

УДК: 616.314.17-008.1-06:616.71-007,234]-085.27-07:616.155.34-07]-092.9

## ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

*О.І. Годована<sup>1</sup>, О.Ю. Ключівська<sup>2</sup>, Р.С. Стойка<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Кафедра терапевтичної стоматології ФПДО (зав. - проф. В.М. Зубачик)

<sup>2</sup> Інститут біології клітини НАН України, Львів  
Відділ регуляції проліферації клітин і апоптозу

### Реферат

**Мета** праці полягала у цитохімічному дослідженні активності кислоти і лужної фосфатази у ясенній капілярній крові та крові хвостової вени експериментальних тварин (щурів), в яких було індуковано остеопороз скелетних кісток та альвеолярних відростків щелеп (пародонтит). Таке дослідження проводили перед- та після лікування тварин різними остеотропними препаратами.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводили на 35 щурів-самках, поділених на 7 дослідних груп, у 6-ти з яких був змодельований остеопороз скелетних кісток і пародонтит. Фармакологічну корекцію проводили у 4-х групах препаратами "Остеогенон", "Вітрум® Остеомаг", "Бівалос®" і "Терафлекс®". Через 1 та 2 місяці після лікування проводили забір ясенної капілярної крові та крові хвостової вени для визначення активності кислоти фосфатази в лейкоцитах і лужної фосфатази у нейтрофілах.

**Результати й обговорення.** Серед 4-х застосованих впродовж 2-х місяців препаратів ("Остеогенон", "Вітрум® Остеомаг", "Бівалос®" і "Терафлекс®") лише "Терафлекс®" забезпечував статистично достовірну нормалізацію активності кислоти та лужної фосфатази в ясенній капілярній крові порівняно з підвищеною активністю зазначених ферментів у крові тварин з індукованим остеопорозом. Найбільш наближені до контролю (група №1 - клінічно здорові тварини) показники активності кислоти і лужної фосфатази виявлені через 2 місяці у групі №6, якій давали "Терафлекс®". Одержані дані вказують на протизапальну і пародонтопротекторну дію цього остеотропного препарату.

**Висновки.** Досліджені показники активності кислоти і лужної фосфатази у крові щурів за умов експериментального пародонтиту на тлі остеопоротичних змін скелету. Виявлені зміни свідчать про залучення певних патогенетичних механізмів. Їх вдається нормалізувати остеотропним препаратом "Терафлекс®", який можна рекомендувати для оптимізації тактики лікування пародонтиту на тлі остеопоротичних змін скелету.

**Ключові слова:** пародонтит, остеопороз, остеотропні препарати, глікозаміноглікани, кров, кислота і лужна фосфатаза

### Abstract

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF EXPERIMENTAL PARODONTITIS AGAINST THE BACKGROUND OF SYSTEMIC OSTEOPOROSIS BY "TERAFLEX®" DRUG

### BASED ON GLYCOSAMINOGLYCANS: ASSESSMENT BY THE LEVEL OF ACTIVITY OF ACID AND ALKALINE PHOSPHATASE

*O.I. HODOVANA<sup>1</sup>, O.Yu. KLUCHIVSKA<sup>2</sup>, R.S. STOIKA<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

<sup>2</sup> Institute of Cell Biology, National Academy of Sciences, Lviv

**Aim** of this study was to use cytochemical approach for measuring the activity of acid and alkaline phosphatase in gingival capillary blood and blood of tail vein of the laboratory rats with chemically induced osteoporosis of skeletal bones and parodontitis without and after animal treatment with a series of the osteotropic agents.

**Material and Methods.** 35 female rats used in the study were divided into 7 groups among which 6 groups contained animals with chemically induced osteoporosis and parodontitis. Pharmacological correction was applied in 4 groups treated with "Osteogenon", "Vitrum® Osteomag", "Bivalos®" and "Teraflex®" medications. After 1 and 2 months of such treatment, gingival capillary blood and blood of tail vein were obtained and used for measurement of the enzymatic activity of acid phosphatase in leukocytes and alkaline phosphatase in neutrophils.

**Results and Discussion.** Among 4 used medications ("Osteogenon", "Vitrum® Osteomag", "Bivalos®" and "Teraflex®") it was only one ("Teraflex®") whose application for 2 months led to statistically significant normalization of the activity of acid and alkaline phosphatases in the gingival capillary blood compared to the increased level of activity of these enzymes in blood of animals with the induced osteoporosis process. "Teraflex®" also demonstrated marked anti-inflammatory and parodontoprotecting effects in the treated animals.

**Conclusion.** The osteotropic agent "Teraflex®" is the most effective in treatment of the induced parodontitis on the background of the osteoporotic changes in the skeleton. The activities of acid and alkaline phosphatases in the gingival capillary blood are convenient biochemical indicators which can be used for optimization of the applied therapeutic tactics during treatment of such pathology.

**Keywords:** parodontitis, osteoporosis, osteotropic agents, glycosaminoglycans, blood, acid and alkaline phosphatases

### Вступ

Тканини скелету і щелепних кісток людського організму є похідними мезенхіми, що становить ок-

рему форму сполучної тканини з високим вмістом міжклітинної речовини і незначною кількістю клітинних елементів. Ці тканини добре організовані за хімічним складом, морфологією та функціями і дуже чутливо реагують на дію різноманітних факторів внутрішнього і зовнішнього середовища [1]. Остеопороз є найбільш поширеним типом метаболічних захворювань скелету й характеризується прогресуючим зниженням кісткової маси з розрахунку на одиницю об'єму кістки щодо нормального показника в осіб різного віку і статі. Порушення мікроархітектури кісткової тканини призводить до підвищення її крихкості, збільшення ризику зламу від мінімальної травми і навіть без її наявності [2-5].

За останні десятиліття зросла кількість наукових праць, автори яких обґрунтовують ймовірний кореляційний зв'язок між низкою показників, що характеризують первинний системний остеопороз і резорбцію кісткової тканини альвеолярного відростка як фундаментальної частини пародонтального комплексу [6, 7, 8, 9]. Проте, незважаючи на зусилля науковців і практичних лікарів-стоматологів, поширеність та інтенсивність генералізованого пародонтиту в різних вікових групах продовжує зростати [10, 11]. Встановлено, що структуру пародонтального комплексу підтримують сульфатовані і нессульфатовані глікозаміноглікани. У кістковій тканині альвеолярних відростків група сульфатованих глікозаміногліканів представлена хондроїтинсульфатами, дерматансульфатом, кератансульфатом і гепарансульфатом [12]. Завдяки своїм фізично-хімічним властивостям, зокрема здатності утворювати протеогліканові агрегати, глікозаміноглікани забезпечують різноманітні функції сполучної тканини: 1) трофічну (активний обмін речовин між кров'ю і тканинами); 2) бар'єрну (захист від зовнішніх подразників, а також модулювання функціонального стану фагоцитів та імунокомпетентних клітин); 3) пластичну (регенерація і заміщення дефектів, а також взаємодія з рецепторами клітинної поверхні та стимуляція міграції фібробластів і проліферації клітин) [13, 14].

В останні роки для оптимізації процесів остеогенезу запропоновано ряд фармакологічних препаратів, які впливають на метаболізм кісткової тканини, підвищують функціональну активність остеобластів, збільшують їхню кількість, сприя-

ють продукції колагену, а також інгібують утворення попередників остеокластів, а відтак і самих остеокластів [15, 16]. Не втрачають актуальності й пошук шляхів і опрацювання лікувальних схем, які включають фармакологічні середники, здатні гальмувати резорбційні процеси кісткової тканини і проявляти пародонтопротекторну дію.

Серед біохімічних маркерів кісткового метаболізму важливу роль відіграє кисла фосфатаза (КФ), яка є чутливим маркером функціональної активності остеобластів, і лужна фосфатаза (ЛФ), як біомаркер активності остеобластів [2, 3]. Віддзеркаленням вищевказаного можуть бути зміни активності фосфатази лейкоцитів капілярної крові як діагностично-прогностичний критерій. Визначення активності КФ лімфоцитів і ЛФ нейтрофілів використовують для діагностики одужання під час запальних процесів.

Із огляду на вже зазначене, метою цієї роботи було цитохімічне дослідження активності кислої і лужної фосфатаз у ясенній капілярній крові (ЯКК) і крові хвостової вени (КХВ) експериментальних тварин (щури). В останніх було модельовано остеопороз скелетних кісток та альвеолярних відростків щелеп. Одержані показники активності згаданих ензимів порівнювали до і після лікування різними остеотропними препаратами.

### Матеріал і методи

Визначення активності КФ і ЛФ ясенної капілярної крові та крові хвостової вени проводили у 35-ти білих нелінійних статевозрілих щурів-самок, маса яких становила 320-350 г. Тварин поділили на 7 груп, кожна з яких включала 5 тварин. Упродовж 2-х місяців у 6-ти групах моделювали системний остеопороз і пародонтит шляхом додавання у раціон тварин Трилону Б ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ , Sigma) у кількості 0,006 г на 100 г маси тварини щоденно у розведенні водою [17]. У порожнині рота щурів гострим екскаватором руйнували тканину ясен біля шийки зубів і проводили аплікацію 6% соляної кислоти.

Згідно розробленої схеми дослідження, група №1 включала 5 здорових тварин, група порівняння №2 - 5 тварин, яким після 2 місячного моделювання остеопорозу, продовжували наступні два місяці давати Трилон Б у вигляді пиття. Група №3 - це 5 тварин, яким після моделювання па-

тологічного процесу для фармакологічної корекції давали препарат "Остеогенон" (Pierre Fabre Medicament Production, Франція) з розрахунку 0,126 мг/кг добової дози людини на одну тварину. У групі №4 тварини отримували препарат "Вітрум® Остеомаг" ("Unipharm Inc.", США) з розрахунку 0,185 мг/кг на одну тварину. Тварини групи №5 отримували препарат "Бівалос®" (Les Laboratoires Servier Industrie, Франція) з розрахунку 0,125 мг/кг на одну тварину, а тварини групи №6 - препарат "Терафлекс®" (Contract Pharmasal Corporation, Bayer Consumer Care AG, США/Швейцарія) з розрахунку 0,094 мг/кг на одну тварину. Група №7 (плацебо) - 5 тварин із змодельованим упродовж 2-х місяців остеопорозом, які після відміни остеопороз-моделювального фактора були переведені на звичайний раціон. Дозу обраних препаратів для тварин визначали з урахуванням коефіцієнта видової стійкості, виходячи з добової дози для людини [18, 19]. Тривалість експерименту складала 4 місяці (2 місяці - моделювання патологічного процесу; наступні 2 місяці - лікування). Перший забір ясенної капілярної крові та крові хвостової вени проводили через 1 місяць після лікування. Другий забір крові - після 2-го місяця лікування. Перед взяттям матеріалу тваринам давали ефірний наркоз.

Забір ясенної капілярної крові здійснювали за допомогою автоматичної піпетки (Finnpipette™, Thermo Scientific, 10-5,000 мкл). Взяття крові з хвостової вени проводили за описаною методикою [20]. Активність КФ у лімфоцитах (50 клітин) визначали за методом Goldberg, Varka у модифікації Р.П. Нарцисова. Активність ЛФ у цитоплазмі нейтрофілів (100 клітин) визначали за допомогою методу азосполучення (Goldberg, Varka), який ґрунтується на розщепленні ЛФ  $\alpha$ -нафтил-фосфату із вивільненням  $\alpha$ -нафтолу, який вступає у реакцію азосполучення із сіллю діазонію [21, 22]. У результаті реакції у місцях вияву активності фермента утворюється осад азобарвника. Результати представлені в умовних одиницях (у.о.), що є усередненим значенням кількості специфічно забарвлених гранул у цитоплазмі з розрахунку на одну клітину.

Досліди з тваринами виконували із дотриманням міжнародних норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших

наукових цілях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, Страсбург, 1986) [23] відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", схвалених I-м Національним конгресом із біоетики (Київ, 2001). Протокол дослідження (№7, від 24 вересня 2012 року) був схвалений комісією з питань біоетики ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням пакету прикладних програм для аналізу даних медично-біологічних досліджень GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Corp.). Для цього результати представляли у вигляді середнього значення досліджуваного параметра (M), стандартної похибки відхилення досліджуваного параметра (m) і показника вірогідності (p) [24]. Різницю вважали вірогідною, якщо  $p < 0,05$ .

### Результати й обговорення

Відомо, що прийом Трилону Б провокує виникнення остеопорозних змін на рівні скелету і через два місяці у тканинах пародонту тварин простежуються патологічні зміни м'яких тканин ясен у вигляді набряку і кровоточивості. Крім того, відбуваються деструктивні процеси у кістці альвеолярних відростків, що супроводжуються формуванням глибоких пародонтальних кишень із гнійним вмістом [17]. Для відновлення ушкоджень, викликаних Трилоном Б у кістковій тканині, у цій роботі використовували 4 фармакологічні препарати: "Остеогенон", "Вітрум® Остеомаг", "Бівалос®" і "Терафлекс®".

Активність КФ визначали перед- і після фармакологічної корекції вищезазначеними препаратами у тварин із патологічним процесом. Виявлено зростання показника активності КФ в усіх групах, зокрема цей показник у лімфоцитах тварин 2-ї групи, які через 2 місяці продовжували отримувати Трилон Б, після завершення 3-го місяця становив у ясенній капілярній крові  $19,5 \pm 1,5$  у.о., а в крові хвостової вени -  $18,0 \pm 1,0$  у.о., порівняно з відповідними показниками у здорових тварин (група №1) -  $14,5 \pm 1,5$  у.о. та  $13,0 \pm 2,0$  у.о. (табл. 1).

Після 4-місячного прийому Трилону Б у тварин 2-ї групи показники обох різновидів крові (ясенна капілярна кров і кров хвостової вени) зростали і вирівнювалися ( $21,5 \pm 2,5$  у.о. і  $21,0 \pm 1,0$  у.о.,

Показники активності кислої та лужної фосфатази за фармакологічної корекції різними остеотропними препаратами

Група тварин	Кров	Кисла фосфатаза (у.о.) в лімфоцитах, на 50 клітин		Лужна фосфатаза (у.о.) в нейтрофілах, на 100 клітин	
		Кількість специфічно забарвлених гранул в цитоплазмі клітин			
		1 місяць	2 місяць	1 місяць	2 місяць
№1 (n=5)	ЯКК	14,5±1,5	13,5±1,5	11,5±1,5	9,5±0,5
	КХВ	13,0±2,0	11,0±1,0	12,0±1,0	11,0±1,0
№2 (n=5)	ЯКК	19,5±1,5*	21,5±2,5*	13,0±1,0	12,5±1,5*
	КХВ	18,0±1,0*	21,0±1,0*	12,5±0,5	13,0±1,0
№3 (n=5)	ЯКК	19,5±0,5*	18,5±0,5*	9,5±0,5	10,5±0,5
	КХВ	17,5±1,5*	16,5±1,5*	8,5±0,5*	11,0±1,0
№4 (n=5)	ЯКК	18,5±0,5*	17,0±1,0*	9,0±1,0	8,0±1,0
	КХВ	20,0±1,0*	18,0±1,0*	8,5±0,5*	8,5±0,5*
№5 (n=5)	ЯКК	16,5±0,5	17,5±0,5*	7,5±0,5*	6,5±0,5*
	КХВ	16,0±1,0	15,5±1,5*	7,0±1,0*	4,5±0,5*
№6 (n=5)	ЯКК	17,5±1,5	14,5±1,5	10,0±1,0	9,5±0,5
	КХВ	16,5±1,5	15,5±0,5*	10,0±2,0	10,0±1,0
№7 (n=5)	ЯКК	18,5±1,5*	17,0±1,0*	12,5±0,5	12,0±1,0*
	КХВ	17,0±1,0*	19,0±1,0*	12,0±1,0	13,0±1,0

ЯКК - ясенна капілярна кров, КХВ - кров хвостової вени;

\* -  $p < 0,05$  (у порівнянні з групою №1).

№1 - клінічно здорові тварини (n=5);

№2 - тварини (n=5), які після 2-місячного моделювання остеопорозу, у наступні два місяці вживали Трилон Б;

№3 - тварини (n=5), які отримували препарат "Остеогенон";

№4 - тварини (n=5), які отримувала препарат "Вітрум® Остеомаг";

№5 - тварини (n=5), які отримували препарат "Бівалос®";

№6 - тварини (n=5), які отримували препарат "Терафлекс®";

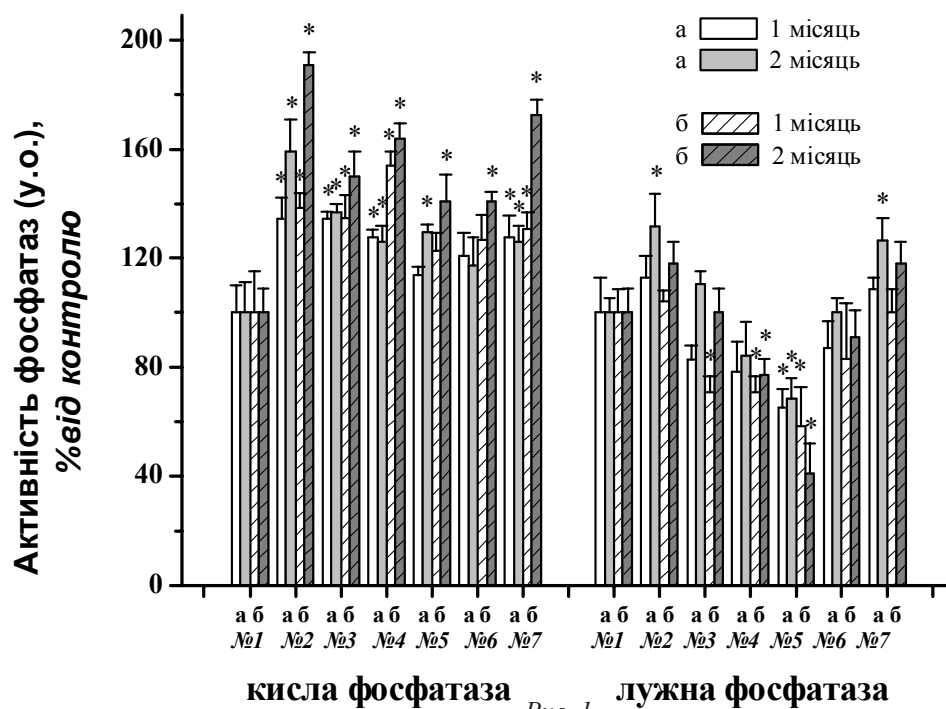
№7 - тварини групи плацебо (n=5)

відповідно), зростаючи на 60% і 90% відносно нормальних показників активності КФ у 1-ї групи (13,5±1,5 у.о. - у ясенній капілярній крові та 11,0±1,0 у.о. - у крові хвостової вени).

Через 1 місяць лікування тварин 3-ї групи, яким вводили препарат "Остеогенон", показник активності КФ становив 19,5±0,5 у.о. у ясенній капілярній крові та 17,5±1,5 у.о. - у крові хвостової вени. Через 2 місяці після лікування даним препаратом показник активності КФ знижувався до 18,5±0,5 у.о. у ясенній капілярній крові і 16,5±1,5 у.о. - у крові хвостової вени, що становило 37% відносно норми. У тваринам групи №4, яким давали препарат "Вітрум® Остеомаг", показники активності КФ несуттєво відрізнялися від показників у групі №3. Через 1 місяць після лікування у ясенній капілярній крові ці показники становили 19,5±0,5 у.о. (ясенна капілярна кров - 28% відносно норми) і 17,5±1,5 у.о. (кров хвостової вени - 54% відносно норми), а через 2 місяці - відповідно 18,5±0,5 у.о. (ясенна капілярна кров - 24% відносно норми) та 16,5±1,5 у.о. (кров хвостової вени - 64% відносно норми). Порівняно з показниками 2-ї, 3-ї і 4-ї груп, нижчими були по-

казники, виявлені після застосування препарату "Бівалос®" (група №5). Через 1 місяць після лікування показники ясенної капілярної крові та крові хвостової вени знаходилися на однаковому рівні - 16,5±0,5 у.о. і 16±1 у.о., відповідно). Через 2 місяці після введення препарату "Вітрум® Остеомаг" у ясенній капілярній крові виявлено зростання рівня активності КФ до 17,5±0,5 у.о., у той час як у крові хвостової вени цей показник зменшувався до 15,5±1,5 у.о.

Після лікування, найбільш наближеними до показників активності КФ нормальної крові були показники у групі №6, тваринам якої для фармакологічної корекції остеопоротичного процесу вводили препарат на основі глікозаміногліканів "Терафлекс®". Через 1 місяць після такого лікування показники КФ ясенної капілярної крові становили 17,5±1,5 у.о. порівняно з 18,5±1,5 у.о. у групі плацебо (№7) і показником 14,5±1,5 у.о. у 1-ї групи. Через 2 місяці після лікування цим препаратом, у групі №6 рівень активності КФ знижувався ще помітніше - 14,5±1,5 у.о. у ясенній капілярній крові та 15,5±0,5 у.о. у крові хвостової вени. На тлі результатів групи плацебо №7 (17±1 у.о.



кисла фосфатаза лужна фосфатаза

Рис. 1

Активність кислої та лужної фосфатази у щурів за фармакологічної корекції індукованого остеопорозу і пародонтиту: а - ясення капілярна кров (ЯКК), б - кров хвостової вени (КХВ);  
\* -  $p < 0,05$  (у порівнянні з групою №1), групи №1 - №7 - позначення як у табл. 1

у ясенній капілярній крові та  $19 \pm 1$  у.о. у крові хвостової вени), ці показники 6-ї групи були найбільш наближеними до показників групи №1 (норма), у якій показники становили  $13,5 \pm 1,5$  у.о. у ясенній капілярній крові та  $11,0 \pm 1,0$  у.о. у крові хвостової вени (рис. 1).

Аналізуючи одержані результати щодо активності ЛФ, ми не виявили суттєвого зростання показників активності ЛФ у тварин 2-ї групи і 7-ї групи (плацебо) через 1 місяць після 2-місячного моделювання патологічного процесу (див. Табл. 1). У групі №2 через 1 місяць після продовженого введення тваринам Трилону Б показники активності ЛФ у ясенній капілярній крові становили  $13,0 \pm 1,0$  у.о. порівняно з  $11,5 \pm 1,5$  у.о. - показниками групи №1 та  $12,5 \pm 0,5$  у.о. у крові хвостової вени у тварин 2-ї групи у порівнянні з  $12,0 \pm 1,0$  у.о. - показниками групи №1. Через 2 місяці даний показник у ясенній капілярній крові групи №2 становив  $12,5 \pm 1,5$  у.о., що було на 32% вище за нормальний показник -  $9,5 \pm 0,5$  у.о. Рівень ЛФ у крові хвостової вени тварин групи №2 через 2 місяці становив  $13,0 \pm 1,0$  у.о., що було вище за аналогічний показник ( $11,0 \pm 1,0$  у.о.) у групи №1 (норма). У тварин групи-плацебо (№7) також виявлено помітне зростання рівня ЛФ у ясенній капілярній крові та крові хвостової вени. Через 1 і 2 місяці

показники активності ЛФ у ясенній капілярній крові становили  $12,5 \pm 0,5$  у.о. і  $12,0 \pm 1,0$  у.о., що на 26% вище за норму. Показники ЛФ крові хвостової вени становили  $12,0 \pm 1,0$  у.о. і  $13,0 \pm 1,0$  у.о., відповідно.

Іншу картину щодо показників активності ЛФ простежували у тварин решти груп. Так, у тварин групи №3, яким давали препарат "Остеогенон", через 1 місяць після лікування цей показник у ясенній капілярній крові становив  $9,5 \pm 0,5$  у.о., що було нижче за показник у групи №1 ( $11,5 \pm 1,5$  у.о.). Через 1 місяць рівень активності досліджуваного ензиму в крові хвостової вени становив  $8,5 \pm 0,5$  у.о., що було на 30% нижче за цей показник у тварин 1-ї групи. Через 2 місяці показники ЛФ у ясенній капілярній крові зростали до  $10,5 \pm 0,5$  у.о., що перевищувало нормальні показники. У крові хвостової вени показники ЛФ становили  $11,0 \pm 1,0$  у.о., що відповідало нормальним показникам 1-ї групи.

У групі №4, тварини якої отримували препарат "Вітрум® Остеомаг", простежували зниження показника активності ЛФ щодо норми. Через 1 і 2 місяці після лікування показник активності ЛФ у ясенній капілярній крові становив  $9,0 \pm 1,0$  у.о. і  $8 \pm 1,0$  у.о., відповідно, що було нижче, порівняно з групою №1 (норма). У тварин 4-ї групи у терміни 1 і 2 місяці цей показник у крові хвос-

тової вени не змінювався, становлячи  $8,5 \pm 0,5$  у.о.

За лікування препаратом "Бівалос<sup>®</sup>" у тварин групи №5 показник активності ЛФ був найнижчим. Якщо через 1 місяць після такого лікування цей показник в ясенній капілярній крові та крові хвостової вени був практично на одному рівні ( $7,5 \pm 0,5$  у.о. і  $7,0 \pm 1,0$  у.о., відповідно), то через 2 місяці показник у ясенній капілярній крові знижувався до  $6,5 \pm 0,5$  у.о. (на 32% щодо норми). У той же час показник активності ЛФ у крові хвостової вени становив  $4,5 \pm 0,5$  у.о., що на 60% нижче порівняно із здоровими тваринами (група №1).

Через 1 місяць показники активності ЛФ в ясенній капілярній крові та крові хвостової вени у групі №6, тваринам якої давали препарат "Терафлекс<sup>®</sup>", були практично на одному рівні -  $10,0 \pm 1,0$  у.о. і  $10,0 \pm 2,0$  у.о. Через 2 місяці цей показник у ясенній капілярній крові становив  $9,5 \pm 0,5$  у.о., що було близько до нормального показника в групі №1. Показник активності ЛФ у крові хвостової вени через 2 місяці не відрізнявся від даних цієї групи через 1 місяць і становив  $10,0 \pm 0,1$  у.о. (рис. 1).

Отже, результати проведених нами досліджень свідчать про те, що змодельований остеопороз кісткової тканини щурів супроводжується відповідними змінами активності кислої і лужної фосфатази і це може бути використане для моніторингу ефективності дії різних остеотропних препаратів. Фармакологічну корекцію остеопоротичних змін кісткової тканини тварин було проведено за допомогою кількох таких препаратів, які володіють різними механізмами дії. Так, "Остеогенон" - це оссеїн-гідроксиапатитний комплекс, який, згідно інструкції, виявляє подвійну дію на метаболізм кісткової тканини: органічний оссеїновий комплекс стимулює процеси утворення кістки, а мінеральний компонент гальмує резорбцію кістки. Препарат "Вітрум<sup>®</sup> Остеомаг" містить у своєму складі кальцій із мушель морських устриць, вітамін D<sub>3</sub> і мінерали, необхідні для відновлення структури кісткової тканини. "Бівалос<sup>®</sup>" - це препарат, до складу якого входить стронцію ранелат, необхідний для лікування постменопаузального остеопорозу. Він має подвійний механізм дії - стимулює утворення кісткової тканини й одночасно пригнічує процеси її руйнування. "Терафлекс<sup>®</sup>" - це препарат на основі глікозаміногліканів (діючі речовини: глюкозаміну гідро-

хлорид - 500 мг, натрію хондроїтину сульфат - 400 мг), що впливає на фосфорно-кальцієвий обмін, стимулює синтез протеогліканів і гіалуронової кислоти і прискорює відновлення кісткової та хрящової тканини.

Лікування препаратом "Терафлекс<sup>®</sup>", застосоване у дослідженні, призводило до нормалізації показників КФ і ЛФ, у першу чергу, ясенної капілярної крові, вже через 1 місяць лікування. Найбільша наближеність показників активності КФ і ЛФ через 2 місяці у групі №6, що вживала "Терафлекс<sup>®</sup>", щодо цих показників у здорових тварин (група №1), свідчить також про протизапальну і пародонтопротекторну дію даного препарату.

Можна припустити, що при підвищенні активності ЛФ нейтрофілів у тварин групи №2 (вживання Трилону Б впродовж 4-х місяців) і групи-плацебо №7 відбувається прискорення глікогенолізу, пов'язане з інтенсифікацією гліколізу, який є єдиним джерелом енергозабезпечення нейтрофілів [25]. Згідно даних літератури, вже на початкових етапах розвитку патологічного процесу в кістковій тканині (наприклад, остеоїтелі) спостерігається підвищення активності ЛФ нейтрофілів, що забезпечує реалізацію фагоцитарних функцій та, опосередковано, їхні міграційні властивості [26]. Зростання активності ЛФ нейтрофілів під час остеопорозу кісткової складової пародонтального комплексу супроводжується ушкодженням як твердих, так і м'яких тканин, що, очевидно, є наслідком порушення фагоцитарної функції із збереженням їхнього міграційного потенціалу. Значне зростання кількості нейтрофілів у капілярній ясенній крові відмічалося у цитоломінесцентних дослідженнях клітин крові і корелювало зі ступенем важкості перебігу запальних процесів (наша стаття, що готується до друку).

Дані щодо показників ЛФ у групі №2 вказують на ймовірне формування деяких адаптаційно-компенсаторних процесів, що можуть за-свідчувати порушення метаболізму, зміни проникності клітинних мембран і стимуляцію функціональної активності нейтрофілів.

У кістковій тканині ЛФ міститься, в основному, у мембранах остеобластів і є маркером активності остеобластів щодо кісткоутворення. Тому, одночасне зниження показника її активності у лейкоцитах крові під час лікування тварин

із остеопорозом є ознакою підсиленого кісткового формування, що, в цілому, корелює з даними літератури [25].

### Висновки

Фармацевтична корекція хімічно індукованого пародонтиту на тлі остеопоротичних змін скелету, здійснена за допомогою 4-х остеотропних препаратів із різним механізмом дії, показала, що оптимальним лікувальним ефектом володіє препарат "Терафлекс®" на основі глікозаміногліканів. Про це свідчить нормалізація показників активності кислоти і лужної фосфатази в лімфоцитах і нейтрофілах крові, відповідно.

### Література

1. Tomaszewski T: Assessment of mandible bone structure in patients with generic osteoporosis symptoms. *Ann Univ Mariae Sklodowska* 2002, 57, 239-341.
2. Smith J, Shoukri K: Diagnosis of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2000, 6, 22-33.
3. Povoroznyuk V.V. Osteoporosis and biochemical markers of metabolism of bone tissue. *Implantologiya, parodontologiya, osteology* 2010; 1: 17-24. Ukrainian: (Поворознюк В.В. Остеопороз та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини. *Імплантологія, пародонтологія, остеологія* 2010; 1: 17-24).
4. Povoroznyuk V.V., Grigorieva N.V., Tatarchuk T.F. Osteoporosis is a "taciturn epidemic". *Zdorovya of Ukraine* 2006; 4: 61. Ukrainian: (Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Татарчук Т.Ф. Остеопороз - "мовчазна епідемія". *Здоров'я України* 2006; 4: 61).
5. Hadji P, Klein S, Gothe H: The epidemiology of osteoporosis - Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 2013, 4, 52-57.
6. Dmitrieva L.A., Artushkevich V.G., Pikhlak U.A. State of paradontium tissue of patients with a systemic osteoporosis. *Stomatology* 2006; 5: 17-19. Russian: (Дмитрієва Л.А., Артушкевич В.Г., Пихлак У.А. Состояние тканей пародонта у пациентов с системным остеопорозом. *Стоматология* 2006; 5: 17-19).
7. Mazur I.P. Intercommunication of the state of paradontium tissue, flows of generalized parodontitis and structural-functional state of the bone system. *Dental-class* 2009; 1-2: 28-33. Russian: (Мазур И.П. Взаимосвязь состояния тканей пародонта, течения генерализованного пародонтита и структурно-функционального состояния костной системы. *Дентал-класс* 2009; 1-2: 28-33).
8. Dmitrieva L.A., Artushkevich V.G. The comparative estimation of the state of mineral exchange of patients with chronic generalized parodontitis and systemic osteoporosis. *Maestro of stomatology* 2009; 1: 30-33. Russian: (Дмитрієва Л.А., Артушкевич В.Г. Сравнительная оценка состояния минерального обмена у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и системным остеопорозом. *Маэстро стоматологии* 2009; 1: 30-33).
9. Mazur I.P. Violation of bone metabolism of patients with generalized parodontitis (Kliniko-experimental research. Part 3). *Implantologiya Parodontologiya Osteology* 2012; 2(26): 70-74. Ukrainian: (Мазур І.П. Порушення кісткового метаболізму у хворих на генералізований пародонтит (Клініко-експериментальне дослідження. Частина 3). *Імплантологія Пародонтологія Остеологія* 2012; 2(26): 70-74).
10. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW: Periodontal diseases. *Lancet* 2005, 366, 1809-1820.
11. Kulygina V.N., Mokhammad Al Mokhammad, Kozlova L.L. Results of research of prevalence and structures of periodontal diseases at the persons of young age. *Ukrainskiy stomatologichiy almanakh* 2013; 5: 29-31. Russian: (Кульгіна В.Н., Мохаммад Аль Мохаммад, Козлова Л.Л. Результаты исследования распространенности и структуры заболеваний пародонта у лиц молодого возраста. *Український стоматологічний альманах* 2013; 5: 29-31).
12. Sukmanskiy O.I., Gorokhivskiy V.N. Glucoseaminoglycans (GAG) and bone tissue. *Announces of Stomatology* 2009; 3: 113-118. Ukrainian: (Сукманський О.І., Горохівський В.Н. Глікозаміноглікани (ГАГ) і кісткова тканина. *Вісник стоматології* 2009; 3: 113-118).
13. Iozzo RV, San Antonio JD: Heparan sulfate proteoglycans: heavy hitters in the angiogenesis arena. *J Clin Invest* 2001, 108, 349-355.
14. Rabenstein D L: Heparin and heparan sulfate: structure and function. *Nat Prod Rep* 2002, 19, 312-331.
15. Glubochenko O.V., Glubochenko V.G., Zakharchuk T.V. The modern aspects of treatment of osteoporosis. *Clinical and experimental pathology* 2010; TIX; 4(34): 140-146. Ukrainian: (Глубоченко О.В., Глубоченко В.Г., Захарчук Т.В. Сучасні аспекти лікування остеопорозу. *Клінічна та експериментальна патологія* 2010; TIX; 4(34): 140-146).
16. Maschenko I.S., Gudaryan A.A. The scientific-practical ground of different types of osteotropic therapy, in-use in the holiatry of generalized parodontitis. *Modern stomatology* 2005; 2: 64-67. Russian: (Машенко І.С., Гудар'ян А.А. Научно-практическое обоснование различных видов остеотропной терапии, используемой в комплексном лечении генерализованного пародонтита. *Современная стоматология* 2005; 2: 64-67).
17. Patent 2070031 S1 Russia of A61K6/02 Method of treatment of generalized parodontitis / Vishnyak G.N., Grigorov Y.G., Povoroznyuk V.V. [and other] (Russia). - №93035895/14; declare. 12.07.93; publ. 10.12.96; FIPS - 1996. Russian: (Пат. 2070031 С1 Россия А61К6/02 Способ лечения генерализованного пародонтита / Вишняк Г.Н., Григоров Ю.Г., Поворознюк В.В. [и др.] (Россия). - №93035895/14; заявл. 12.07.93; опубл. 10.12.96; ФИПС - 1996).
18. Rybolovlev Y.R., Rybolovlev R.S. Dosage of matters for mammals on the constant of biological activity. *Journal of AMN of USSR* 1979; T247; 6: 1513-1516. Russian: (Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. *Журнал АМН СССР* 1979; T247; 6: 1513-1516).

19. Stefanov O.V. Before clinic researches of medications (methodical recommendations) / Editor Corresp. Member of AMN of Ukraine O.V. Stefanova. - K.: Publishing House "Avicena", 2001 - 528 p. Ukrainian: (Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. Член-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Видавничий дім "Авіцена", 2001 - 528 с).
20. Lyuta V.A., Kononov O.V. Microbiology with the technique of microbiological researches and bases of immunology / V.A. Fierce, O.V. Kononov. In two books. Book 1. General microbiology. Textbook - K.: Health, 2006. - 512 p. Ukrainian: (Люта В.А., Кононов О.В. Мікробіологія з технікою мікробіологічних досліджень та основами імунології / В.А. Люта, О.В. Кононов. У двох книгах. Книга №1. Загальна мікробіологія. Підручник - К.: Здоров'я, 2006. - 512 с).
21. Menshikov V.V. the Laboratory methods of research in a clinic: Reference book / Menshikov V.V., editor. - M.: Medicine, 1987. - 368 p. Russian: (Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., редактор. - М.: Медицина, 1987. - 368 с).
22. Merkurieva R.V. Use of biochemical, citochemical and physical-chemical methods of researches in tissues of different organs and biological liquids of man and animal at influence factors of environment. Method. rekom. (processed and complemented edition) / Merkurieva R.V., Tikhomirova U.P. editors. it is Moscow-Gorki, 1984. - 62 p. Russian: (Меркурьева Р.В. Использование биохимических, цитохимических и физико-химических методов исследований в тканях различных органов и биологических жидкостях человека и животных при воздействии факторов окружающей среды. - Метод. рекомендации (переработанное и дополненное издание) / Ред. Меркурьева Р.В., Тихомирова Ю.П. - Москва-Горький, 1984. - 62 с).
23. European convention is about defense of vertebrates which are used for experimental and other scientific aims. Strasbourg, April, 18, 1996: official translation [Electronic resource] of Verkhovna Rada of Ukraine. - Offic. Web site. - (International document of Council of Europe). Access to the document: [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137). Ukrainian: (Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 квітня 1996 року: офіційний переклад [Електронний ресурс] Верховна Рада України. - Офіц. веб-сайт. - (міжнародний документ Ради Європи). - Режим доступу до документа: [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137)).
24. Yunkerov V.I., Grigoriev S.G. Mathematical-statistical treatment of these medical researches / V.I. Cadets, S.G./ Grigoriev. - S.-P.: VMEDA, 2002. - 266 p. Russian: (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - С.-Пб.: ВмедА, 2002. - 266 с).
25. Shubich M.G. Alkaline phosphatase of leucocytes in a norm and pathology / M.G. Shubich, B.S. Nagoev. - Moscow: "Medicine", 1980. - 224 p. Russian: (Шубич М.Г. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии / М.Г. Шубич, Б.С. Нагоев. - Москва.: "Медицина", 1980. - 224 с).
26. Dzyuba G.G., Erofeev S.A., Odarchenko D.I., Scherbakov D.V. Dynamics of indexes of antimicrobial activity and immune status at treatment of festering osteomyelitis with the use of local antibacterial transmitters. Fundamental researches. 2013; 7-3: 544-549. Russian: (Дзюба Г.Г., Ерофеев С.А., Одарченко Д.И., Щербаков Д.В. Динамика показателей антимикробной активности и иммунного статуса при лечении гнойного остеомиелита с использованием локальных антибактериальных носителей. Фундаментальные исследования. 2013; 7-3: 544-549).