinandy P с соавторами сказано, что при избытке оксид азота (II) оказывает прямое апоптотическое влияние на Р-клетки поджелудочной железы, обусловленное одной из функций молекулы NO. Кроме того, одним из механизмов повреждающего действия избыточного NO является его способность образовывать с супероксид анионами пероксинитриты, обладающие высокой окислительной активностью [9]. Это приводит к абсолютной недостаточности инсулина в крови и развитию сахарного диабета.

Велика роль оксида азота (II) как фактора, провоцирующего развитие микрососудистых осложнений СД [1].

Результаты различных исследований свидетельствуют о том, что СД сопровождается дисфункцией эндотелия сосудов и последний теряет способность к адекватному синтезу вазодилататоров. Наряду со снижением концентрации вазодилататоров, таких как простациклин и оксид азота четко возрастает уровень вазоконстрикторов и прокоагулянтов, наиболее важными среди которых следует считать эндотелин-1, ангиотензин II и тромбосан A2 [1]. Такие нарушения соотношения вазоактивных факторов приводят к нарушению ауторегуляции тонуса сосудов сетчатки и повреждению внутрисосудистой гемодинамики. В экспериментальных работах было показано, что NO расслабляет тонус преимущественно приносящей (афферентной) артериолы клубочка, не влияя на тонус выносящей (эфферентной) артериолы. [1] Подобная дисрегуляция тонуса артериол приводит к увеличению клубочкового кровотока (гиперфузии почек) и установлению высокого градиента внутриклубочкового гидростатического давления (внутриклубочковой гипертензии), что сопровождается выраженным повышением СКФ (гиперфилтрацией). Именно эти изменения внутрисосудистой гемодинамики характеризуют первую функциональную стадию диабетической нефропатии.

Также оксид азота (II) играет важную роль в развитии синдрома диабетической стопы (СДС): дефицит образования NO ведет к ухудшению состояния интраневрального кровотока, возникает состояние хронической ишемии нерва, что способствует нарушению скорости

распространения возбуждения по нервному волокну. [1] Развивается периферическая нейропатия, являющаяся одним из факторов риска развития СДС.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что роль оксида азота (II) в развитии таких заболеваний как СД достаточно велика. К сожалению, некоторые аспекты во взаимосвязи NO и патогенеза СД остаются малоизученными.

Среди бактерий, входящих в микрофлору полости рта, отмечены виды, способные восстанавливать соли азотной кислоты сначала до нитрита, а затем до катиона аммония, образуя целый ряд промежуточных продуктов. То есть в ротовой полости присутствуют микроорганизмы, продуцирующие такие ферменты как нитратредуктаза и нитритредуктаза, которые играют большую роль в образовании NO [4].

Именно поэтому людям, страдающим заболеванием СД, нужно с особой тщательностью подходить к выбору средств гигиены полости рта. Ведь неправильное решение о выборе и использовании антимикробных средств гигиены, которые воздействуют не только на патогенную, но и на нормальную микрофлору полости рта, может привести к дефициту NO, что уже является фактором риска для возникновения осложнений и прогрессирующего развития данного заболевания.

N-содержащие соединения поступают в организм человека преимущественно с пищей. Первой «станцией», где происходит трансформация нитратов и нитритов является ротовая полость.

Английские биохимики подробно изучали метаболизм нитратов и обнаружили, что до четверти всех съеденных нитратов с кровью возвращаются в клетки ротовой полости и выделяются в слюну. Здесь они превращаются в нитриты и со слюной попадают в пищеварительный тракт. Примерно 20 % нитратов под действием микрофлоры ротовой полости восстанавливаются в нитриты, которые составляют примерно 80 % всех нитритов, присутствующих в содержимом желудка [5].

Основным продуцентом нитратредуктазы в ротовой полости являются бактерии рода *Veillonella* spp. Эти анаэробные бактерии утилизируют молочную и другие органические кислоты, образуемые стрептококками, лактобациллами, дрожжами и актиномицетами, противодействуют смещению pH в кислую сторону за счет молочнокислого брожения [2]. Ключевую роль играет *Veillonella* spp., участвуя в предотвращении колонизации или распространении патогенных микроорганизмов. Этот вид микроорганизмов считается так же "первичным колонизатором" поверхности зубов, он создает новые участки для адгезии других бактерий полости рта, изменяя местную среду, что влияет на способность других бактерий выжить в биопленке зубной бляшки как патогенных так и "полезных" микроорганизмов.

Таким образом, выявление в ротовой полости таких бактерий как *Veillonella* spp. является хорошим показателем.

В 2009 году на базе Харьковского Национального медицинского университета проводилось исследование «Влияние жидких средств гигиены на состояние микрофлоры полости рта». Участники исследования в количестве 30 человек (3 группы по 10 человек) пользовались в течение 4 недель одним из предложенных ополаскивателей: «Образец 1» (действующее вещество 0,2 % раствор хлоргексидина), «Образец 2» (активный ингредиент 0,05 % цетилпиридинхлорид), «Образец 3» (основные действующие ингредиенты хлоргексидина диглюконат 20 % и лактат алюминия) [3]. По результатам данного исследования показано, что до начала эксперимента у студентов присутствовали множественные ассоциации из анаэробных и аэробных микроорганизмов. В 13,2% случаев был выделен патогенный стафилококк, в количестве $10^5 - 10^7$ КОЕ/мл при норме $10^2 - 10^3$ КОЕ/мл. Штаммы анаэробных бактерий, в которые входит и интересующая нас бактерия *Veillonella* spp, и другие представители нормальной микрофлоры (лактобактерии, коринебактерии, нейссерии, эпидермальные стафилококки) были в пределах нормы. Также был отмечен рост *Candida albicans*, *S. Pyogenes* и микроорганизмов кишечной группы.

После двух недель использования ополаскивателя «Образец 1» было отмечено резкое снижение роста всех микроорганизмов в биоптате полости рта. Из микрофлоры полностью исчезли энтерококки, нейссерии и бактерии кишечной группы. По прошествии 4 недель отметился рост эпидермальных стафилококков, нейссерий, кандид, лактобактерий, бактерий кишечной группы, энтерококков. Полностью был подавлен рост коринебактерий и анаэробных микроорганизмов [3].

Также после использования средства гигиены «Образец 2» в течении 2 недель было выявлено снижение количества всех микроорганизмов. Энтерококки, представители кишечной группы и коринебактерии не были выявлены. Спустя еще две недели количество представителей всех видов микроорганизмов продолжило снижаться. В биоматериале снова появились энтерококки и микроорганизмы кишечной группы, в то же время не высеялись представители коринебактерий и нейссерий [3].

В группе исследуемых, использующих ополаскиватель полости рта «Образец 3», спустя две недели также отмечалось резкое снижение численности всех видов микроорганизмов, энтерококки не были выявлены. По истечению срока эксперимента было отмечено прогрессирование снижения количества некоторых микроорганизмов, отметился рост *Candida albicans*, энтерококков, лактобактерий. Представители кишечной группы микроорганизмов высеяны не были [3].

Таким образом, в данном исследовании показано, что после применения данных ополаскивателей снизился рост не только патогенной, но и нормальной микрофлоры полости рта. При использовании любого из трех ополаскивателей полости рта отмечается сниженный показатель анаэробных микроорганизмов, к которым относится и основной продуцент нитратредуктазы - *Veillonella* spp, что, несомненно, при длительном использовании данных средств гигиены может привести к возникновению риска развития сахарного диабета и его осложнений, вследствие нарушения метаболизма биологически активной молекулы NO в полости рта, а ,соответственно, и во всем организме.

В своей работе мы проанализировали состав ополаскивателей для полости рта разработанных специально для людей страдающих сахарным диабетом. Активные ингредиенты данных ополаскивателей: бетаин, бисаболл и экстракты растений (розмарин, ромашка, хвощ, шалфей, крапива, мелисса, хмель, овес), лактат алюминия, триклозан, масла эвкалипта и чайного дерева. Стоит отметить наличие в составе одного из средств гигиены триклозана.

Триклозан – антисептический препарат, обладающий выраженной антибактериальной активностью. Этот препарат высоко активен для грамм-положительных бактерий, и хотя его действие менее выражено по отношению к грамм-отрицательным бактериям, к которым относится *Veillonella* spp., доказано, что чувствительность этих микроорганизмов к триклозану в сочетании с рядом других препаратов значительно высока. Таким образом, не исключен риск развития сахарного диабета и его осложнений даже при использовании специальных средств гигиены, что требует дальнейших исследований в этой области.

Вывод: На основании проведенного нами обзора литературы можно сделать вывод о том, что ополаскиватели полости рта действительно могут сыграть немаловажную роль в развитии сахарного диабета и его осложнений. Длительное применение жидких средств гигиены может привести к нарушению видового состава нормальной микрофлоры полости рта, особенно в отношении нормоциноза, среди которых особую роль для людей, страдающих сахарным диабетом, играют анаэробные организмы (*Veillonella* spp.). Именно поэтому назначение специальных средств гигиены должно проходить под строгим контролем врачей-специалистов с учетом индивидуальных особенностей пациента и с соблюдением клинических рекомендаций.

Литература:

1. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Анциферов М.Б., Кузнецова Т.В., Кобылянский А.Г. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете// САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – 2002 – т. 2 – стр. 56-63
2. Вавилова, Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т.П. Вавилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 201 с.
3. Донцова Д.А., Рябоконь Е.Н., Осолодченко Т.П., Штикер Л.Г. Влияние жидких средств гигиены на состояние микрофлоры зубного налета. // Annals of Mechnikov Institute, // -2009.- N.1.- С.- 48-52.
4. Комарова, В.И. Метаболизм нитратов в ротовой жидкости человека: автореф. дис. ... канд. биол. наук / В.И. Комарова. – Петербург, 2001.
5. Романенко Е.Г., Ковач И.В., Руденко А.И., Кленина И.А. Роль метаболитов оксида азота в патогенезе воспалительных заболеваний тканей полости рта и желудочно-кишечного тракта // Вестник проблем биологии и медицины – 2010 – вып. 3 – стр. 38
6. Тарасенко Н.А. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТЬ, ПРОГНОЗЫ, ПРОФИЛАКТИКА // Современные проблемы науки и образования. – 2017 – № 6.
7. Kaumudi J.JoshiPuraab, Francisco J.Muñoz-Torresa, Evangelia Morou-Bermudez, Rakesh P.Patel Over-the-counter mouthwash use and risk of pre-diabetes/diabetes / / Nitric Oxide. — 2017. — Dec. — P. 14—20
8. Mendez J.D., Balderas F.L. Inhibition by L-arginine and spermidine of hemoglobin glycation and lipid peroxidation in rats with induced diabetes / / Biomed. Pharmacother. — 2006. — Jan. — 60(1). — P. 26—31
9. Ferdinandy P., Danial H., Ambrus I., Rothery R.A., Schulz R. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure / / Circ. Res. — 2000. — Vol. 87 (3). — P. 241—247.