

УДК 616.31-08+616.314-002-08

*Е. В. Зомбор, О. В. Деньга, А. П. Левицкий*

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТОГЕННОГО КОМПЛЕКСА ПРЕПАРАТОВ НА ФОНЕ ВЫСОКОСАХАРОЗНОЙ ДИЕТЫ**

Государственное учреждение «Институт стоматологии Национальной академии медицинских наук Украины»

**Summary.** Zombor E. V., Denga O. V., Levitsky A. P. **EXPERIMENTAL EVALUATION OF COMPLEX ADAPTOGENIC PREPARATIONS AGAINST HIGH SACCHAROSE DIET.** - *State Institution "Institute of Stomatology National Academy of Medical Sciences of Ukraine "* - **Introduction.** At present, the existing environmental conditions, there is no complete solution to the problem of prevention of dental caries, which requires further search for effective treatment and preventive measures. **The objective.** To evaluate caries prophylactic efficacy of the complex preparations containing vegetable adaptogens, calcium and zinc salts, ascorbic acid and lysozyme. **Materials and methods.** Drugs were used, developed at the Institute of Stomatology NAM Sciences of Ukraine. Duration of the experiment of Wistar line rats was 1 month. Bone metabolism parameters were determined, mineralized dental pulp activity in saliva and serum calcium, phosphorus, magnesium, phosphatase activity and general proteolytic activity. **Results. Conclusions.** Prophylactic use of complex efficiently inhibits bone resorption and development of caries in rats. Caries preventive effect of the studied complex was done due to restore normal levels of mineral components (calcium, magnesium and phosphorus) and their ratio in experimental animals saliva, stimulation of mineralized pulp function, inhibition of demineralization and inflammation induced by high sucrose diet.

**Key words:** experiment, a high sucrose diet, tooth decay, therapeutic and preventive complex.

**Реферат.** Зомбор Е. В., Деньга О. В., Левицкий А. П. **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТОГЕННОГО КОМПЛЕКСА ПРЕПАРАТОВ НА ФОНЕ ВЫСОКОСАХАРОЗНОЙ ДИЕТЫ.** В эксперименте на животных показано, что профилактическое применение комплекса препаратов «Остеовит», «Биотрит С» и фитогеля с лизоцимом эффективно тормозило резорбцию костной ткани альвеолярного отростка и угнетало развитие кариозного процесса у крыс в условиях избыточного потребления сахара. Кариеспрофилактический эффект исследуемого комплекса осуществляется за счёт восстановления нормального уровня минеральных компонентов (кальция, магния и фосфора) и их соотношения в слюне экспериментальных животных, стимуляции минерализующей функции пульпы, угнетения процессов деминерализации и воспаления, индуцированных высокосахарозной диетой.

**Ключевые слова:** эксперимент, высокосахарозная диета, кариес зубов, лечебно-профилактический комплекс.

**Реферат.** Зомбор К. В., Деньга О. В., Левицкий А. П. **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АДАПТОГЕННОГО КОМПЛЕКСУ ПРЕПАРАТІВ НА ФОНІ ВИСОКОСАХАРОЗНОЇ ДІЄТИ.** В експерименті на тваринах показано, що профілактичне застосування комплексу препаратів «Остеовіт», «Биотрит С» і фітогелів з лізоцимом ефективно гальмувало резорбцію кісткової тканини альвеолярного відростка і пригнічувало розвиток кариозного процесу у щурів в умовах надлишкового споживання

цукру. Карієспрофілактичний ефект досліджуваного комплексу здійснювався за рахунок відновлення нормального рівня мінеральних компонентів (кальцію, магнію і фосфору) і їх співвідношення в слині експериментальних тварин, стимуляції мінералізуючої функції пульпи, пригнічення процесів демінералізації і запалення, індукованих високосахарозною дієтою.

**Ключові слова:** експеримент, високосахарозна дієта, карієс зубів, лікувально-профілактичний комплекс.

Развитие стоматологических заболеваний в значительной степени зависит от характера питания и наличия в пище достаточного количества адаптационно-трофических факторов, стимулирующих защитные системы организма и, в полости рта в частности [1]. В настоящее время при существующих экологических условиях жизни отсутствует полное решение проблемы профилактики стоматологических заболеваний и, прежде всего, кариеса зубов, что требует дальнейшего поиска эффективных лечебно-профилактических мероприятий.

**Целью** настоящего эксперимента была оценка кариеспрофилактической эффективности комплекса препаратов, содержащего адаптогены сои и проростков пшеницы, соли кальция и цинка, аскорбиновую кислоту и лизоцим, воздействующие на разные защитные системы организма.

**Материалы и методы.** В эксперименте в лечебно-профилактическом комплексе были использованы препараты, разработанные в Институте стоматологии, и, выпускаемые НПА «Одесская биотехнология»: остевит (содержит изофлавоны сои, цитрат кальция, сульфат цинка, аскорбиновую кислоту и витамин D<sub>3</sub>), биотрит С (содержит проростки пшеницы, аскорбиновую кислоту), фитогель (на основе карбоксиметилцеллюлозы, содержит экстракт мяты и лизоцим). На все использованные препараты получено разрешение Минздрава Украины на клиническое применение.

Экспериментальное исследование проведено на 21 самке крыс линии Вистар стадного разведения возрастом на начало эксперимента 1,5 месяца средней массой 98 ± 12 г. Кариес воспроизводили путём содержания животных на высокосахарозной диете (ВСД) Стефана [2]. Крысы были разделены на три группы по 7 животных в каждой: 1 – контрольная, получавшая стандартный рацион вивария; 2 – получавшая ВСД; 3 – ВСД + комплекс препаратов - остевит 300 мг/кг, биотрит С 300 мг/кг и обработка зубов фитогелем лизоцим (0,5 мл на крысу). Препараты «Остевит» и «Биотрит» вводили в виде водной суспензии внутрижелудочно ежедневно утром натощак, после чего обрабатывали зубы гелем с лизоцимом. Корм и воду животным давали через 2 часа после введения препаратов. Продолжительность эксперимента составила 1 месяц, по истечении которого у животных собирали слюну при пилокарпиновой стимуляции (5 мг/кг) и под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг), умерщвляли путём вскрытия магистральных сосудов, собирали кровь и отделяли сыворотку. Выделяли челюсти для подсчёта степени атрофии альвеолярного отростка [3], а также количества и глубины кариозных поражений [2]. Из резцов выделяли пульпу для определения активности кислой и щелочной фосфатаз [4]. В слюне и сыворотке крови проводили определение содержания кальция [5], фосфора [6], магния [7]. Дополнительно в слюне крыс исследовали активность щелочной фосфатазы [4] и общую протеолитическую активность (ОПА) [8]. Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с оценкой достоверности по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и обсуждение** Результаты, обобщенные в таблице 1, показывают, что под влиянием ВСД во 2 группе животных увеличивается количество кариозных поражений на 24,6 % ( $p < 0,05$ ), а их глубина – на 54,9 % ( $p < 0,002$ ).

Введение комплекса адаптогенов и нанесение фитогеля способствовало значительному уменьшению атрофии альвеолярного отростка (на 42,9 %) по сравнению с показателем у крыс контрольной группы, получавшей стандартный рацион. Помимо этого, применение лечебно-профилактического комплекса затормозило появление новых кариозных полостей и предотвратило увеличение их глубины - число и глубина кариозных полостей соответствовали уровню этих показателей у крыс контрольной группы ( $p > 0,1$  и  $p_1 < 0,02-0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют о способности комплекса препаратов эффективно тормозить резорбцию костной ткани альвеолярного отростка и

угнетать развитие кариозного процесса у крыс в условиях избыточного потребления сахара (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние комплекса адаптогенов на степень атрофии альвеолярного отростка и пораженность зубов кариесом у крыс, получавших высокосахарозную диету, M±m**

Показатели	1 группа контроль (стандартный рацион)	2 группа ВСД	3 группа ВСД+комплекс адаптогенов
Степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти, баллы	31,0 ± 1,4	31,5 ± 1,3 p<0,02	17,7 ± 0,8 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,005
Число кариозных полостей на одну крысу	6,5 ± 0,8	8,1 ± 0,1 p<0,05	6,6 ± 0,3 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,02
Глубина кариозных поражений, баллы	7,1 ± 0,7	11,0 ± 0,4 P<0,002	8,6 ± 0,7 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,05

*Примечание.* p – показатель достоверности различий с группой 1;  
p<sub>1</sub> – показатель достоверности различий с группой 2.

Алиментарный избыток сахара на протяжении месяца привел к изменению минерального состава слюны крыс. Результаты этих исследований приведены в таблице 2. Так, в слюне крыс 2 группы незначительно снижался уровень кальция (p > 0,1) и в 1,6 раза увеличивалось содержание магния (p < 0,05), что в конечном итоге привело к снижению соотношения Ca/Mg в 1,9 раза (p < 0,001). Уровень неорганического фосфора и индекс Ca/P в слюне животных, получавших ВСД, существенно не изменились (табл. 2).

Регулярное введение крысам предлагаемого комплекса препаратов на фоне ВСД способствовало нормализации минерального состава слюны: все исследованные показатели соответствовали значениям у животных контрольной группы, находившейся на стандартном рационе вивария (p > 0,1). Поскольку основные минеральные компоненты слюны (Ca, Mg и P) участвуют в формировании её pH и буферной ёмкости, восстановление нормального уровня этих элементов и, самое главное их соотношения, под влиянием регулярного получения остеовита, биотрита С и лизоцима в составе геля, так же дает определенный вклад в кариеспрофилактическую эффективность этого комплекса препаратов (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние комплекса адаптогенов на минеральный состав слюны крыс, получавших высокосахарозную диету, M±m**

Показатели	1 группа контроль	2 группа ВСД	3 группа ВСД+комплекс адаптогенов
Кальций, ммоль/л	1,34 ± 0,18	1,12 ± 0,12 p>0,1	1,28 ± 0,15 p>0,1; p <sub>1</sub> >0,1
Магний, ммоль/л	0,77 ± 0,07	1,22 ± 0,10 p<0,05	0,81 ± 0,10 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,05
Фосфор неорг., ммоль/л	0,92 ± 0,10	0,93 ± 0,08 p>0,1	1,00 ± 0,12 p>0,1; p <sub>1</sub> >0,1
Ca/Mg	1,74 ± 0,17	0,92 ± 0,09 P<0,001	1,58 ± 0,16 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,01
Ca/P	1,46 ± 0,15	1,20 ± 0,13 p>0,1	1,28 ± 0,13 p>0,1; p <sub>1</sub> >0,1

*Примечание.* p – показатель достоверности различий с группой 1;  
p<sub>1</sub> – показатель достоверности различий с группой 2.

В настоящее время известно, что нарушение минерализующей функции пульпы, которую характеризует активность фосфатаз, является одной из причин развития кариеса зубов. Кислая фосфатаза пульпы (КФ) принимает участие в разрушении твёрдых тканей зуба и действует при низких значениях pH, а щелочная (ЩФ) – участвует в формировании кристаллов гидроксиапатита твердых тканей зуба в щелочном диапазоне pH. В таблице 3 приведены результаты исследования активности КФ и ЩФ пульпы экспериментальных животных. Активность ЩФ в пульпе крыс, которых содержали на ВСД, незначительно уменьшилась (на 5,2 %) на фоне выраженного увеличения (на 47,8 %) активности КФ. В результате под влиянием ВСД индекс минерализации пульпы крыс снизился на 35,9 % (табл. 3).

Таблица 3

**Влияние комплекса адаптогенов на активность ферментов пульпы и слюны крыс, получавших высокосахарозную диету, M±m**

Показатели	1 группа контроль	2 группа ВСД	3 группа ВСД+комплекс адаптогенов
<u>Пульпа</u>			
Щелочная фосфатаза, мк-кат/кг	1,93 ± 0,13	1,83 ± 0,16 p>0,1	2,36 ± 0,10 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
Кислая фосфатаза, мк-кат/кг	0,023 ± 0,003	0,034 ± 0,003 p<0,05	0,030 ± 0,002 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,1
Индекс минерализующей способности (ЩФ/КФ), ед.	83,9 ± 7,0	53,8 ± 5,0 p<0,05	78,7 ± 8,0 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,005
<u>Слюна</u>			
Щелочная фосфатаза, мк-кат/л	0,048 ± 0,009	0,093 ± 0,011 p<0,05	0,042 ± 0,009 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,02
ОПА, нкат/л	11,93 ± 1,17	30,67 ± 2,87 p<0,001	23,61 ± 2,64 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05

*Примечание.* p – показатель достоверности различий с группой 1;  
p<sub>1</sub> – показатель достоверности различий с группой 2.

Профилактическое введение комплекса препаратов привело к существенному повышению активности ЩФ в пульпе, значения которой достоверно превышают уровень у крыс контрольной группы, которая получала стандартный рацион вивария (p < 0,05 и p<sub>1</sub> < 0,05). Активность КФ пульпы под влиянием профилактического комплекса препаратов снизилась незначительно, но, тем не менее, её уровень не имел достоверных отличий от показателя в контрольной группе крыс (p > 0,1). Благодаря изменениям активности фосфатаз индекс минерализующей способности пульпы у животных, которым проводили профилактику, достоверно повысился (p<sub>1</sub> < 0,005) до нормального уровня (p > 0,1). Приведенные результаты исследования фосфатаз пульпы экспериментальных животных свидетельствуют о том, что предлагаемый комплекс препаратов активно стимулирует минерализующую функцию пульпы и, в меньшей степени, угнетает процессы деминерализации, индуцированные ВСД (табл. 3).

Алиментарный избыток сахара также приводит к развитию воспалительных процессов в ротовой полости животных, о чём говорит увеличенная в 1,9 раза активность ЩФ и в 2,6 раза ОПА в слюне крыс (табл. 3). Вероятно, повышение активности этих гидролитических ферментов связано с развитием кариесогенной микрофлоры в полости рта. Профилактические мероприятия, проведенные в 3й группе крыс, способствовали достоверному снижению активности ЩФ (p<sub>1</sub> < 0,02) до нормальных значений (p > 0,1) и уменьшению ОПА (p<sub>1</sub> < 0,05). Несмотря на то, что ОПА в слюне крыс, получавших

профилактический комплекс, не снизилась до нормальных значений, тем не менее можно говорить о противовоспалительном характере действия предлагаемого комплекса препаратов (табл. 3).

Представленные в таблице 4 результаты исследования минерального состава сыворотки крови экспериментальных животных демонстрируют уменьшение уровня магния на 20,6 % под влиянием ВСД. На содержание кальция, фосфора, индексы Ca/Mg и Ca/P алиментарный избыток сахара, а также применение препаратов существенного влияния не оказало.

Таблица 4

**Влияние комплекса адаптогенов на минеральный состав сыворотки крови крыс, получавших высокосахарозную диету, M±m**

Показатели	1 группа контроль	2 группа ВСД	3 группа ВСД+комплекс адаптогенов
Кальций, ммоль/л	2,50 ± 0,23	2,17 ± 0,12 p>0,1	2,30 ± 0,07 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,1
Магний, ммоль/л	1,31 ± 0,08	1,04 ± 0,06 p<0,05	1,13 ± 0,10 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,1
Фосфор неорг., ммоль/л	3,52 ± 0,27	3,24 ± 0,22 p>0,1	3,22 ± 0,18 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,1
Ca/Mg	1,91 ± 0,16	2,09 ± 0,17 p>0,1	2,04 ± 0,16 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,1
Ca/P	0,71 ± 0,05	0,67 ± 0,06 p>0,1	0,71 ± 0,06 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,1

*Примечание.* p – показатель достоверности различий с группой 1;

p<sub>1</sub> – показатель достоверности различий с группой 2.

**Выводы.** Проведенное экспериментальное исследование показало, что профилактическое применение комплекса препаратов «Остеовит», «Биотрит С» и фитогеля с лизоцимом эффективно тормозило резорбцию костной ткани альвеолярного отростка и угнетало развитие кариозного процесса у крыс в условиях избыточного потребления сахара. Кариеспрофилактический эффект исследуемого комплекса осуществляется за счёт восстановления нормального уровня минеральных компонентов (кальция, магния и фосфора) и их соотношения в слюне экспериментальных животных, стимуляции минерализующей функции пульпы, угнетения процессов деминерализации и воспаления, индуцированных высокосахарозной диетой.

**Литература:**

1. Фитоадаптогены в профилактике и лечении кариеса зубов / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, О.В. Деньга, А.Э. Деньга, В.В. Лепский, В.В. Лепский – Одесса: КП «Одеська міська друкарня», 2013. – 120 с.
2. Методичні рекомендації. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота / Терешина Т.П., Косенко К.М., Левицький А.П., Мозгова Н.В., Близнюк Г.О. – Київ, ДФЦ МОЗ України. – 2003. – С. 22-23.
3. Николаева А.В. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей пародонта при раздражении верхнего шейного симпатического узла. Автореф.дис. ... к.м.н. – Харьков, 1967. – 28 с.
4. Левицкий А.П., Марченко А.И., Рыбак Т.Л. Сравнительная оценка трех методов определения активности фосфатаз слюны // Лабор. дело. – 1973. – № 10. – С. 624-625.
5. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: Справочное пособие / Изд. 3-е вып. и доп. – Одеса: Екологія, 2005. – С. 408-410.

6. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: Справочное пособие / Изд. 3-е вып. и доп. – Одеса: Экологія, 2005. – С. 410-412.
7. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике: Справочное пособие / Изд. 3-е вып. и доп. – Одеса: Экологія, 2005. – С. 402-403.
8. Барабаш Р.Д., Левицкий А.П. Казеиноподобная и БАЭЭ-эстеразная активность слюны и слюнных желез у крыс в постнатальном онтогенезе // Бюлл. экспер. биол. – 1973. - № 8.- С. 65 –67.

#### **References:**

1. Levickij A.P., Makarenko O.A., Den'ga O.V., Den'ga A.E., Lepskij V.V. *Fitoadaptogeny v profilaktike i lechenii kariesa zubov* [Phytoadaptogen in the prevention and treatment of dental caries]. Odessa: Odes'ka mis'ka drukarnja Publ., 2013. 120 p.
2. Tereshyna T.P., Kosenko K.M., Levyc'kyj A.P., Mozgova N.V., Blyznjuk G.O. *Ekspyrymental'ne vyvchennja toksychnoi' dii' ta specyfichnoi' efektyvnosti zasobiv dlja dogljadu za porozhnynoju rota : metodychni rekomendacii'* [Experimental study of the toxic effect and the effectiveness of specific tools for oral care: methodical recommendations]. Kyi'v, DFC MOZ Ukraïny, 2003:22-23.
3. Nikolaeva A.V. *Vliyanie nekotorykh neyrotropnykh sredstv na sostoyanie tkaney parodonta pri razdrazhenii verkhnego sheynogo simpaticeskogo uzla* [Effect of some neurotropic agents on the state of periodontal tissues during stimulation of the superior cervical sympathetic ganglion]. Abstract of dissertation for candidate of medical sciences. Khar'kov 1967:28.
4. Levitskiy A.P., Marchenko A.I., Rybak T.L. [Comparative evaluation of three methods for determining the activity of phosphatases in saliva]. *Laboratornoe delo*. 1973;10:624-625.
5. Gorjachkovskij A.M. *Klinicheskaja biohimija v laboratornoj diagnostike* [Clinical chemistry in the laboratory diagnosis]. Odessa, 2005: 408-410.
6. Gorjachkovskij A.M. *Klinicheskaja biohimija v laboratornoj diagnostike* [Clinical chemistry in the laboratory diagnosis]. Odessa, 2005: 410-412.
7. Gorjachkovskij A.M. *Klinicheskaja biohimija v laboratornoj diagnostike* [Clinical chemistry in the laboratory diagnosis]. Odessa, 2005: 402-403.
8. Barabash R.D., Levitskiy A.P. Caseolytic and BAEE-esterase activity of saliva and salivary glands of rats in postnatal ontogenesis. *Byuletën' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1973;8:65-67.

Работа поступила в редакцию 02.06.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования