

УДК 612.73:611.664

А. П. Литвиненко, О. А. Шепель, О. М. Калейнікова  
ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МЕКСИДОЛ» НА СКОРОТЛИВІСТЬ МІОМЕТРІЯ ЦЕРВІКАЛЬНОГО ВІДДІЛУ МАТКИ У МИШЕЙ

З використанням фазно-графічного аналізу досліджено вплив Мексидолу на скоротливість міометрія цервікального відділу матки у мишей. Встановлено, що п'ятикратне введення Мексидолу змінює параметри скоротливості міометрія цервікального відділу матки у мишей, а саме: зростання амплітуди скорочень на 74 %, індексу скоротливості на 45 %, тривалості активного стану на 18 % порівняно з контрольними тваринами; за умов експериментального ушкодження яєчника — зростання амплітуди скорочень на 36 %, індексу скоротливості на 18 %, тривалості активного стану на 19 %.

**Ключові слова:** Мексидол, цервікальний відділ матки, фазно-графічний аналіз.

UDC 612.73:611.664

А. P. Lytvynenko, O. A. Shepel, O. M. Kaleinikova  
“MEXIDOL” EFFECTS ON MYOMETRIUM CONTRACTILITY IN MICE UTERUS CERVICAL PARTS

It has been studied the influence of Mexidol on myometrium contractility in uterus cervical parts (CV) with phase-graphic analysis in mice. It has been shown that the introduction of Mexidol (100 mg/ml) increased in amplitude by 74%, the contractility index (IC) by 45%, the duration of the active state (T) by 18% in CV as compared with control values. Under the conditions of experimental ovarian failure Mexidol increase amplitude by 31%, IC by 18%, T by 19%.

**Key words:** Mexidol, cervical parts of uterus, phase-graphic analysis.

УДК 616.314.17-008.1-074:577.1

А. П. Левицький, *д-р біол. наук, проф.*,  
О. А. Макаренко, *д-р біол. наук*,  
І. О. Селіванська, *канд. техн. наук*,  
В. І. Карий, *канд. мед. наук*,  
М. В. Кара, *канд. мед. наук*,  
Л. М. Хромагіна, *канд. біол. наук*,  
О. Е. Кнава,  
С. В. Гончарук, *канд. мед. наук*

## ПОРІВНЯЛЬНА ОСТЕОСТИМУЛЮВАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ВІО-OSS І ОВО-ГАП-2

*ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса*

Препарат Bio-oss, виробництва швейцарської фірми “Geistlich”, є гідроксіапатитом (ГАП), який отримують за спеціальною технологією із кісток великої рогатої худоби (ВРХ) [1]. Він здійснює остеопластичну, остеокондуктивну і остеостимулювальну дії, що забезпечило його широке застосування в ортопедії і, зокрема, в ортопедичній стоматології [2–4].

Однак недоліком цього препарату є те, що його виробляють із кісток ВРХ, тому це може бути небезпечним для здоров'я людини, враховуючи можливість пріонної хвороби [5]. Крім того, кристали ГАП із кісток ВРХ мають значно більші розміри, ніж такі ж кристали з кісток людини [6; 7].

Зважаючи на те, що вартість препарату Bio-oss надзвичайно висока, робляться численні

спроби знайти йому більш дешевого замітника [8].

Нами також було запропоновано остеопластичний препарат Ово-ГАП-2, який складається з ГАП, отриманого з кісток свиней, і препарату Лізомукоїд [9].

Особливістю Лізомукоїду є те, що він містить велику кількість біологічно активних речовин з яєчного білка, включаючи лізоцим, інгібітор протеаз овомукоїд, вітаміни, амінокислоти, мікроелементи і має не тільки антимікробну, але й трофічну дію, стимулюючи процеси регенерації [9]. До речі, антимікробна функція Лізомукоїду суттєво підвищується за рахунок катіонактивного детергенту цетавлону (цетриміду), а трофічна — за рахунок желатину, який використовується для біосинтезу кісткового колагену.

**Метою** даної роботи стало проведення порівняльного дослідження остеостимулювальної дії запропонованого нами препарату Ово-ГАП-2 і відомого препарату Bio-oss.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на 56 білих щурах лінії Вістар (самиці, 12 міс., середня жива маса  $(335 \pm 14)$  г), яких було поділено на 4 групи:

1-ша група — норма (інтактні щури), 8 голів;

2-га — з експериментальним дефектом альвеолярного відростка нижньої щелепи, без лікування, 16 голів;

3-тя — з дефектом кістки, який заповнили 25 мг суспензії препарату Bio-oss (400 мг Bio-oss + 0,5 мл 0,9 % розчину NaCl), 16 голів;

4-та — з дефектом кістки, який заповнювали 25 мг суспензії препарату Ово-ГАП-2 (400 мг ГАП + 1 мл Лізомукоїду + 1 мл 10% розчину желатину), 16 голів.

Дефект кісткової тканини відтворювали під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) після оголення операційного поля та його обробки 3% розчином йоду. Розріз завдовжки 1,5–2,5 см через шкіру, підшкірну клітковину, фасції робили на відстані 0,5 см від краю нижньої щелепи. Тіло і кут нижньої щелепи звільняли від надкісничі. За допомогою диспенсера в найтовстішому місці кута нижньої щелепи створювали дефект круглим і зворотноконусним бором діаметром 4 мм, промиваючи струменем води. Щурам 3-ї та 4-ї груп у кістковий дефект вносили по 25 мг відповідного препарату. Після цього шматком надкісничі закривали отвір дефекту, а на шкіру накладали шви шовним матеріалом Вікріл.

Евтаназію 8 щурів з 2–4-ї групи проводили через 10 днів досліді (тіопенталовий наркоз 20 мг/кг). Інші 8 голів з кожної групи піддавали евтаназії після 30 днів. Евтаназію здійснювали шляхом тотального кровопускання, виділяли кісткову тканину в зоні дефекту і зберігали при температурі -30 °С.

У гомогенатах кісткової тканини (75 мг/мл 0,1 М цитратного буфера рН 6,1) визначали активність лужної фосфатази (ЛФ) [10], кислої фосфатази (КФ) [10], загальну протеолітичну активність (ЗПА) за гідролізом казеїну при рН 7,6 [11], активність еластази за гідролізом синтетичного субстрату [11], а також вміст розчинних білків за методом Лоурі [10]. Вміст кальцію і фосфору визначали в гомогенатах кісткової тканини, які готували на 0,1 М НСІ з розрахунку 50 мг/мл [11].

### Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наводяться результати визначення активності фосфатаз в альвеолярному відростку нижньої щелепи щурів, у яких створювали кістковий дефект. Як

видно з цих даних, у місці дефекту через 10 днів значно (в 1,7 разу) зростає активність ЛФ і лише в 1,2 разу — активність КФ, що свідчить про перевагу остеобластичних процесів над остеокластичними [10]. Через 30 днів активність ЛФ зменшується навіть нижче показника норми, але ще більше (майже в 1,9 разу) знижується активність КФ.

Під дією Bio-oss значно активізується активність обох фосфатаз у перший термін (10 днів), однак після 30-го дня активність ЛФ знижується більше

ніж удвічі і перевищує норму лише в 1,7 разу, а активність КФ нормалізується.

Під дією препарату Ово-ГАП-2 активність ЛФ збільшується, але достовірно (більше ніж удвічі) після 30-го дня. Навпаки, активність КФ під дією цього препарату знижується як щодо контролю (дефект без лікування), так і до показника КФ при застосуванні препарату Bio-oss.

Результати розрахунку мінералізуючого індексу (співвідношення ЛФ/КФ) подаються на рис. 1, з якого видно, що

Таблиця 1

Вплив остеотропних препаратів на активність фосфатаз в альвеолярному відростку нижньої щелепи щурів з дефектом кістки, n=8

Група	Термін, дні	ЛФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг
1. Норма	—	25,4±2,6	1,97±0,24
2. Дефект кістки без лікування	10	42,4±2,6 p<0,001	2,36±0,10 p>0,05
	30	21,6±2,5 p>0,05	1,27±0,13 p<0,5
3. Дефект кістки + Bio-oss	10	93,0±9,8 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001	2,88±0,21 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
	30	44,8±4,4 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01	1,70±0,22 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05
4. Дефект кістки + Ово-ГАП-2	10	47,5±5,2 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,4	1,89±0,11 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01
	30	45,3±5,2 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,5	1,57±0,18 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,5

Мінералізуючий індекс

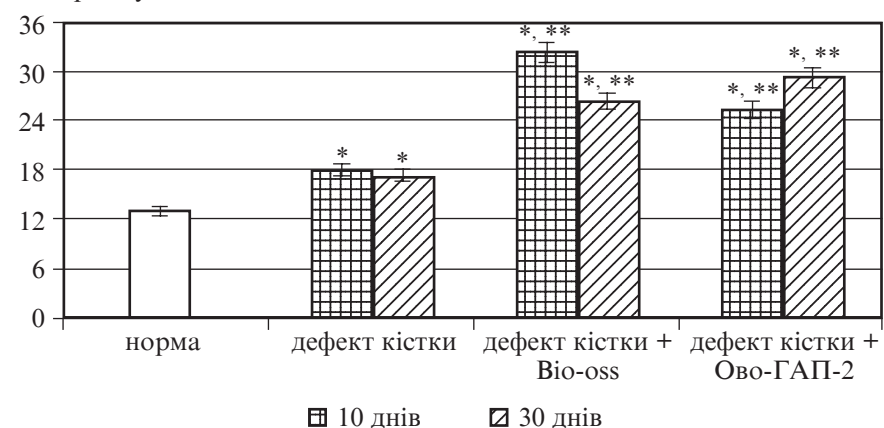


Рис. 1. Вплив остеотропних препаратів на мінералізуючий індекс альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів

запропонований нами препарат Ово-ГАП-2 за цим показником суттєво не відрізняється від препарату порівняння Bio-oss.

У табл. 2 наводяться результати визначення вмісту в кістковій тканині зони дефекту розчинного білка, кальцію і фосфору. З цих даних видно, що через 10 днів у контролі дещо підвищується вміст розчинних білків і знижується вміст фосфору, а особливо — кальцію. Однак через 30 днів усі ці показники практично нормалізуються.

Під дією препарату Bio-oss вищезазначені показники дуже мало відрізняються від даних контролю і через 10, і через 30 днів.

Препарат Ово-ГАП-2 на відміну від препарату Bio-oss достовірно знижує вміст розчинних білків через 10 і через 30 днів.

Розраховане нами співвідношення вмісту кальцію і розчинних білків за формулою

$$C_{Ca} / C_{біл} = C_{Ca} \cdot 40 / C_{біл}$$

подане на рис. 2. З цих даних видно, що в контролі (дефект без лікування) зазначений показник достовірно знижується. Під впливом препарату Bio-oss співвідношення мінеральної та білкової субстанції нормалізується лише на 30-й день, тимчасом як під впливом препарату Ово-ГАП-2 цей показник сягає норми вже на 10-й день, а на 30-й день навіть перевищує норму, що свідчить про суттєве зростання рівня мінералізації кістки.

У табл. 3 наведено результати визначення в кістковій тканині активності протеолітичних ферментів. Видно, що відтворення кісткового дефекту значно підвищує активність протеаз, причому ЗПА — достовірно.

Обидва остеопластичні препарати знижують лише ЗПА і не впливають на активність еластази. Завдяки цьому, співвідношення ЗПА/еластази, яке

достовірно зростає в контролі, суттєво знижується під впливом обох остеопластичних препаратів, які практично не відрізняються один від одного за цим показником.

Таким чином, проведене нами дослідження виявило здатність як відомого препарату Bio-oss, так і нового, запропонованого нами, препарату Ово-ГАП-2 стимулювати процеси мінераліза-

ції в кістках за умов їх експериментальної регенерації, причому новий препарат виявився більш ефективним за таким показником, як ступінь мінералізації кістки, про що свідчить збільшення співвідношення вмісту кальцію та розчинних білків.

Враховуючи, що новий препарат Ово-ГАП-2 майже втричі дешевший за Bio-oss, він може набути широкого застосу-

Таблиця 2

Вплив остеотропних препаратів на вміст білка, кальцію і фосфору в альвеолярному відростку нижньої щелепи щурів з дефектом кістки, n=8

Група	Термін, дні	Розчинний білок, г/кг	Кальцій, моль/кг	Фосфор, моль/кг
1. Норма		16,8±0,9	2,39±0,12	1,30±0,05
2. Дефект кістки без лікування	10	19,3±1,3 p>0,05	2,01±0,10 p<0,05	1,21±0,11 p>0,3
	30	17,9±1,2 p>0,3	2,24±0,02 p>0,05	1,27±0,06 p>0,5
3. Дефект кістки + Bio-oss	10	18,6±1,9 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,5	2,08±0,06 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,3	1,23±0,02 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05
	30	15,4±1,1 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05	2,19±0,06 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,3	1,21±0,08 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,4
4. Дефект кістки + Ово-ГАП-2	10	14,8±0,6 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	2,09±0,09 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,4 p <sub>2</sub> >0,9	1,27±0,07 p>0,5 p <sub>1</sub> >0,5 p <sub>2</sub> >0,3
	30	3,5±1,0 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,2	2,09±0,08 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,3	1,36±0,06 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,05

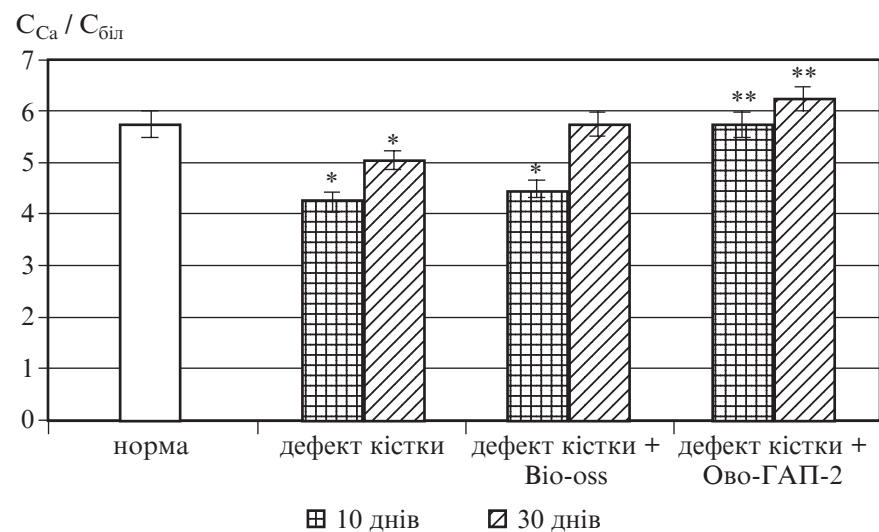


Рис. 2. Вплив остеотропних препаратів на співвідношення мінеральних і білкових субстанцій альвеолярного відростка нижньої щелепи щурів

**Вплив остеотропних препаратів на активність протеаз в альвеолярному відростку нижньої щелепи щурів з дефектом кістки, n=8**

Група	Термін, дні	ЗПА, нкат/кг	Еластаза, мк-кат/кг	ЗПА/ еластаза
1. Норма		26,8±2,8	5,1±0,5	5,25±0,51
2. Дефект кістки без лікування	10	46,6±4,2 p<0,001	6,6±0,9 p>0,05	7,06±0,84 p<0,05
	30	36,1±3,1 p<0,05	5,1±0,5 p=1,0	7,08±0,64 p<0,05
3. Дефект кістки + Bio-oss	10	31,7±4,1 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05	6,4±0,6 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,1	5,00±0,57 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05
	30	28,7±2,4 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05	5,2±0,4 p>0,9 p <sub>1</sub> >0,9	5,52±0,51 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05
4. Дефект кістки + Ово-ГАП-2	10	32,1±2,8 p>0,1 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,5	6,6±0,4 p<0,05 p <sub>1</sub> =1,0 p <sub>2</sub> >0,6	4,86±0,37 p>0,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,5
	30	31,3±2,7 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,3	5,8±0,6 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,3 p <sub>2</sub> >0,3	5,40±0,51 p>0,5 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,5

вання в ортопедії для усунення дефектів кісткової тканини.

### Висновки

1. Запропоновано остеопластичний препарат Ово-ГАП-2, який містить гідроксіапатит із свинячих кісток, остеостимулятор Лізомукоїд і желатин.

2. За своїми мунералізуючими властивостями новий препарат не поступається відомому препарату Bio-oss.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Грудянов А. И. Применение препаратов фирмы "Geistlich" (Bio-Oss,

Bio-Gide) / А. И. Грудянов, А. И. Ерохин, С. Ф. Бякова // Новое в стоматологии. – 2001. – № 8. – С. 72–77.

2. Donath K. Mobile and immobile hydroxyapatite integration and resorption and its influence on bone / K. Donath, M. D. Rohrer, K. Normann // J. Oral Implantol. – 1987. – Vol. 13, N 1. – P. 120–127.

3. Грудянов А. И. Остеопластические материалы, используемые при хирургическом лечении заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, А. И. Ерохин // Пародонтология. – 1998. – № 2 (7). – С. 13–23.

4. Мудрая В. Н. Применение костнопластических материалов в современной стоматологии / В. Н. Мудрая,

И. Г. Степаненко, А. С. Шаповалов // Украинский журнал клинической та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 52–57.

5. Сукманський О. І. Пріони — новий вид збудника смертельних хвороб людини та тварин / О. І. Сукманський // Вісник стоматології. – 2001. – № 2 (30). – С. 71–74.

6. Остеопластическая эффективность различных форм гидроксиапатита по данным экспериментально-морфологического исследования / А. С. Григорьян, А. И. Воложин, В. С. Агапов [и др.] // Стоматология. – 2000. – Т. 79, № 3. – С. 4–9.

7. Регуляция поведения клеток фосфатами кальция *in vitro*, синтезированными механо-химическим методом / А. В. Карлов, И. А. Хлусов, Н. С. Поженко [и др.] // БЭБИМ. – 2004. – Т. 138, № 9. – С. 356–360.

8. Пути восстановления морфофункциональных свойств костной ткани с использованием новых композитных материалов / А. И. Шайхалиев, Г. П. Тер-Асатуров, А. Д. Родионов [и др.] // Клинический журнал. Вестник мед. стомат. ин-та. – 2012. – № 1 (20). – С. 56–62.

9. Остеопластичні властивості нового препарату Ово-ГАП / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селіванська [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 4 (132). – С. 23–26.

10. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. – К. : ГФЦ, 2005. – 50 с.

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

УДК 616.314.17-008.1-074:577.1

А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. О. Селіванська, В. І. Карий, М. В. Кара, Л. М. Хромагіна, О. Е. Кнава, С. В. Гончарук

### ПОРІВНЯЛЬНА ОСТЕОСТИМУЛЯЦІЙНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ BIO-OSS І ОВО-ГАП-2

Запропоновано остеопластичний препарат Ово-ГАП-2, який містить гідроксіапатит із свинячих кісток, остеостимулятор Лізомукоїд і желатин. За своєю мінералізуючою здатністю новий препарат не поступається відомому препарату Bio-oss.

**Ключові слова:** остеопластичний препарат, мінералізація кістки, Лізомукоїд.

UDC 616.314.17-008.1-074:577.1

A. P. Levitsky, O. A. Makarenko, I. O. Selivanska, V. I. Karyy, M. V. Kara, L. M. Khromagina, O. E. Knava, S. V. Goncharuk

### COMPARATIVE OSTEO STIMULATING ACTIVITY OF THE DRUGS BIO-OSS AND OVO-GAP-2

There is presented osteoplastic preparation Ovo-GAP-2, which contains hydroxyapatite of the pork bones, osteostimulator Lizomucoid and gelatin. By its mineralising properties the new preparation does not yield to the known preparation Bio-oss.

**Key words:** osteoplastic drug, bone mineralization, Lizomucoid.