

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 616.314.17-008.1

**Т. В. Ватанха<sup>1</sup>,  
А. П. Левицький<sup>2</sup>, д. біол. н.,  
А. В. Борисенко<sup>1</sup>, д. мед. н**

<sup>1</sup>Національний медичний університет  
ім. О. О. Богомольця

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»

### ВПЛИВ БІОФЛАВОНІДНОГО АНГІОПРОТЕКТОРА НА СТАН ПАРОДОНТА У ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ГОРМОНАЛЬНИЙ КОНТРАЦЕПТИВ

При введенні щурам орального гормонального контрацептиву на протязі 30 днів в пародонті виникає запалення, спостерігається збільшення атрофії альвеолярного відростка і зниження мінералізуючого індексу кісткової тканини. Одночасне введення біофлавоноїдного ангиопротектора стимулює мінералізуючу активність кісткової тканини та знижує атрофію альвеолярного відростка.

**Ключові слова:** естроген, контрацептив, пародонт, біофлавоноїд, ангиопротектор.

**Т. В. Ватанха<sup>1</sup>, А. П. Левицький<sup>2</sup>,  
А. В. Борисенко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет  
им. О. О. Богомольца

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

### ВЛИЯНИЕ БИОФЛАВОНОИДНОГО АНГИОПРОТЕКТОРА НА СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТА КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ГОРМОНАЛЬНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ

Введение крысам орального гормонального контрацептива в течение 30 дней вызывает в пародонте развитие воспаления, увеличение атрофии альвеолярного отростка и снижение минерализующего индекса костной ткани. Одновременное введение биофлавоноїдного ангиопротектора стимулирует минерализующую активность костной ткани и снижает атрофию альвеолярного отростка.

**Ключевые слова:** эстроген, контрацептив, пародонт, биофлавоноид, ангиопротектор.

**T. V. Vatankha<sup>1</sup>, A. P. Levitsky<sup>2</sup>,  
A. V. Borisenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>National Medical University named after Bogomolets

<sup>2</sup>State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

### INFLUENCE OF BIOFLAVONOID ANGIOPROTECTOR ON THE PERIODONTAL CONDITION OF RATS RECEIVING A HORMONAL CONTRACEPTIVE

#### ABSTRACT

**The aim.** Determine the possible periodontoprotective effect of bioflavonoid angioprotector when using a hormonal contraceptive.

**The materials and methods.** As a contraceptive used the drug "Yarina", containing ethinyl estradiol and drospirenone. As a bioflavonoid angioprotector, the drug Normoven was used, containing diosmin and hesperidin. Studies were performed on white female rats that received daily per os contraceptives at a dose of 2 µg / kg (ethinyl estradiol) and drospirenone at a dose of 200 µg / kg. The number of rats simultaneously received an angioprotector at a dose of 84 mg / kg (calculated on bioflavonoid). The duration of the experiment is 30 days. Blood cell count, biochemical parameters of blood serum and gums (urease, lysozyme, elastase, catalase, MDA), as well as periodontal bone tissue (phosphatase, calcium, protein) were determined. The degree of atrophy of the alveolar process was determined morphometrically.

**The findings.** Established with the introduction of a contraceptive development of inflammation in the gum, a decrease in the mineralizing activity of the bone (AP / CF) and an increase in the degree of atrophy of the alveolar process. Simultaneous introduction of an angioprotector stimulates mineralizing activity and reduces the degree of atrophy of the alveolar process bone.

**The conclusion.** Bioflavonoid angioprotector "Normoven" has a periodontoprotective effect when using a hormonal contraceptive.

**Key words:** estrogen, contraceptives, periodontium, bioflavonoid, angioprotector.

В нашій попередній роботі [1] було встановлено, що у щурів, які отримували на протязі 30 днів гормональний контрацептив «Ярина» (містить етинілестрадіол і дроспиренон), спостерігається розвиток гінгівіту і системного запалення на тлі зниження в крові вмісту нейтрофілів та еозінофілів і підвищення в яснах антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ.

Однією з побічних реакцій на введення гормонального контрацептиву можуть бути судинні реакції [2].

**Мета даної роботи.** Визначення впливу на стан організму і зокрема на стан пародонту відомого вітчизняного біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен», який містить діосмін (450 мг) і гесперидин (50 мг) [3].

**Матеріали і методи дослідження.** В якості гормонального контрацептиву було використано комбінований оральний контрацептив «Ярина» виробництва фірми «Байер Фарма АГ» (ФРН). В одній таблетці препарату міститься 30 мкг етинілестрадіолу і 3 мг дроспиренону (аналог прогестерону). Добова доза естрогену становила 0,3 мкг на щура або 2 мкг/кг, а добова доза дроспиренону становила 200 мкг/кг.

В якості біофлавоноїдного ангіопротектора було використано препарат «Нормовен» виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» (Україна). Кожний щур отримувал 14 мг біофлавоноїдів (84 мг/кг) за добу.

Експерименти було проведено на 21 білому щурі лінії Вістар (самці, 5 місяців, середня жива маса 170±6 г), яких було поділено на 3 рівні групи: 1-а – інтактні щури, 2-а отримувала контрацептив, 3-я отримувала контрацептив і «Нормовен». Обидва препарати вводили *per os*. Тривалість дос-

ліду 30 днів. Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. В крові визначали вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів та лейкоцитарну формулу [4]. В сироватці крові визначали вміст білка [5], активність уреаз [6], лізоцима [6], еластази [7], каталази [7] та вміст малонового діальдегіду (МДА) [7]. За співвідношенням активності каталази та вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ [7].

В гомогенаті ясен визначали активність уреаз, лізоцима, еластази, каталази, вміст МДА та індекс АПІ. За співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоцима розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [8].

В гомогенаті альвеолярного відростка нижньої щелепи визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз [9], вміст кальцію [9] і білка [5]. За співвідношенням ЛФ і КФ розраховували мінералізуючий індекс (МІ) [10], а за співвідношенням вмісту кальцію та білка – ступінь мінералізації [9].

На зубо-щелепному препараті визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка за Ніколаєвою [11].

Результати дослідів піддавали стандартній статобробці [12].

Таблиця 1

**Вплив ангіопротектора «Нормовен» на цитологічні показники крові щурів, які отримували гормональний контрацептив**

Показники	Інтактні	Контрацептив	Контрацептив + нормовен
Гемоглобін, г/л	164±2	156±8 p>0,05	155±4 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,8
Еритроцити, x 10 <sup>12</sup> /л	5,65±0,35	5,33±0,12 p>0,1	5,47±0,21 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,3
Лейкоцити, x 10 <sup>9</sup> /л	5,18±0,50	5,35±0,44 p>0,5	3,33±0,09 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Нейтрофіли (Н), %	30,7±4,1	25,0±2,0 p>0,05	16,0±3,7 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Лімфоцити (Л), %	65,0±5,0	70,0±0,8 p>0,05	80,0±4,7 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Моноцити, %	0,75±0,75	2,0±0,5 p>0,05	0,5±0,5 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Еозінофіли, %	3,5±1,7	3,0±1,7 p>0,5	3,5±1,0 p=1; p <sub>1</sub> >0,5
Лімфоцитарний індекс (Л/Н)	2,12±0,18	2,80±0,23 p<0,05	5,00±0,49 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05

*Примітка:* p – в порівнянні з гр. «Інтактні»; p<sub>1</sub> – в порівнянні з гр. «Контрацептив».

**Результати та їх обговорення.** Результати цитологічного аналізу крові представлено в таблиці 1, з якої видно, що у щурів, які отримували нормовен, достовірно знижується рівень лейкоцитів, моноцитів, еозінофілів та частка нейтрофілів, однак збільшується частка лімфоцитів та лімфоцитарний індекс (співвідношення лімфоци-

тів та нейтрофілів).

В таблиці 2 представлено результати визначення ряду біохімічних показників сироватки крові щурів. Видно, що у щурів, які отримували нормовен, достовірно збільшується активність уреаз, однак знижується активність каталази.

В таблиці 3 представлено результати біохі-

мічних досліджень в яснах щурів. З цих даних видно, що нормовен збільшує активність уреаз, однак суттєво знижує активність лізоцима.

Таблиця 2

**Вплив ангіопротектора «Нормовен» на біохімічні показники сироватки крові щурів, які отримували гормональний контрацептив**

Показники	Інтактні	Контрацептив	Контрацептив + нормовен
Білок, г/л	63,0±1,0	65,0±0,9 p>0,05	62,5±2,1 p>0,5; p <sub>1</sub> >0,05
Уреаза, мк-кат/л	0,62±0,17	0,77±0,11 p>0,3	1,49±0,39 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
Лізоцим, од/л	80±2	77±5 p>0,3	66±4 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05
МДА, ммоль/л	0,96±0,09	1,11±0,07 p>0,05	0,98±0,09 p>0,5; p <sub>1</sub> <0,05
Еластаза, мк-кат/л	115±5	142±5 p<0,05	148±14 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,3
Каталаза, мкат/л	0,56±0,02	0,52±0,02 p>0,05	0,36±0,01 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01
АПІ	5,83±0,20	4,68±0,19 p<0,05	4,65±0,15 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,7

Примітка: див. табл. 1.

Таблиця 3

**Вплив ангіопротектора «Нормовен» на біохімічні показники ясен щурів, які отримували гормональний контрацептив**

Показники	Інтактні	Контрацептив	Контрацептив + нормовен
1	2	3	4
Уреаза, мк-кат/кг	0,48±0,04	0,33±0,03 p<0,05	0,44±0,03 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05
Лізоцим, од/кг	246±22	231±27 p>0,3	155±21 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
МДА, ммоль/кг	16,7±1,4	13,9±0,7 p<0,05	15,3±1,6 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,3
Еластаза, мк-кат/кг	44,6±2,6	56,9±5,2 p<0,05	63,3±3,8 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05
Каталаза, мкат/кг	8,1±0,3	9,0±0,4 p>0,05	8,7±0,5 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,3
АПІ	4,85±0,25	6,47±0,34 p<0,05	5,69±0,35 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05

Примітка: див. табл. 1.

Таблиця 4

**Вплив ангіопротектора «Нормовен» на біохімічні показники кісткової тканини альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів, які отримували гормональний контрацептив**

Показники	Інтактні	Контрацептив	Контрацептив + нормовен
ЛФ, мк-кат/кг	224,6±5,7	208,0±5,4 p<0,05	234,0±6,1 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,05
КФ, мк-кат/кг	3,2±0,3	3,3±0,3 p>0,5	2,9±0,3 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,3
Кальцій, моль/кг	2,27±0,17	2,17±0,14 p>0,3	2,07±0,28 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,3
Білок, г/кг	14,57±0,94	13,86±1,15 p>0,3	15,44±1,08 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,3
МІ	70,2±2,6	63,0±3,0 p>0,05	80,7±4,1 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
СМ, г/г	6,23±0,45	6,26±0,48 p>0,5	5,36±0,25 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05

Примітка: див. табл. 1.

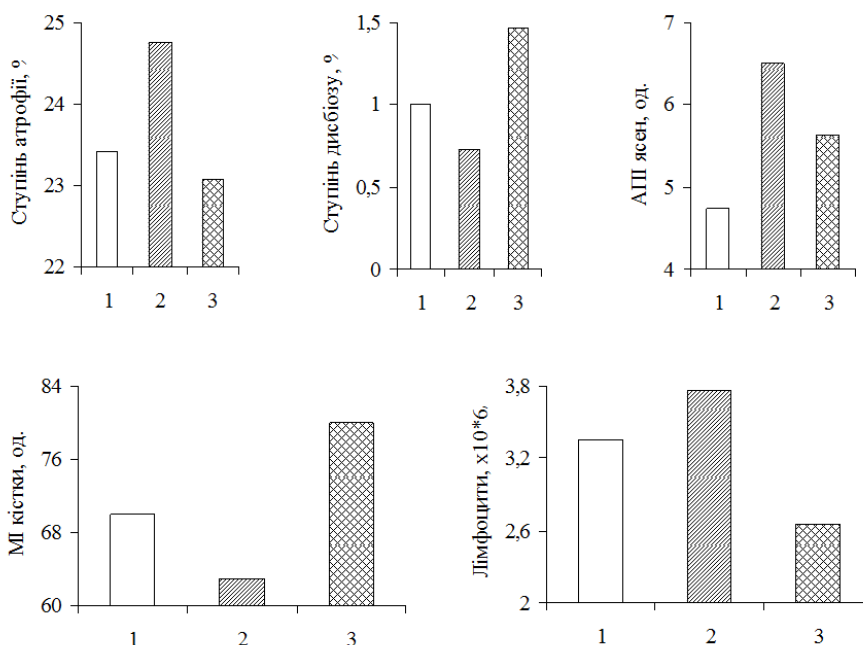


Рис. Вплив нормовена на ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи, мінералізуючий індекс квісткової тканини, ступінь дисбіозу в яснах та вміст лімфоцитів у крові щурів, які отримували контрацептив (1 – інтактні, 2 – контрацептив, 3 – контрацептив+нормовен).

В таблиці 4 наведено дані про стан кісткової тканини пародонта. Видно, що введення нормовена збільшує активність ЛФ, дещо знижує активність КФ, в результаті чого достовірно зростає мінералізуючий індекс МІ.

На рисунку показано, що нормовен знижує ступінь атрофії альвеолярного відростка (на 6,5%), підвищену під впливом контрацептива. Ці зміни нагадують за своєю динамікою зміни вмісту лімфоцитів в крові та індексу АЩ у яснах, однак мають протилежний характер в порівнянні зі ступенем дисбіозу і мінералізуючим індексом.

Отримані нами дані свідчать про певний пародонтопротекторний ефект нормовену, однак залишається не зовсім зрозумілим протилежний характер змін дисбіозу, що вимагає проведення додаткових експериментальних досліджень.

**Висновки.** 1. Застосування біофлавоноїдного ангіопротектора «Нормовен» стимулює мінералізуючу активність кісткової тканини пародонта, знижує атрофію альвеолярного відростка.

2. Ці зміни відбуваються на тлі зниження рівня лімфоцитів у крові та збільшення ступіня дисбіозу в яснах.

### Список літератури

1. **Борисенко А. В.** Влияние гормонального контрацептива на состояние пародонта крыс / А. В. Борисенко, А. П. Левицкий, Т. В. Ватанха // Topical Issues of Science and Education. – 2017. – v. 4. – P. 21-25.

Влияние гормонального контрацептива на состояние пародонта крыс/ А.В. Борисенко, А.П. Левицкий, Т.В. Ватанха // – 2017. – V.4. – P. 21-25.

2. **Інструкція** для медичного застосування лікарського засобу Ярина (Yarina): Наказ МОЗ України 16.03.2016 № 197, р/н № UA/11479/01/01.

3. **Інструкція** для медичного застосування лікарського засобу Нормовен (Normoven): Наказ МОЗ України 21.09.2015 № 614, р/н № UA/4175/01/01.

4. **Базарнова М. А.** (ред.) Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / М. А. Базарнова. – К.: Вища школа, 1981. – С. 55.

5. **Lowry O. N.** Protein measurement with Folin phenol reagent / O. N. Lowry, N. J. Rosebrougt, A. L. Porr [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – v. 193. – P. 265-275.

6. **Ферментативний** метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: методические рекомендации / Левицкий А. П., Макаренко О. А., Селиванская И. А. [и др.]. – К.: ГФЦ, 2007. – 22 с.

7. **Биохимические** маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

8. **Патент** на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селиванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

9. **Експериментальні** методи исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / Левицкий А. П., Макаренко О. А., Деньга О. В. [и др.]. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.

10. **Ферментативний** метод оцінки стану кісткової тканини / Левицький А. П., Макаренко О. А., Ходаков І. В. І. В. [та ін.] / Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 17-21.

11. **Николаева А. В.** Макро-микроскопические исследования зубо-челюстной системы крыс при воздействии на верхний шейный симпатический узел / А. В. Николаева. – В кн.: Материалы к макро-микроскопической анатомии. – К., 1965. – вып. 3. – С. 96-101.

15. **Реброва О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ

«Статистика» / Реброва О. Ю. – М.: Медиа Сфера, 2002.

УДК 577.15/088.8/

## REFERENCES

1. **Borysenko A. V., Levytsky A. P., Vatankha T. V.** *Vliyanie gormonal'nogo kontraceptiva na sostojanie parodontal'nogo krys.* [Influence of the hormonal contraceptive on the periodontal condition of rats]. *Topical Issues of Science and Education.* 2017; 4: 21-25.
2. **Instructions** for medical use of medicinal product Yaryna (Yaryna): *Nakaz MOZ Ukrainy* 16.03.2016 № 197, r/n № UA/11479/01/01.
3. **Instructions** for medical use of medicinal product Normoven (Normoven): *Nakaz MOZ Ukrainy* 21.09.2015 № 614, r/n № UA/4175/01/01.
4. **Bazarnova M. A.** *Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. Ch. 1. Kiev, Vyshcha shkola, 1981: 55.
5. **Lowry O. N., Rosebrougt N. J., Porr A. L. [et al.]**. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265-275.
6. **Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [i dr.]**. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. *Kiev, GFC,* 2007: 22.
7. **Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [i dr.]**. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. *Odessa, KP OGT,* 2010: 16.
8. **Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [ta in.]**. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.
9. **Levitsky A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [i dr.]**. *Eksperymentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii* [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. *Kiev, GFK,* 2005: 50.
10. **Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. [ta in.]**. The enzymatic method of the estimation of the state of osseous tissue. *Odeskiy medychnyy zhurnal.* 2006; 3: 17-21.
11. **Nikolaeva A. V.** *Makro-mikroskopicheskiye issledovaniya zubo-chelustnoy sistemy krys pri vozdeystvii na verkhniy sheynyy simpaticheskiy uzel* [Macro-microscopic studies of maxillo-dental system of rats at the influence on upper cervical ganglion]. *V kn.: Materialu k makro-mikroskopicheskoy anatomii.* Kiev, 1965: 96-101.
12. **Rebrova O. Yu.** *Statisticheskyy analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program «Statistika»* [Statistical analysis of medical data. Application of the software package "Statistics"]. *Moskva, Media Sfera,* 2002.

Надійшла 07.08.17



**М. О. Остафійчук<sup>1</sup>, к. мед. н.,**  
**Г. З. Борис<sup>2</sup>, к. мед. н.,**  
**А. І. Фурдичко<sup>2</sup>, к. мед. н.,**  
**О. Є. Успенський<sup>3</sup>,**  
**А. П. Левицький<sup>4</sup>, д. биол. н.**

<sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад  
 «Буковинський державний медичний  
 університет»

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім.  
 Данила Галицького

<sup>3</sup>Харківський національний медичний  
 університет

<sup>4</sup>Державна установа «Інститут стоматології  
 та щелепно-лицевої хірургії Національної  
 академії медичних наук України»

### ПРОФІЛАКТИКА СТОМАТИТУ І ГІНГІВІТУ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛІЗОЦИМА-ФОРТЕ

*Запропановано фортефікований препарат лізоцима з використанням кверцетина і желатина, який збільшує вміст ендогенного лізоцима в слизових оболонках кишки і порожнини рота. Лізоцим-форте виявляє профілактичну дію при експериментальному стоматиті і гінгівіті.*

**Ключові слова:** лізоцим, кверцетин, ліпополісахарид, стоматит, гінгівіт, профілактика.

**М. А. Остафійчук<sup>1</sup>, Г. З. Борис<sup>2</sup>,**  
**А. І. Фурдичко<sup>2</sup>, О. Є. Успенський<sup>3</sup>,**  
**А. П. Левицький<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Высшее государственное учебное учреждение  
 «Буковинский государственный медицинский  
 университет»

<sup>2</sup>Львовский национальный медицинский университет  
 им. Данилы Галицкого

<sup>3</sup>Харьковский национальный медицинский  
 университет

<sup>4</sup>Государственное учреждение «Институт  
 стоматологии и челюстно-лицевой хирургии  
 Национальной академии медицинских наук  
 Украины»

### ПРОФИЛАКТИКА СТОМАТИТА И ГИНГИВИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛИЗОЦИМА-ФОРТЕ

*Предложен фортефицированный препарат лизоцима с использованием кверцетина и желатина, который увеличивает содержание эндогенного лизоцима в слизистых оболочках кишки и полости рта. Лизоцим-форте оказывает профилактическое действие при экспериментальном стоматите и гингивите.*

**Ключевые слова:** лизоцим, кверцетин, липополисахарид, стоматит, гингивит, профилактика.