




**В.С. Іванов,**   
**О.А. Макаренко,**   
**О.В. Деньга** \* 

## КОРЕКЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ КОМПЛЕКСУ ПРЕПАРАТІВ В УМОВАХ ПАТОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ

ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»  
вул. Рішельєвська, 11, Одеса, 65026, Україна  
SE «The Institute of stomatology and maxillo-facial surgery National academy of medical sciences of Ukraine»  
Risheliyevska str., 11, Odesa, 65026, Ukraine  
\*e-mail: oksanadenga@gmail.com

**Цитування:** *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 4. С. 38-42

**Cited:** *Medicni perspektivi*. 2022;27(4):38-42

**Ключові слова:** внутрішньоутробна гіпоксія тканин, карієсогенна дієта, карієс-профілактичний ефект, рослинні поліфеноли, щури

**Key words:** *intrauterine tissue hypoxia, cariogenic diet, caries-prophylactic effect, plant polyphenols, rats*

**Реферат.** Корекція метаболічних змін у тканинах ротової порожнини щурів за допомогою комплексу препаратів в умовах патологічних факторів. Іванов В.С., Макаренко О.А., Деньга О.В. Гіпоксія – типовий патологічний процес, що виникає при недостатньому постачанні тканин киснем або при порушенні його утилізації. Одним з найважливіших патогенетичних факторів розвитку тканинної гіпоксії є дезінтеграція структури мітохондріальних мембран, що виникає під впливом різних етіологічних факторів. У дітей, які перенесли гіпоксію в антенатальному періоді, значно збільшується частота затримок у розвитку, а також показано підвищення захворюваності на карієс порівняно зі здоровими дітьми. Виходячи з вищесказаного, ця робота є актуальною для сучасної стоматології. Робота присвячена вивченню стану зубощелепної системи та тканин ротової порожнини щурів під впливом комплексу препаратів в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, тиреоїдної недостатності та дефіциту фтору. Об'єктами дослідження були 25 самок білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЦЛІХ НАМН», яких тримали на стандартному раціоні віварію. Тварини були розподілені на три групи: інтактна (7 щурів), модель патології (8 щурів), модель патології та комплекс препаратів (8 щурів). Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли нижні щелепи та пульпу. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що запропонований лікувально-профілактичний комплекс виявив виражену карієс-профілактичну та пародонтопротекторну дію. Карієс-профілактична ефективність комплексу здійснювалася завдяки його здатності стимулювати мінералізуючу функцію пульпи зубів, а саме – збільшувати активність лужної фосфатази пульпи, як показника активації остеобластів, на тлі зниження активності кислої фосфатази, маркера остеокластів.

**Abstract.** Correction of metabolic changes in the tissues of oral cavity of rats using a complex of drugs under the conditions of pathological factors. Ivanov V.S., Makarenko O.A., Dienha O.V. Hypoxia is a typical pathological process that occurs when tissues are insufficiently supplied with oxygen or when its utilization is impaired. One of the most important pathogenetic factors in the development of tissue hypoxia is the disintegration of the structure of mitochondrial membranes which occurs under the influence of various etiological factors. In children who suffered hypoxia in the antenatal period, the frequency of developmental delays is significantly increased, and the incidence of caries is also shown to increase as compared to healthy children. Based on the above, this work is relevant for modern dentistry. The work is devoted to the study of the state of the maxillofacial system and tissues of the oral cavity of rats under the influence of the complex of drugs under the conditions of intrauterine hypoxia, cariogenic diet, thyroid insufficiency and fluorine deficiency. The subjects of the study were 25 female white rats of the Wistar line of herd breeding from the vivarium of the SE "ISMFS NAMS" kept on a standard vivarium diet. The animals were divided into three groups – intact (7 rats), pathology model (8 rats), pathology model and drug complex (8 rats). Animals were removed from the experiment under thiopental anesthesia (40 mg/kg). Lower jaws and pulp were removed. As a result of the research, it was established that the proposed treatment-prophylactic complex has a pronounced caries-prophylactic and periodontoprotective effect. The caries-preventive effectiveness of the complex was due to its ability to stimulate the mineralizing function of the dental pulp, namely, to increase the activity of alkaline phosphatase of the pulp, as an indicator of the activation of osteoblasts, against the background of a decrease in the activity of acid phosphatase, a marker of osteoclasts.

Гіпоксія – типовий патологічний процес, що виникає при недостатньому постачанні тканин киснем або при порушенні його утилізації. Розрізняють декілька типів гіпоксичних станів, серед яких вивчена тканинна, або гістотоксична, гіпоксія. Розвивається цей тип гіпоксії в результаті порушення здатності клітин поглинати кисень або в умовах зменшення ефективності біологічного окиснення в результаті роз'єднання процесів окиснення і фосфорилування. Утилізація кисню тканинами може ускладнюватися при дії різних інгібіторів ферментів біологічного окиснення, змінах фізико-хімічних умов їх дії, порушенні синтезу ферментів тканинного дихання [1].

Гіпоксія плода – це комплекс змін в організмі плода через недостатнє постачання його киснем, що призводить до затримки росту плода, появи аномалій розвитку. У дітей, які перенесли гіпоксію в антенатальному періоді, значно збільшується частота затримок у розвитку, а також показано підвищення захворюваності на карієс порівняно зі здоровими дітьми [2]. У них розвивається гіпоксичний синдром з порушенням окиснювально-відновних процесів у мітохондріях, активацією процесу гліколізу, який супроводжується підвищенням у тканинах молочної і піровиноградної кислот, перекисних сполук [3].

У зв'язку з вищевикладеним, важливим для профілактики і лікування таких станів є використання в клінічній практиці антигіпоксантів й антиоксидантів.

Метою цього дослідження було вивчення стану зубощелепної системи та тканин ротової порожнини щурів під впливом комплексу препаратів в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, тиреоїдної недостатності та дефіциту фтору.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктами дослідження були 25 самок білих щурів лінії Вістар стадного розведення з віварію ДУ «ІСЦЛХ НАМН», яких тримали на стандартному раціоні віварію. Щури, що використовувалися в експериментах, були здорові, мали вільний доступ до води та їжі. Усі впливи на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного комітету МОЗ України та Міжнародних етичних вимог і правил роботи з лабораторними тваринами [4, 5]. Тварини були розподілені на три групи (інтактна (7 щурів), модель патології (МП) (8 щурів), МП+«Макромол»+ПФП+препарат фтору (8 щурів)).

Щурам групи МП відтворювали таке:

Карієс зубів відтворювали у щурів в 1-місячному віці шляхом переведення тварин на карієсогенний раціон за Стефаном [6], який вони отримували протягом 30 днів.

Внутрішньоутробну гіпоксію в самок-матерів моделювали таким чином: в ексікатор середнього розміру висаджували вагітну самку щура приблизно після тижня запліднення, герметично закривали кришкою до появи ознак термінальної стадії гіпоксії. Відтворення інтервальної гіпоксії проводили 5 днів поспіль через 24 години. Для подальшого дослідження використовували потомство цих самок у віці 2 місяці.

Моделювання експериментального гіпотиреозу проводили у щурів за допомогою введення тиреостатика мерказолілу (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна). Протягом 15 днів щури отримували препарат у дозі 25 мг/кг щодня, протягом наступних 15 днів дозу збільшили до 50 мг/кг. Одночасно щурам давали питну воду зі зниженою концентрацією фтору 0,2 мг/л.

У щурів третьої групи на фоні відтворення моделі патології досліджували комплекси лікувально-профілактичних препаратів «Макромол» (ВП «Євро плюс», Дніпро, Україна), поліфенолів рослинного походження з листя подорожника великого з робочою назвою ПФП (ЗАТ «Ліктрави», Житомир, Україна) та препарат фтору для дітей «Natural fluoride». Протягом 15 днів щури отримували «Макромол» у дозі 400 мг/кг, препарат ПФП 150 мг/кг та препарат фтору «Natural fluoride» (SIA «Bionorm», Латвія) у дозі 150 мг/кг щодня.

Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли нижні щелепи та пульпу.

У щурів досліджували такі показники: у зубах визначали глибину ураження карієсом, кількість каріозних порожнин. Ступінь атрофії альвеолярного відростка рахували за методом [7]. Активність фосфатаз у пульпі зубів визначали за гідролізом паранітрофенілфосфату. Досліджували вміст кальцію за реакцією з ортокрезолфталеїнкомплексом, вміст фосфору – за відновленням фосфорномолібденової кислоти [8, 9, 10].

Обробку результатів проводили варіаційно-статистичним методом аналізу за допомогою ліцензійної програми Microsoft Office Excel 2016. Статистичну обробку результатів експериментального дослідження проводили методами варіаційного аналізу з використанням критерію Ст'юдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,01$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати досліджень щодо впливу поєданого застосування лікувально-профілактичного комплексу препаратів на стан зубощелепної

системи щурів, які перебували в умовах дії внутрішньоутробної гіпоксії, карієсогенного раціону, гіпофторозу та дефіциту тиреоїдних гормонів, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Вплив композиції профілактичних препаратів на стан зубощелепної системи щурів в умовах відтворення комплексу патологічних факторів (M±m)**

№	Групи тварин	Ступінь атрофії альвеолярного відростка (%)	Кількість каріозних порожнин на 1 щура	Глибина уражень зубів карієсом (у балах)
1	Інтактна	17,2±1,8	1,9±0,4	2,1±0,4
2	Комплексна модель патології (МП)	24,6±1,5 p<0,01	3,4±0,3 p<0,001	3,7±0,2 p<0,001
3	МП+«Макромол» + ПФП + Фтор	21,5±1,9 p<0,1 p <sub>1</sub> <0,1	2,5±0,2 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,1	2,8±0,2 p<0,1 p <sub>1</sub> <0,01

**Примітки:** p – показник вірогідності відмінностей порівняно з інтактною групою; p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою МП.

Пероральне щоденне застосування мінерального комплексу в сукупності з місцевим нанесенням гелю з ПФП привело до значного зниження ступеня атрофії альвеолярного відростка щурів 3-ї групи на 12,6% (p<sub>1</sub><0,1), каріозних порожнин у середньому на 1 щура на 26,5% (p<sub>1</sub><0,1; табл. 1). Вірогідно зменшувалася глибина уражень зубів карієсом (у балах) – на

24,3% (p<sub>1</sub><0,01; табл. 1). Отримані результати свідчать про високу пародонтопротекторну та карієс-профілактичну ефективність комплексу препаратів, який пропонується.

У таблиці 2 наведено дані про мінералізуючу активність пульпи зубів щурів, а саме – активність кислої та лужної фосфатази.

Таблиця 2

**Вплив композиції профілактичних препаратів на активність фосфатаз у пульпі зубів щурів в умовах відтворення комплексу патологічних факторів (M±m)**

Групи тварин	Активність	
	КФ, мкат/г	ЛФ, мкат/г
Інтактна	62,0±4,6	1,98±0,16
Комплексна модель патології (МП)	151,7±5,0 p<0,001	1,02±0,09 p<0,001
МП+«Макромол» + ПФП + Фтор	71,5±5,3 p<0,1 p <sub>1</sub> <0,001	2,43±0,26 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001

**Примітки:** p – показник вірогідності відмінностей порівняно з інтактною групою; p<sub>1</sub> – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою МП.

Активність кислої фосфатази в пульпі зубів щурів 2-ї групи, якій моделювали внутрішньоутробну гіпоксію, карієс, гіпофтороз та гіпотиреоз, була збільшена у 2,4 раза (p<0,001), що говорить про активацію остеокластів у цьому об'єкті дослідження в умовах дії численних

патогенних факторів. Застосування профілактичного комплексу препаратів у щурів 3-ї групи у 2,1 раза (p<sub>1</sub><0,001) гальмувало активність кислої фосфатази в пульпі зубів щурів. При цьому активність цього ферменту відповідала рівню в інтактній групі (табл. 2).



Моделювання комплексної патології сприяло зменшенню активності лужної фосфатази в пульпі зубів тварин 2-ї групи на 48,5% ( $p < 0,001$ ), що говорить про зниження мінералізуючої функції пульпи в патологічних умовах. Під впливом комплексу препаратів активність лужної фосфатази пульпи, яка є маркерним ферментом

одонтобластів, збільшувалася у 2,4 раза ( $p_1 < 0,001$ ) порівняно з показником у 2-й групі та перевищувала рівень активності лужної фосфатази в інтактних тварин в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ; табл. 2).

Стан основних показників мінерального обміну кісткової тканини пародонта представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

**Вплив композиції профілактичних препаратів на стан мінерального обміну в кістковій тканині пародонта щурів в умовах відтворення комплексу патологічних факторів ( $M \pm m$ )**

Групи тварин	Активність ЛФ, мккат/кг	Вміст	
		кальцію, ммоль/г	фосфору, ммоль/г
Інтактна	143,8±2,20	3,35±0,12	6,07±0,25
Комплексна модель патології (МП)	73,5±1,03 $p < 0,001$	2,18±0,09 $p < 0,001$	4,15±0,08 $p < 0,001$
МП+«Макромол» + ПФП + Фтор	124,7±1,52 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	3,09±0,13 $p < 0,1$ $p_1 < 0,001$	5,23±0,19 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$

**Примітки:**  $p$  – показник вірогідності відмінностей порівняно з інтактною групою;  $p_1$  – показник вірогідності відмінностей порівняно з групою МП.

Рівень усіх досліджуваних параметрів у кістковій тканині щелеп тварин 2-ї групи вірогідно зменшувався: активність лужної фосфатази – на 48,9% ( $p < 0,001$ ), вміст кальцію – на 34,9% ( $p < 0,001$ ), вміст фосфору – на 31,6% ( $p < 0,001$ ). Зниження наведених показників кісткової тканини пояснює збільшення атрофії альвеолярного відростка в щурів, які зазнали внутрішньоутробної гіпоксії, що зростало в умовах карієсогенного раціону, гіпофторозу та тиреоїдної недостатності.

Комплекс препаратів мінералів та гель з ПФП вплинули на стан мінерального обміну в кістці альвеолярного відростка в умовах дії несприятливих факторів. Так, комплекс збільшував активність лужної фосфатази порівняно зі значеннями 2-ї групи в 1,7 раза ( $p_1 < 0,001$ ) і наближався до рівня в інтактній групі ( $p < 0,001$ ).

Дані про безпосередній вплив препаратів поліфенолів рослинного походження з листя подорожника великого в поєднанні з препаратами фтору на кісткову тканину і дентин (у т.ч. і зв'язок з карієсом) практично відсутні. Експериментальні дані біохімічних і цитоморфологічних досліджень останніх років свідчать про значну роль рослинних поліфенолів (ПФП) у забезпеченні резистентності епітеліальної тканини ротової

порожнини до пошкоджуючих факторів різної природи [1]. Були встановлені протизапальні властивості й посилення швидкості епітелізації та регенерації тканин ясен щурів під впливом ПФ рослинного походження [7]. Важливим для профілактики та лікування таких станів є застосування антигіпоксантів та антиоксидантів. До рослин-антигіпоксантів та антиоксидантів відноситься Подорожник великий (*Plantago major*), листя якого містить велику кількість різноманітних флавоноїдів, гіркі та дубильні речовини, ферменти (емульгін, інвертин), вітамін С, лимонну кислоту, каротин, слиз, фітонциди, сапоніни, аукубін, жирні олії та ін. У зв'язку з вищевикладеним, важливим є використання розробленого лікувально-профілактичного комплексу в умовах карієсогенного раціону, гіпофторозу та тиреоїдної недостатності.

#### ВИСНОВКИ

1. Запропонований лікувально-профілактичний комплекс у щурів в умовах відтворення внутрішньоутробної гіпоксії, карієсу зубів, дефіциту фтору та тиреоїдної недостатності виявив виражену карієс-профілактичну та пародонтопротекторну дію.

2. Карієс-профілактична ефективність запропонованого комплексу здійснювалася завдяки

його здатності стимулювати мінералізуючу функцію пульпи зубів, а саме – збільшувати активність лужної фосфатази пульпи, як показника активації одонтобластів, на тлі зниження активності кислої фосфатази, маркера остеобластів.

3. Пародонтопротекторна дія використаного комплексу формувалась завдяки його властивостям підвищувати активність лужної фосфатази, вмісту кальцію та фосфору на тлі зниження кислої фосфатази в кістковій тканині

пародонта шурів, яким моделювали комплексний патологічний стан.

**Внески авторів:**

Іванов В.С. – концептуалізація, методологія;

Макаренко О.А. – дослідження, перевірка, ресурси, курація даних;

Дєньга О.В. – формальний аналіз, ведення.

**Фінансування.** Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**REFERENCES**

1. Zarubina IV [Modern ideas about the pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2011;9(3):31-48. Russian.

2. Maksimov AL, Averjanova IV. [Informative value of the test with respiration to assess the resistance of the body of young men to the combined effects of hypoxia and hypercapnia]. *Fiziologicheskii zhurnal im. IM Sechenova*. 2017;103(9):1057-68. Russian.

3. Gridin LA. [Modern ideas about the physiological and therapeutic and prophylactic effects of hypoxia and hypercapnia]. *Medicina*. 2016;4(3):45-68. Russian. Available from: <https://www.fsmj.ru/download/15/06.pdf>

4. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. [Internet]. Strasbourg: Council of Europe; 1986 [cited 2022 Oct 20]. Available from: <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html>

5. [Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated March 16, 2012, No. 249 "On the approval of the Procedure for carrying out experiments and experiments on animals by scientific institutions"]. (2012). Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>

6. Shnaider SA, Levitsky AP. [Experimental Dentistry. Pt.1. Experimental models of dental diseases]. Odesa: KP «Odeska miska drukarnia»; 2017. Russian.

7. Tkachenko YeK, Nikolaeva AV, Novoselskaya NG. [The effect of preparations of plant polyphenols and vitamin-mineral complex on the state of the intercellular matrix of the periodontium and the oral mucosa of rats with hypoestrogenism]. *Visnyk stomatolohii*. 2014;1(86):16-20. Russian. Available from: <http://www.visnyk.od.ua/index.php/mainjournal/issue/view/138>

8. Tsviakh OO. [The influence of stress on the state of the pro-oxidant-antioxidant system of the stomach of rats with a lack and excess of melatonin]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2013;1(102):254-258. Ukrainian. Available from: [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE\\_FILE\\_DOWNLOAD=1&Image\\_file\\_name=PDF/Vpbm\\_2013\\_3\(1\)\\_57.pdf](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/Vpbm_2013_3(1)_57.pdf)

9. Yelins'ka AM, Kostenko VO. [Mechanisms of disorganization of rat periodontal connective tissue under conditions of systemic inflammation]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukraïnskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2018;1(61):175-7. Ukrainian. Available from: [http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/11328/1/Mechanisms\\_of\\_connective\\_tissue\\_disruption.pdf](http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/11328/1/Mechanisms_of_connective_tissue_disruption.pdf)

10. Granchuk A, Granchuk G, Gudumak VS. [Activity of metabolic processes in the mandibular bone tissues of albino rats using zinc coordination compounds (experimental study, stage 1)]. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2019;12-2(90):196-200. doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2019.90.12.041>

Стаття надійшла до редакції  
21.10.2022

