

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 577.1:311.4+599.323.4:612.396.32+616-089.23

*А.Э. Деньга, к. мед. н., М.И. Балега, к. мед. н., О.А. Макаренко, д. биол. н.*Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
Национальной академии медицинских наук Украины»**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
И ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ЗУБОВ**

Моделирование в эксперименте метаболического синдрома и ортодонтического перемещения зубов у крыс привело к развитию гипергликемии, снижению неспецифической антимикробной и антиоксидантной защиты организма и, как следствие, к повышению микробной обсемененности, интенсификации системного воспаления и активации перекисного окисления липидов. Моделирование ортодонтического лечения привело у крыс к дальнейшему снижению неспецифической резистентности и одновременному увеличению интенсивности системного воспаления. Проведение лечебно-профилактических мероприятий предотвращало установленные в сыворотке крови животных повышение уровня глюкозы, малонового диальдегида, активности эластазы и уреазы, степень дисбиоза, а также сохраняло на высоком уровне показатели неспецифической защиты – активность каталазы, антиоксидантно-прооксидантный индекс и активность лизоцима.

Ключевые слова: крысы, сыворотка крови, метаболический синдром, ортодонтическое перемещение зубов, лечебно-профилактический комплекс.

*А. Е. Деньга, к. мед. н., М. І. Балега, к. мед. н., О. А. Макаренко, д. біол. н.*Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»**БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СІРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ
ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ
ТА ОРТОДОНТИЧНОГО ПЕРЕМІЩЕННЯ ЗУБІВ**

Моделювання в експерименті метаболічного синдрому і ортодонтичного переміщення зубів у щурів призвело до розвитку гіперглікемії, зниження неспецифічного антимікробного і антиоксидантного захисту організму і, як наслідок, до підвищення мікробного обсіменіння, інтенсифікації системного запалення та активації перекисного окислення ліпідів. Моделювання ортодонтичного лікування призвело до подальшого зниження у щурів неспецифічної резистентності і одночасному збільшенню інтенсивності системного запалення. Проведення лікувально-профілактичних заходів запобігало встановленому в сироватці крові тварин підвищенню рівня глюкози, малонового діальдегіду, активності еластази та уреаз, ступінь дисбіозу, а також зберігало на високому рівні показники неспецифічного захисту – активність каталази, антиоксидантно-прооксидантний індекс і активність лізоциму.

Ключові слова: щури, сироватка крові, метаболічний синдром, ортодонтичне переміщення зубів, лікувально-профілактичний комплекс.

*A.E. Denga, M.I. Balega, O.A. Makarenko*State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of
Medical Science of Ukraine”**RATS BLOOD SERUM BIOCHEMICAL PARAMETERS
ON MODELING OF METABOLIC SYNDROME AND ORTHODONTIC
MOVEMENT OF TEETH****ABSTRACT**

Modeling of metabolic syndrome and orthodontic movement of teeth rats in the experiment led to the development of hyperglycemia, reduction of nonspecific antimicrobial and antioxidant protection of the body and, consequently, an increase in microbial contamination, intensification of systemic lipid peroxidation. The fixation of orthodontic springs

in rats oral cavity led to a further decrease in non-specific resistance and a simultaneous increase in the intensity of systemic inflammation. Treatment and preventive measures prevented an increase in the level of glucose, malonic dialdehyde, elastase and urease activity, dysbiosis, as well as maintaining high levels of non-specific protection – catalase activity, antioxidant-prooxidant index and lysozyme activity.

Key words: rats, blood serum, metabolic syndrome, orthodontic teeth movement, therapeutic and prophylactic complex.

Метаболический синдром (МС) привлекает внимание учёных всего мира в последние годы из-за его растущей распространенности (до 30 % взрослого населения почти во всех странах) [1]. За последние десятилетия в экономически развитых странах избыточный вес и ожирение, способствующие возникновению МС, стали одной из основных проблем. Особую тревогу вызывает возрастающее число детей и подростков с избыточной массой тела [2, 3]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Украине, показали, что у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки МС [4]. Согласно критериям IDF у детей и подростков 10-16 лет метаболический синдром диагностируется при наличии ожирения по абдоминальному типу, превышении в крови 1,7 ммоль/л уровня триглицеридов и наличии липопротеидов высокой плотности меньше 1 ммоль/л [5].

Наиболее распространенными изменениями в организме при МС, включая сахарный диабет, являются ангиопатии, нарушение обмена веществ, перекисного окисления липидов, трофики, остеопороз и остеолитиз, нарушение колонизационной резистентности, вторичный иммунодефицит и аутоагрессия [6].

Исследования показали, что эндокринно-метаболический синдром может существенно влиять на процесс ремоделирования костной ткани при проведении лечения с применением механических или функциональных сил к черепно-лицевому комплексу и зубам, как при ортодонтическом лечении [7]. Сообщалось о нескольких механизмах, объясняющих изменение ремоделирования кости при диабете вследствие уменьшения остеобластической активности или усиленного апоптоза остеобластических клеток [8].

При МС наблюдаются также существенные нарушения различных биохимических показателей в организме, которые оказывают влияние на процесс ортодонтического перемещения зубов.

Целью данного исследования была оценка биохимических показателей сыворотки крови крыс при моделировании МС и перемещения зубов на фоне лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. В эксперименте использовали 28 самцов белых лабораторных крыс возрастом 16 месяцев, массой 380-458 г. Животные были распределены на 4 группы по 7 крыс в

каждой: 1 – интактная, 2 – модель МС, 3 – МС + модель ортодонтического перемещения зубов, 4 – МС + ортодонтическое перемещение + лечебно-профилактический комплекс (ЛПК).

Моделирование метаболического синдрома у крыс осуществляли при помощи алиментарной жировой нагрузки – высокожирового рациона (ВЖР), а также дополнительного моделирования дисбиоза и иммунодефицита, обычно сопровождающих МС. ВЖР состоял из стандартного рациона с добавлением 15 % пальмового масла, предварительно расплавленного и гомогенно перемешанного с кормом. Дисбиоз воспроизводили путем введения в питьевую воду крыс линкомицина 60 мг/кг первые 5 дней. Иммунодефицит моделировали при помощи внутрибрюшинного введения цитостатика циклофосфана 20 мг/кг 1 раз в 7 дней. Общая продолжительность моделирования МС составила 49 дней.

Лечебно-профилактический комплекс (ЛПК), вводимый животным через неделю после начала моделирования МС (2-7 недели), включал: регос «Чистосорбин» – 180 мг/кг (детоксикант, регулятор микробиоценоза), «Капилляропротект» – 135 мг/кг (антиоксидант, биофлавоноид, витаминный комплекс), «Перфектил» – 55 мг/кг (поливитаминный минеральный комплекс) и ополаскиватель «ЭксДент А» – 1/10 с водой (антисептические, противовоспалительные и регенерационные экстракты).

Моделирование ортодонтического перемещения зубов у крыс 3-й и 4-й группы проводили с 4-й по 7-ю недели перемещением мезиально моляров верхней челюсти с помощью закрывающей пружины, установленной при подкожном наркозе [9]. Через 7 недель всех животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг).

Результаты и их обсуждение. Моделирование МС на протяжении 49 дней вызывало достоверное увеличение абсолютной массы и относительного прироста массы тела животных (табл. 1). Проведение ортодонтического перемещения зубов не оказало существенного влияния на эти параметры. Профилактическое введение препаратов животным на фоне воспроизведения МС и ортодонтического лечения эффективно предотвращало увеличение как абсолютного, так и относительного прироста массы тела крыс (табл. 1).

Таблица 1

Прирост массы тела крыс при моделировании метаболического синдрома, ортодонтического перемещения зубов и проведении лечебно-профилактических мероприятий

| Группы крыс | Абсолютный прирост массы, г | Относительный прирост массы, % |
|---|--|--------------------------------|
| Интактная n=7 | 45,1 ± 5,3 | 11,5 ± 1,2 |
| Модель МС n=7 | 78,0 ± 9,4 p < 0,01 | 32,1 ± 2,9 |
| Модель МС + ортодонтического лечения n=7 | 69,3 ± 5,9 p < 0,01 p ₁ > 0,05 | 30,4 ± 2,7 |
| Модель МС + ортодонтического лечения + ЛПК n=7 | 53,5 ± 5,9 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05 | 14,8 ± 1,9 |

Примечание: p – достоверность отличий от показателей в интактной группе;

p₁ – достоверность отличий от показателей в группе «Метаболический синдром»;

p₂ – достоверность отличий от показателей в группе «Метаболический синдром + ортодонтическое лечение».

В сыворотке крови крыс 2-й группы, которым моделировали МС, зарегистрировано достоверное увеличение по сравнению с интактной группой уровня глюкозы на 27,0 %, малонового диальдегида (МДА) – на 32,4 % и активности эластазы – на 31,6 % (табл. 2). Полученные данные наряду с увеличением массы подтверждают развитие МС у крыс 2-й группы, а именно наличие гипергликемии, системного воспаления и ак-

тивации перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Фиксация пружин крысам 3-й группы не изменила уровень глюкозы в крови, но способствовала еще большему повышению уровня МДА и активности эластазы, что свидетельствует о негативном влиянии ортодонтического вмешательства, которое усугубляло системное воспаление и рост ПОЛ (табл. 2).

Таблица 2

Уровень глюкозы и маркеров воспаления в сыворотке крови крыс при моделировании метаболического синдрома, ортодонтического перемещения зубов и проведения лечебно-профилактических мероприятий

| Группы крыс | Содержание глюкозы, ммоль/л | Содержание МДА, ммоль/л | Активность эластазы, мк-кат/л |
|---|---|---|--|
| Интактная n=7 | 5,67 ± 0,23 | 0,68 ± 0,03 | 110,6 ± 7,3 |
| Модель МС n=7 | 7,20 ± 0,15 p < 0,001 | 0,90 ± 0,04 p < 0,001 | 145,6 ± 7,7 p < 0,01 |
| Модель МС + ортодонтического лечения n=7 | 6,95 ± 0,32 p < 0,01 p ₁ > 0,05 | 1,36 ± 0,15 p < 0,005 p ₁ < 0,05 | 168,1 ± 7,6 p < 0,001 p ₁ < 0,05 |
| Модель МС + ортодонтического лечения + ЛПК n=7 | 6,03 ± 0,24 p > 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05 | 0,73 ± 0,03 p > 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,01 | 124,5 ± 6,0 p > 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,001 |

Примечание: p – достоверность отличий от показателей в интактной группе;

p₁ – достоверность отличий от показателей в группе «Метаболический синдром»;

p₂ – достоверность отличий от показателей в группе «Метаболический синдром + ортодонтическое лечение».

Регулярное проведение профилактических мероприятий препятствовало повышению уровня глюкозы, содержания МДА и активности эластазы в сыворотке крови животных 4-й группы. По

сравнению с показателями крыс 3-й группы содержание глюкозы у них было снижено на 13,2 %, уровень МДА – на 46,3 % и активность эластазы – на 25,9 %. При этом все исследованные

показатели не имели достоверных отличий от соответствующих значений в сыворотке крови интактной группы крыс (табл. 2).

В сыворотке крови крыс 2-й группы также зарегистрировано повышение активности уреазы в 2,5 раза и одновременное уменьшение активности лизоцима на 19,6 %, что говорит о снижении неспецифической антимикробной защиты и увеличении микробной контаминации. Моделирование патологии МС привело и к снижению антиоксидантной защиты организма крыс, о чем заключили по уменьшению активности каталазы в сыворотке крови в 1,4 раза. Вследствие ортодонтического вмешательства в сыворотке крови крыс 3-й группы активность уреазы не измени-

лась, а такие показатели неспецифической резистентности как активность лизоцима и каталазы снизились еще в большей степени (табл. 3).

Введение животным 4-й группы профилактического комплекса на фоне моделирования МС и перемещения зубов эффективно предотвращало установленные нарушения. Так, активность лизоцима и каталазы соответствовали нормальному уровню и достоверно превышали значения у крыс 3-й группы. Активность уреазы в сыворотке крови крыс, которым проводили профилактику, достоверно уменьшилась, но сохранялась высокой по отношению к уровню у интактных животных (табл. 3).

Таблица 3

Активность уреазы, лизоцима и каталазы в сыворотке крови крыс при моделировании метаболического синдрома, ортодонтического перемещения зубов и проведения лечебно-профилактических мероприятий

| Группы крыс | Активность уреазы, мккат/л | Активность лизоцима, ед/л | Активность каталазы, мкат/л |
|---|---|--|---|
| Интактная n=7 | 0,031 ± 0,004 | 92 ± 6 | 0,39 ± 0,5 |
| Модель МС n=7 | 0,078 ± 0,009 p < 0,001 | 74 ± 5 p = 0,05 | 0,26 ± 0,2 p < 0,05 |
| Модель МС + ортодонтического лечения n=7 | 0,082 ± 0,007 p < 0,001 p ₁ > 0,05 | 61 ± 4 p < 0,001 p ₁ > 0,05 | 0,19 ± 0,2 p < 0,001 p ₁ > 0,05 |
| Модель МС + ортодонтического лечения + ЛПК n=7 | 0,049 ± 0,006 p = 0,05 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,01 | 80 ± 7 p > 0,05 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 | 0,43 ± 0,5 p > 0,05 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001 |

Примечание: p – достоверность отличий от показателей в интактной группе;

p₁ – достоверность отличий от показателей в группе «Метаболический синдром»;

p₂ – достоверность отличий от показателей в группе «Метаболический синдром + ортодонтическое лечение».

Таблица 4

Показатели антиоксидантно-прооксидантного индекса и степени дисбиоза в сыворотке крови крыс при моделировании метаболического синдрома, ортодонтического перемещения зубов и проведения лечебно-профилактических мероприятий

| Группы крыс | Антиоксидантно-прооксидантный индекс | Степень дисбиоза |
|---|---|--|
| Интактная n=7 | 5,7 ± 0,7 | 1,03 ± 0,02 |
| Модель МС n=7 | 2,9 ± 0,4 p < 0,005 | 3,10 ± 0,24 p < 0,001 |
| Модель МС + ортодонтического лечения n=7 | 1,4 ± 0,2 p < 0,001 p ₁ < 0,01 | 3,75 ± 0,28 p < 0,001 p ₁ > 0,05 |
| Модель МС + ортодонтического лечения + ЛПК n=7 | 6,0 ± 0,8 p > 0,05 p ₁ < 0,005 p ₂ < 0,001 | 1,81 ± 0,14 p < 0,01 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01 |

Примечание: p – достоверность отличий от показателей в интактной группе;

p₁ – достоверность отличий от показателей в группе «Метаболический синдром»;

p₂ – достоверность отличий от показателей в группе «Метаболический синдром + ортодонтическое лечение».

Развитие патологии МС у крыс 2-й группы приводит к двукратному снижению в сыворотке крови крыс антиоксидантно-прооксидантного индекса (АПИ) и трехкратному увеличению степени дисбиоза (СД). Фиксация пружин усугубила установленные нарушения, т.е. дополнительно снизила АПИ и увеличила СД в сыворотке крови крыс 3-й группы. Регулярное проведение профилактических мероприятий у животных при моделировании МС и ортодонтического лечения позволило существенно улучшить данные показатели. Так, индекс АПИ в сыворотке крови крыс 4-й группы повысился до нормы, а СД снизилась в 2,1 раза, но всё же превышала нормальные значения (табл. 4).

Выводы. Результаты исследования сыворотки крови крыс показали, что длительный алиментарный избыток жира в сочетании с дисбиозом и иммуносупрессией приводит к развитию гипергликемии, снижению неспецифической антимикробной и антиоксидантной защиты организма и, как следствие, повышению микробной обсемененности, интенсификации системного воспаления и активации ПОЛ.

Фиксация ортодонтических пружин не повлияла на степень гипергликемии, микробной контаминации, но привела к дальнейшему снижению неспецифической резистентности и одновременно увеличению интенсивности системного воспаления.

Проведение предложенной схемы профилактических мероприятий у крыс при моделировании МС и ортодонтического лечения эффективно предотвращало установленные в сыворотке крови животных повышение уровня глюкозы, МДА, активности эластазы и уреазы, СД, а также сохраняло на высоком уровне показатели неспецифической защиты – активность каталазы, индекс АПИ и активность лизоцима.

Список литературы

1. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic / SM Grundy // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – № 28(4). – P. 629-636.
2. Ogden CL., Carroll MD., Curtin LR. et al. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008. / CL Ogden, MD Carroll, LR Curtin, MM Lamb, KM Flegal // *Journal of the American Medical Association.* – 2010. – 303. – P. 242–249.
3. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В. Леонтьева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2008. – Т.53. – № 3. – С. 4-16.

4. Толстикова Н. Метаболический синдром у детей и подростков // *3 турботою про дитину.* – 2015. – № 4(54).
5. Zimmet P. On behalf of International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents -how should it be defined? / P Zimmet, KGMM Alberti, F Kaufman et al. // *Lancet.* – 2007. – Vol.369. – P. 2059-2061.
6. Проданчук А.И. Развитие заболеваний пародонта у детей с сахарным диабетом // *Молодой ученый.* – 2015. – № 11. – С. 708- 710.
7. Mona Aly Abbassy, Ippei Watari, Ahmed Samir Bakry et al. The Effect of Type 1 Diabetes Mellitus on the Dento Craniofacial Complex / Mona Aly Abbassy, Ippei Watari, Ahmed Samir Bakry, Takashi Ono // *Type 1 Diabetes: A Guide for Children, Adolescents, Young Adults and Their Caregivers, Third Edition.* – 2005. – June 7. – P. 401-430.
8. Bensch L, Braem M, Van Acker K et al. Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus / L Bensch, M Braem, K Van Acker, G Willems // *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* – 2003. – № 123(1). – С. 74-78.
9. Патент 21033 Україна МПК G09B 23/28 Спосіб моделювання ортодонтичного переміщення зубів щурів / Горохівський В.Н. Мірчук Б.М., Деньга О.В.; опубл.15.02.2007, Бюл. №2.

REFERENCES

1. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629-636.
2. Ogden, CL, Carroll, MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007–2008. *Journal of the American Medical Association.* 2010;303:242–249.
3. Leont'yeva I.V. Metabolic syndrome as a pediatric problem. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2008;53(3):4-16.
4. Tolstikova N. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Z turbotoyu pro dytynu.* 2015;4(54).
5. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F et al. On behalf of International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents -how should it be defined? *Lancet.* 2007;369:2059-2061.
6. Prodanchuk A.I. The development of periodontal disease in children with diabetes. *Molodoy uchenyy.* 2015;11:708- 710.
7. Mona Aly Abbassy, Ippei Watari, Ahmed Samir Bakry, Takashi Ono. The Effect of Type 1 Diabetes Mellitus on the DentoCraniofacial Complex in book *Type 1 Diabetes: A Guide for Children, Adolescents, Young Adults and Their Caregivers. Third Edition Paperback.* 2005; June 7:401-430.
8. Bensch L, Braem M, Van Acker K, Willems G. Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2003;123(1):74-78.
9. Gorokhivskiy V.N. Mirchuk B.N., Denga O.V. Patent №21033, Ukraine, MPK G09B 23/28. *Method of modeling orthodontic movement of teeth in rats;* publ.15.02.2007, Bul. №2.

Поступила 30.01.19

