

УДК 616.96.-002.2-07:616.316-078.33

**А. П. Левицкий, д. биол. н.,  
О. А. Макаренко, к. биол. н.,  
Л. Н. Россаханова, к. биол. н.,  
К. В. Скидан, к. мед. н., М. И. Скидан**

ГУ «Институт стоматологии АМН Украины»  
ГУ «Харьковский национальный медицинский  
университет»

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ  
ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ  
С ПОМОЩЬЮ ИНУЛИНА И КВЕРЦЕТИНА  
АТРОФИИ КОСТНОЙ ТКАНИ  
ПАРОДОНТА КРЫС С ТОКСИЧЕСКИМ  
ГЕПАТИТОМ**

У крыс воспроизводили токсический гепатит с помощью  $CCl_4$  (одноразовое введение внутривентриально в дозе 3,5 мл/кг 50%-ого масляного раствора). Часть крыс с гепатитом, начиная с 8-го дня, получала ежедневно кверцетин (14 мг/кг), другая группа получала инулин (500 мг/кг) и еще одна группа, получала комбинацию препаратов в вышеуказанных дозировках. Через 2 месяца от начала опыта исследовали степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти и ряд биохимических показателей костной ткани. Установлено, что оба препарата (и особенно, комбинация) снижают степень атрофии и нормализуют процесс минерализации в костной ткани.

**Ключевые слова:** костная ткань пародонта, гепатит, кверцетин, инулин, остеопротективное действие.

**А. П. Левицкий, О. А. Макаренко,  
Л. М. Розсаханова, К. В. Скидан, М. И. Скидан**

ГУ «Институт стоматологии АМН Украины»  
ГУ «Харьковский национальный медицинский  
университет»

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ПРОФІЛАКТИКА  
ТА ТЕРАПІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНУЛІНУ  
І КВЕРЦЕТИНУ АТРОФІЇ КІСТКОВОЇ  
ТКАНИНИ ПАРОДОНТУ ЩУРІВ  
З ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ**

У щурів відтворювали токсичний гепатит за допомогою  $CCl_4$  (одноразове введення внутрішньочеревно в дозі 3,5 мл/кг 50%-ого олійного розчину). Частина щурів з гепатитом, починаючи з 8-го дня, отримували щоденно кверцетин (14 мг/кг), інша група отримувала інулін (500 мг/кг) і ще одна група отримувала комбінацію препаратів у вищевказаних дозах. Через 2 місяці від початку дослідів досліджували ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи і ряд біохімічних показників кісткової тканини. Встановлено, що обидва препарати (і особливо, комбінація) знижують ступінь атрофії та нормалізують процес мінералізації в кістковій тканині.

**Ключові слова:** кісткова тканина пародонту, гепатит, кверцетин, інулін, остеопротективна дія.

**A. P. Levitskij, O. A. Makarenko,  
L. N. Rossakhanova,  
K. V. Skidan, M. I. Skidan**

SE «The Institute of Dentistry of the AMS of Ukraine»  
SE «Kharkov National Medical University»

**EXPERIMENTAL THERAPY WITH INULIN  
AND QUERCETHIN  
OF THE ATROPHY OF PERIODONTAL OS-  
SEOUS TISSUE  
IN RATS WITH TOXIC HEPATITIS**

Toxic hepatitis was restored in rats with  $CCl_4$  (single intraperitoneal introduction of 50% oil solution dosed at 3.5 ml/kg). Some rats with hepatitis got quercethin (14mg/kg) every day starting from the 8<sup>th</sup> day, the other rats got inulin (500mg/kg) and one more group of rats got the combination of the preparations in the mentioned doses. In 2 months from the beginning of the experiment, the degree of the atrophy of alveolar appendage of lower jaw and some biochemical indices of osseous tissue were investigated. The both preparations (especially the combination of them) were determined to reduce the degree of atrophy and normalize the process of mineralization in osseous tissue.

**Key words:** periodontal osseous tissue, hepatitis, quercethin, inulin, osteoprotective effect.

При гепатобилиарной патологии нередко наблюдаются серьезные нарушения минерального обмена, приводящие к развитию остеолитических процессов [1-3].

В наибольшей степени атрофические процессы в костной ткани наблюдаются в пародонте больных гепатитами [4-6].

Нами ранее было показано, что кверцетин, как и ряд флавоноидов, обладает остеопротекторным действием при остеопорозе [7]. Сходные результаты были получены при использовании пребиотиков (инулина, галактосахаров, фруктоолигосахаридов) [7].

**Цель настоящей работы.** Изучение остеопротекторных свойств кверцетина и инулина у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом.

**Материалы и методы исследования.** В эксперименте было использовано 40 крыс линии Вистар (самки, 5 месяцев, средняя живая масса  $280 \pm 12$  г), разделенных на 5 групп: I – контроль, интактные (10); II-V – крысы с токсическим гепатитом, который воспроизводили однократным введением внутривентриально 1 мл 50 %-ого  $CCl_4$  в подсолнечном масле; II группа с гепатитом не получала никаких лечебных препаратов; III группа с гепатитом ежедневно получала с кормом, начиная с 8-го дня опыта, кверцетин в

дозе 14 мг/кг; IV группа с гепатитом получала ежедневно с 8 дня инулин в дозе 500 мг/кг и V группа с гепатитом получала с 8 дня ежедневно кверцетин (14 мг/кг) и инулин (500 мг/кг).

Эвтаназию животных осуществляли на 14-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали альвеолярный отросток нижней челюсти и хранили до исследования при -30°C. На челюстно-лицевых блоках определяли степень атрофии альвеолярного отростка [8].

В гомогенате альвеолярной кости (75 мг на 1 мл 0,1М цитратного буфера pH 6,7) определяли активность эластазы [9], общую протеолитическую активность (ОПА) [10], активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и кислой фосфатазы (КФ) [11], а также в отдельном гомогенате (50 мг/25 мл 0,1н. HCl) определяли концентрацию кальция и фосфатов [12].

**Результаты исследований и их обсуждение.** На рис. представлены результаты определения степени атрофии альвеолярного отростка. Как видно из этих данных, при токсическом гепатите наблюдается достоверное увеличение степени атрофии альвеолярного отростка, что свидетельствует о рецессии костной ткани. Оба испытанных нами препарата – и кверцетин, и инулин – достоверно снижают степень атрофии у крыс с гепатитом. При совместном введении этих препаратов происходит суммация их пародонтопротекторных эффектов, указывающая на разные точки приложения в остеогенезе флаваноидов и пребиотиков. Первые воздействуют, главным образом, на сосудистую стенку [13], тогда как вторые – на состояние микробиоценоза [14].

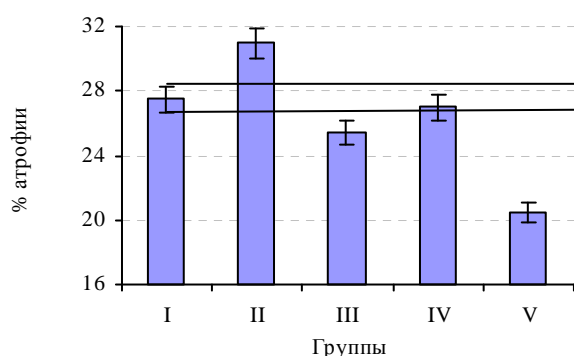


Рис. Влияние кверцетина (III), инулина (IV) и их комбинации (V) на степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс с токсическим гепатитом (II) (I – контроль).

В табл. 1 представлены результаты определения активности фосфатаз в альвеолярной кости крыс с гепатитом, получавших кверцетин, инулин или их сочетание. Как видно из этих данных, при гепатите возрастает активность фосфатаз

(КФ – достоверно). Оба испытанных препарата снижают активность фосфатаз. Сильнее всего снижает активность фосфатаз (вплоть до нормы) комбинация двух препаратов.

Таблица 1

**Влияние кверцетина, инулина и их комбинации на активность фосфатаз костной ткани альвеолярного отростка крыс с токсическим гепатитом**

№ группы	Группы	Щелочная фосфатаза, мкат/кг	Кислая фосфатаза, мкат/кг
1	Контроль (интактные)	52,4±6,3	2,9±0,1
2	Гепатит, без лечения	64,7±6,4 p>0,05	4,3±0,5 p<0,05
3	Гепатит + кверцетин	62,9±7,1 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,5	3,1±0,3 p>0,8 p <sub>1</sub> >0,05
4	Гепатит + инулин	57,5±5,4 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,3	3,4±0,1 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05
5	Гепатит + кверцетин + инулин	50,5±6,0 p>0,5 p <sub>1</sub> >0,05	2,9±0,1 p=1 p <sub>1</sub> <0,05

*Примечание:* p – показатель достоверности различий с группой № 1;

p<sub>1</sub> – показатель достоверности различий с группой № 2.

Таблица 2

**Влияние кверцетина, инулина и их комбинации на активность протеаз костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти крыс с токсическим гепатитом**

№ группы	Группы	ОПА, нкат/кг	Эластаза, нкат/кг
1	Контроль (интактные)	12,6±2,4	3,5±0,4
2	Гепатит, без лечения	27,2±2,6 p<0,001	5,3±0,9 p>0,05
3	Гепатит + кверцетин	21,2±3,7 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	4,4±0,6 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,1
4	Гепатит + инулин	22,3±2,6 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	4,4±0,5 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,2
5	Гепатит + кверцетин + инулин	19,3±1,6 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	4,0±0,5 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05

*Примечание:* p – показатель достоверности различий с группой № 1;

p<sub>1</sub> – показатель достоверности различий с группой № 2.

В табл. 2 представлены результаты определения активности протеолитических ферментов костной ткани альвеолярного отростка. Из этих данных видно, что при гепатите достоверно возрастает лишь ОПА, которая коррелирует с процессом коллагенообразования [15]. Оба испытанных препарата проявляют явную тенденцию к снижению этого показателя, но в наибольшей степени это выявляется у комбинации кверцетин+инулин. Что же касается активности эластазы, то этот фермент в костной ткани имеет лейкоцитарное происхождение и его активация имеет прямое отношение к остеолизису и развитию остеопороза [15].

В табл. 3 показано изменение концентрации минеральных элементов костной ткани – кальция и фосфора. При токсическом гепатите наблюдается явная тенденция к снижению содержания минеральных элементов, которая восстанавливается под влиянием испытанных препаратов. Оба препарата повышают степень минерализации костной ткани, особенно, пребиотик инулин.

Таблица 3

**Влияние кверцетина, инулина и их комбинации на содержание кальция и фосфора в костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти крыс с токсическим гепатитом**

№ группы	Группы	Кальций, моль/кг	Фосфор, моль/кг
1	Контроль (интактные)	2,82±0,08	2,05±0,20
2	Гепатит, без лечения	2,68±0,09 p>0,05	1,72±0,07 p>0,05
3	Гепатит + кверцетин	2,99±0,03 p>0,7 p <sub>1</sub> <0,05	2,05±0,06 p=1,0 p <sub>1</sub> <0,01
4	Гепатит + инулин	3,31±0,09 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001	2,33±0,08 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001
5	Гепатит + кверцетин + инулин	3,09±0,10 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,01	2,39±0,15 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01

*Примечание:* p – показатель достоверности различий с группой № 1;

p<sub>1</sub> – показатель достоверности различий с группой № 2.

Таким образом, анализируя полученные нами данные о нарушениях при гепатите костного метаболизма в пародонте, проявляющиеся снижением минерализации и усилением коллагенообразования, можно объяснить и процесс фиброза печени, развивающегося в результате токсического поражения этого органа [16, 17].

Положительный лечебно-профилактический эффект кверцетина указывает на важную роль в этом процессе сосудистого фактора.

Положительное действие инулина, обладающего пребиотическими свойствами, свидетельствует о существенной роли и микробного фактора, точнее дисбиотической интоксикации, приводящей к нарушению минерализации, усилению остеолизиса и развитию атрофии костной ткани пародонта.

Учитывая, что сочетание кверцетина с инулином оказывает более выраженный остеотропный эффект, считаем целесообразным рекомендовать такую комбинацию для клинического изучения с целью профилактики остеопороза и пародонтита.

**Выводы.** 1. В отдаленные сроки токсического гепатита развивается атрофия альвеолярного отростка, обусловленная нарушением процесса минерализации в костной ткани.

2. Применение биофлаваноида кверцетина и пребиотика инулина оказывает нормализующее влияние на процессы минерализации и коллагенообразования в костной ткани и резко снижает степень атрофии альвеолярного отростка.

3. Наиболее эффективно в остеотропном действии сочетание кверцетина и инулина.

**Список литературы**

1. Сухарська Т. В., Шманько В. ., Крицький І.О. Сучасні аспекти профілактики і лікування остеопорозу при захворюваннях печінки // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 2. – С. 8-10.
2. Sanchez A.J., Aranda-Michel J. Liver disease and osteoporosis // Nutr. Clin. Pract. – 2006. – № 21 (3). – С. 273-278.
3. Гарник К.В. Стан кальцієво-фосфорного метаболізму у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 30-32.
4. Васильев А. Ю., Шевченко Л. М., Майчук В.Ю. и соавт. Стоматологический статус больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Стоматология. – 2004. – Т. 83, № 3. – С. 64-67.
5. Цепов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. – М.: Медпресс-Информ, 2006. – 192 с.
6. Савичук Н.О., Корнієнко Л.В. Стан стоматологічного здоров'я у дітей з хронічними вірусними гепатитами // Дентальні технології. – 2008. – № 2 (37). – С. 23-27.
7. Левицкий А.П., Демьяненко С.А. Роль печени в патогенезе и лечении стоматологических заболеваний // Вісник стоматології. – 2008. – № 5-6. – С. 124-128.
8. Николаева А.В., Розовская Е.С. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта // БЭБИМ. – 1965. – Т. 60, № 7. – С. 46-49.

9. **Левицкий А.П., Стефанов А.В.** Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: Метод. рекомендации. – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

10. **Барабаш Р.Д., Левицкий А.П.** Казеинолитическая и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез крыс в постнатальном онтогенезе // БЭ-БИМ. – 1973. – № 8. – С. 65-67.

11. **Левицкий А. П., Марченко А. И., Рыбак Т.Л.** Сравнительная характеристика трех методов определения фосфатаз слюны человека // Лабораторное дело. – 1973. – № 10. – С. 624-625.

12. **Колб В.Г., Камышников В.С.** Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – С. 268-272, 281-283.

13. **Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.** The effect of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease and cancer // Pharmacol. Rev. – 2000. – V. 52, № 4. – P. 673-701.

14. **Roberfroid M.B.** Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties // Brit. J. Nutr. – 1998. – V. 80, № 4. – P. S197-S202.

15. **Левицкий А.П., Макаренко О.А., Ходаков І.В., Зеленина Ю.В.** Ферментативный метод оценки stanu кісткової тканини // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 17-21.

16. **Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Гусев Д.А.** и др. Сывороточные маркеры фиброза в диагностике и лечении хронического гепатита С // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 28-30.

17. **Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н.** Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 2. – С. 3-10.

уровня кальция и магния и снижение неорганических фосфатов в полости рта.

*Предложенный и апробированный профилактический комплекс способствовал нормализации всех изученных показателей в ротовой полости.*

**Ключевые слова:** Горнорудное производство, антиоксидантная система, антимикробная защита, лечебно-профилактический комплекс.

**О. А. Глазунов**

Дніпропетровська державна медична академія

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ АДАПТОГЕНІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ І МІКРОБІОЦЕНОЗУ В ПОРОЖНИНІ РОТА

В умовах експерименту на тварин, де були змодельовані найбільш несприятливі чинники гірничорудного виробництва, такими як: вібрація, гірничорудний пил, і їх поєднана дія отримані результати, які показують зниження антимікробного захисту, посилення зростання і розмноження умовно-патогенної мікрофлори, збільшення рівня кальцію і магнію і зниження неорганічних фосфатів в порожнині рота. Запропонований і апробований профілактичний комплекс сприяв нормалізації всіх вивчених показників в ротовій порожнині.

**Ключові слова:** Гірничорудне виробництво, антиоксидантна система, антимікробний захист, лікувально-профілактичний комплекс.

**О. А. Glazunov**

Dnipropetrovs'k State Medical Academy

## THE EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF ADAPTOGENS FOR THE CORRECTION OF THE INDICES OF THE MINERAL METABOLISM AND MICROBIOCENOSIS IN ORAL CAVITY

At the experiment with animals, when the most unfavorable factors of metal mining production, such as vibration, mining dust and their combined effect were simulated, the results, showing the decrease in antimicrobial protection, the intensification of growth and reproduction of conditionally pathogenic microflora, the raise of the level of calcium and magnesium and reduction of nonorganic phosphates in oral cavity, were obtained.

The suggested and approved preventive complex favored the normalization of all investigated indices in oral cavity. **Key words:** metal mining production, antioxidant system, antimicrobial protection, treatment and preventive complex.

В ранее опубликованных работах нами показана роль неблагоприятных факторов горнорудного производства на состояние показателя

Поступила 01.10.10



УДК 611.08+547.814.5:612.015.31+616.31

**О. А. Глазунов, к. мед. н.**

Днепропетровская государственная медицинская академия

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АДАПТОГЕНОВ ДЛЯ КОРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА И МІКРОБІОЦЕНОЗА В ПОЛОСТИ РОТА

*В условиях эксперимента на животных, где были смоделированы наиболее неблагоприятные факторы горнорудного производства, такими как: вибрация, горнорудная пыль, и их сочетанное воздействие получены результаты, которые показывают снижение антимикробной защиты, усиление роста и размножение условно-патогенной микрофлоры, увеличение*