

УДК 57.084.1:[632.95.024.391+616.31-08-039.71]  
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2024.4.10>

**С.А. Шнайдер,**

доктор медичних наук, професор,  
Державна установа «Інститут стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії  
медичних наук України»,  
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

**В.В. Скліфасовський,**

аспірант  
Державна установа «Інститут стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії  
медичних наук України»,  
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

**О.В. Гончаренко,**

кандидат медичних наук, доцент  
Одеський національний медичний університет,  
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,  
індекс 65082

**А.О. Седлецька,**

кандидат медичних наук, доцент  
Одеський національний медичний університет,  
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,  
індекс 65082

**Ж.О. Новікова,**

кандидат медичних наук, доцент  
Одеський національний медичний університет,  
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,  
індекс 65082

**КОРЕКЦІЯ ПЕСТИЦИД-ІНДУКОВАНИХ  
ЗМІН МАРКЕРІВ МІКРОБНОГО  
ОБСІМЕНІННЯ ТА АНТИМІКРОБНОГО  
ЗАХИСТУ РОТОВОЇ РІДИНИ ЩУРІВ  
ЗА ДОПОМОГОЮ ЛІКУВАЛЬНО-  
ПРОФІЛАКТИЧНОГО КОМПЛЕКСУ**

Пестицидне навантаження, зокрема використання синтетичного піретроїду  $\alpha$ -циперметрину, може негативно впливати на мікробіологічну рівновагу ротової порожнини, посилюючи розвиток каріозних уражень. Поєднання пестицидного чинника з високовуглеводним (карієсогенним) раціоном додатково ускладнює стан системи місцевого антимікробного захисту, що проявляється зниженням активності лізоциму, зростанням уреазної активності та розвитком дисбіозу. **Метою дослідження** було оцінити вплив розробленого лікувально-профілактичного комплексу на показники мікробного обсіменіння та антимікробного захисту ротової рідини у щурів за умов тривалого пестицидного навантаження і карієсогенної дієти. **Матері-**

**али та методи.** У дослідженні використано 40 щурів лінії Вістар віком 1 місяць, яких розподілили на п'ять груп: інтактна група; група з карієсогенним раціоном; група, що отримувала пестицид  $\alpha$ -циперметрин перорально у дозі 10 мг/кг; група з карієсогенним раціоном і пестицидом; група з карієсогенним раціоном, пестицидом та лікувально-профілактичним комплексом. Тривалість експерименту становила 2 місяці. У ротовій рідині визначали активність лізоциму і уреазу та розраховували ступінь дисбіозу. **Результати дослідження.** Встановлено, що спільна дія  $\alpha$ -циперметрину та карієсогенної дієти спричиняє найвиразніші зміни в антимікробних показниках ротової рідини: зниження активності лізоциму, підвищення уреазної активності та збільшення ступеня дисбіозу. Застосування лікувально-профілактичного комплексу суттєво зменшувало шкоду від сукупного впливу шкідливих факторів, відновлюючи антимікробний захист ротової порожнини та пом'якшуючи перебіг карієсогенного процесу. **Висновки.** Розроблений лікувально-профілактичний комплекс ефективно коригує негативний вплив  $\alpha$ -циперметрину та високоцукрового раціону на мікробний склад і неспецифічний антимікробний захист ротової порожнини, що може мати практичне значення для попередження каріозних уражень у разі тривалого пестицидного навантаження.

**Ключові слова:** пестицидне навантаження, ротова рідина, щури, експеримент, біохімічні маркери.

**S.A. Shnaider,**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
State Establishment "The Institute of Stomatology  
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine",  
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

**V.V. Sklifasovskyi,**

Post-graduate Student,  
State Establishment "The Institute of Stomatology  
and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine",  
11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

**A.O. Sedlecka,**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Odesa National Medical University,  
2 Valikhovskiy lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

**O.V. Honcharenko,**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Odesa National Medical University,  
2 Valikhovskiy lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

**Zh.O. Novikova,**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,  
Odesa National Medical University,  
2 Valikhovskiy lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

## CORRECTION OF PESTICIDE-INDUCED CHANGES IN MARKERS OF MICROBIAL CONTAMINATION AND ANTIMICROBIAL PROTECTION OF RAT ORAL FLUID VIA A THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC COMPLEX

*Pesticide exposure, particularly through the use of the synthetic pyrethroid  $\alpha$ -cypermethrin, can adversely affect the microbiological balance of the oral cavity, thereby exacerbating the development of carious lesions. The combination of pesticide factors with a high-carbohydrate (cariogenic) diet further complicates the state of the local antimicrobial defense system, manifesting as a decrease in lysozyme activity, an increase in urease activity, and the progression of dysbiosis. **The purpose of the study** was to evaluate the effect of a developed therapeutic and prophylactic complex on indicators of microbial colonization and the antimicrobial defense of oral fluid in rats under conditions of prolonged pesticide exposure and a cariogenic diet. **Materials and methods.** The experiment involved 40 one-month-old Wistar rats, which were divided into five groups: an intact group; a group receiving a cariogenic diet; a group administered  $\alpha$ -cypermethrin orally at a dose of 10 mg/kg; a group subjected to both a cariogenic diet and  $\alpha$ -cypermethrin; and a group receiving a cariogenic diet,  $\alpha$ -cypermethrin, and the therapeutic-prophylactic complex. The total duration of the experiment was 2 months. Lysozyme and urease activities in the oral fluid were measured, and the degree of dysbiosis was calculated. **Research results.** The combined action of  $\alpha$ -cypermethrin and a cariogenic diet caused the most pronounced changes in oral fluid antimicrobial parameters: reduced lysozyme activity, increased urease activity, and a higher dysbiosis index. The use of the therapeutic and prophylactic complex significantly mitigated the damage from these harmful factors, restoring antimicrobial defense in the oral cavity and alleviating the course of the cariogenic process. **Conclusions.** The developed therapeutic and prophylactic complex effectively corrects the negative impact of  $\alpha$ -cypermethrin and a high-sugar diet on the microbial composition and nonspecific antimicrobial defense of the oral cavity, which may have practical implications for preventing carious lesions under prolonged pesticide exposure.*

**Key words:** pesticide load, oral fluid, rats, experiment, biochemical markers.

Згідно з даними сучасних експериментальних та клінічних досліджень, вплив синтетичних піретроїдних пестицидів, зокрема циперметрину, може призводити до формування оксидантного стресу та запальних реакцій, що негативно позначається на функціонуванні різних органів та систем організму [1]. Наявні відомості вказують на високу токсикологічну значущість піретроїдів, котрі широко застосовуються у сільському господарстві та побуті [2]. Незважаючи на помітний прогрес у вивченні молекулярних механізмів дії

пестицидів, важливим залишається питання про комбінований вплив таких токсикантів у поєднанні з дієтичними факторами, наприклад, високовуглеводним раціоном (карієсогенна дієта).

Однією з вагомих проблем, що актуалізується за таких умов, є порушення мікробіологічних показників та систем антимікробного захисту ротової порожнини. За літературними даними, навіть при низькому рівні впливу циперметрину можуть розвиватися багатофакторні зміни, до яких належить дисбіоз та зниження активності натуральних захисних ферментів, зокрема лізоциму [3]. Водночас питання корекції подібних пестицид-індукованих зрушень із використанням лікувально-профілактичних комплексів залишається недостатньо висвітленим, а механізми відновлення місцевого мікробіологічного балансу та профілактики карієсогенних процесів потребують додаткових досліджень.

Таким чином, з огляду на підтверджений негативний вплив  $\alpha$ -циперметрину на організм і, зокрема, на стан ротової порожнини, а також на обмеженість даних щодо ефективних методів профілактики та корекції, постає об'єктивна необхідність у подальших наукових пошуках. З'ясування ролі лікувального комплексу препаратів у відновленні мікробного балансу та підвищенні антимікробного захисту ротової порожнини стане вагомим внеском у розв'язання проблеми та відкриє нові перспективи для профілактики карієсогенних ускладнень.

**Мета даного дослідження.** Оцінка впливу лікувального комплексу препаратів на показники мікробного обсіменіння і антимікробного захисту в ротовій рідині експериментальних тварин та розвитку у них каріозного процесу на тлі моделювання пестицидного навантаження.

**Матеріал та методи дослідження.** Експеримент проводили на 40 щурах лінії Вістар стадного розведення віком 1 місяць на початок дослідження середньою вагою 58 г. Тварин утримували у звичайних умовах віварію при природному освітленні та з вільним доступом до води та їжі. На протязі всього періоду проведення експерименту були дотримані чітко мікрокліматичні умови навколишнього середовища віварію : температура – (19-23°C) та вологість – (50-75 %). Експериментальні дослідження проводили в лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»). Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандарт-

ними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [4, 5].

Тварин розподілили на 5 груп наступним чином:

- 1 – інтактна (стандартний раціон віварію),  $n=8$ ;
- 2 – карієсогенний раціон (КР),  $n=8$ ;
- 3 – пестицид  $\alpha$ -циперметрин,  $n=8$ ;
- 4 – КР + пестицид,  $n=8$ ;
- 5 – КР + пестицид + профілактика,  $n=8$ .

Карієсогенна дієта: цукор – 57 %, сир коров'ячий молочний знежирений – 18,5 %, сухарики з білого пшеничного хлібу вищого сорту – 18,5 %, олія соняшникова нерафінована – 5 %, сіль кухонна – 1 %, 1 драже «Ундевіту» на 200 г маси корму [6].

В експерименті використовувався пестицид  $\alpha$ -циперметрин торгівельної марки «Фас» (ТОВ «Фабрика агрохімікатів», м. Черкаси, концентрація діючої речовини 100 г/л). Пестицид вводили у дозі 10 мг/кг щоденно зранку перорально через інтерогастальний зонд разом із кукурудзяною олією.

Тривалість експерименту склала 2 місяці. У щурів під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) збирали ротову рідину. Дослідних тварин виводили із експерименту евтаназією під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом кровопускання з серця. У ротовій рідині визначали активність лізоциму і уреазу, розраховували ступень дисбіозу [6].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,01$  [7].

**Результати та їх обговорення.** В ротовій рідині досліджуваних щурів визначали показники неспецифічного антимікробного захисту за активністю лізоциму, стан мікробного обсіменіння за активністю уреазу та ступень дисбіозу за співвідношенням умовних активностей зазначених ферментів. Результати цього дослідження узагальнено у таблиці.

Карієсогенний раціон викликав достовірне зниження активності лізоциму у ротовій рідині щурів 2-ої групи – на 14,9 % ( $p < 0,01$ ). Більш значне зменшення активності лізоциму (на 44,8

%,  $p < 0,001$ ) зареєстровано у ротовій рідині 3-ої групи тварин, яких піддавали тривалому впливу  $\alpha$ -циперметрину. Самі низькі значення активності лізоциму встановлені у ротовій рідині щурів 4-ої групи впливу сукупності патогенних факторів – зниження на 54,6 % ( $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ,  $p_2 < 0,05$ ).

Профілактичне введення щурам 5-ої групи комплексу препаратів сприяло ефективному відновленню активності лізоциму у ротовій рідині. Антимікробний фактор у цих тварин достовірно збільшився по відношенню до значень у ротовій рідині 4-ої групи ( $p_3 < 0,001$ ) та 3-ої групи ( $p_2 < 0,001$ ). Активність лізоциму у ротовій рідині щурів після профілактики не відрізнялася від рівня показнику у інтактних тварин ( $p > 0,2$ ), але одночасно і не відрізнялася від значень у щурів 2-ої групи, які вживали карієсогенний раціон ( $p_1 > 0,2$ ).

На тлі зниження активності антимікробного ферменту у ротовій рідині тварин, яких піддавали дії шкідливих чинників, спостерігали збільшення активності уреазу, що свідчить про ріст контамінації умовно-патогенної мікробіоти у порожнині рота. Так, карієсогенний раціон викликав підвищення цього маркера на 54,2 % ( $p < 0,001$ ), введення  $\alpha$ -циперметрину значніше – на 84,1 % ( $p < 0,001$ ), а сукупність патогенних факторів у найбільшому ступеню – на 120,6 % ( $p < 0,001$ ).

Регулярне введення щурам 5-ої групи препаратів комплексу ефективно попереджувало активацію уреазу у ротовій рідині, що свідчить про потужні антимікробні властивості комплексу в умовах моделювання сукупної патології. Рівень активності уреазу у ротовій рідині цієї групи щурів відповідав значенням в інтактній групі ( $p > 0,2$ ) та був достовірно нижчі ніж у тварин, яким вводили  $\alpha$ -циперметрин ( $p_2 < 0,001$ ), а також у щурів, яким відтворювали вплив сукупності шкідливих факторів ( $p_3 < 0,001$ ).

За результатами визначення умовної активності лізоциму та уреазу розраховували ступень дисбіозу в ротовій рідині досліджуваних щурів. Як бачимо у таблиці, цей показник збільшився у щурів в карієсогенних умовах (2-га група) у 1,8 разів ( $p < 0,001$ ), після введення  $\alpha$ -циперметрину в 3-ій групі – у 3,3 рази ( $p < 0,001$ ) і дуже значно після впливу комбінації цих факторів в 4-ій групі – у 4,8 рази ( $p < 0,001$ ). Застосування профілактичного комплексу призвело до суттєвого гальмування розвитку дисбіозу у ротовій порожнині щурів 5-ої групи – зменшення ступеню дисбіозу у 3,8 рази ( $p_3 < 0,001$ ) при порівнянні зі значеннями у 4-ій групі. При цьому ступень дисбіозу у тварин після

Таблиця

**Вплив профілактичного комплексу на показники мікробного обмінення і антимікробного захисту в ротовій рідині щурів на тлі карієсу та пестицидного навантаження,  $M \pm m$**

№	Групи щурів	Активність лізоциму, ед/л	Активність уреаз, мккат/л	Ступінь дисбіозу
1	Інтактна	315±14	1,07±0,09	1,00±0,01
2	Карієсогенний раціон (КР)	268±10 p<0,01	1,65±0,10 p<0,001	1,81±0,12 p<0,001
3	Пестициди	174±11 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,97±0,12 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05	3,34±0,25 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
4	КР + Пестициди	143±8 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	2,36±0,14 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	4,86±0,37 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,002
5	КР + Пестициди + профілактичний комплекс	289±12 p>0,2 p <sub>1</sub> >0,2 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	1,25±0,11 p>0,2 p <sub>1</sub> <0,02 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	1,27±0,10 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,002 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

Примітка: p – показник достовірності до значень інтактної групи;

p<sub>1</sub> – показник достовірності до значень у групі 2;

p<sub>2</sub> – показник достовірності до значень у групі 3;

p<sub>3</sub> – показник достовірності до значень у групі 4.

профілактики залишалася на достовірно високому рівні по відношенню до показнику в інтактній групі (p<0,01) та в 2-ій і 3-ій групах (p<sub>1</sub><0,002 і p<sub>2</sub><0,001).

Таким чином, аналіз результатів таблиці свідчить про негативний вплив на антимікробний фактор ротової порожнини високоцукрового раціону та більш значну патогенну дію тривалого введення α-циперметрину. Найбільше гальмування лізоциму у ротовій рідині щурів створила комбінація цих шкідливих чинників. Відповідно, чим значніше зниження активності лізоциму, тим більш підвищувалася у ротовій рідині тварин активність уреаз та збільшувався ступінь дисбіозу. Застосування препаратів профілактичного комплексу ефективно попереджувало шкідливий вплив патогенних чинників на активність лізоциму та уреаз у ротовій рідині щурів, але ступінь дисбіозу не вдалося відновити. Незважаючи на це, регулярний прийом препаратів сприяв суттєвому зниженню ступеню дисбіозу (3,8 рази) у ротовій порожнині тварин, яким відтворювали вплив шкідливих факторів.

**Висновки:** 1. Встановлено, що тривала дія α-циперметрину в поєднанні з високоцукровим раціоном негативно впливає на місцеву систему антимікробного захисту ротової порожнини, про що свідчать виражене зниження активності лізоциму та зростання уреазної активності.

2. Максимальне порушення мікробіологічних показників спостерігалось за одночасного впливу пестициду та карієсогенної дієти, що підтверджує синергізм дії цих чинників і пришвидшений розвиток каріозних уражень.

3. Застосування лікувально-профілактичного комплексу суттєво зменшує шкоду від сукупного впливу шкідливих факторів, забезпечуючи відновлення активності ключових ферментів (лізоциму та уреаз) й сприяючи покращенню мікробіологічної рівноваги у ротовій порожнині.

### Література:

1. Afolabi O.K., Aderibigbe F.A., Folarin D.T., Arinola A., Wusu A.D. Oxidative stress and inflammation following sub-lethal oral exposure of cypermethrin in rats: mitigating potential of epicatechin. *Heliyon*. 2019. № 5(8). P. e02274. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02274.
2. Ahamad A., Kumar J. Pyrethroid Pesticides: An Overview on Classification, Toxicological Assessment and Monitoring. *J. Hazard. Mater. Adv.* 2023. № 10. P. 100284. doi: 10.1016/j.hazadv.2023.100284.
3. Yue S., Yuan Q., Shen Q., Xu Y., Wang P., Si M., Zhao M. Multiomics implicate gut microbiota in low cypermethrin (CP) exposure induced multiorgan toxicological effects in pubertal male rats. *J Hazard Mater.* 2023. № 458. P. 131721. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.131721.
4. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg. Council of Europe, 1986. 123. P. 51.

5. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Міністерство освіти і науки України. 2012. № 249.

6. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу / А.П. Левицький та ін. : методичні рекомендації. Київ : ГФЦ, 2005. 50 с.

7. Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2017. Вип. 2. С. 124-28.

### References:

1. Afolabi, O. K., Aderibigbe, F. A., Folarin, D. T., Arinola, A., & Wusu, A. D. (2019). Oxidative stress and inflammation following sub-lethal oral exposure of cypermethrin in rats: Mitigating potential of epicatechin. *Heliyon*, 5(8), e02274. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02274

2. Ahamad, A., & Kumar, J. (2023). Pyrethroid pesticides: An overview on classification, toxicological assessment and monitoring. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 10, 100284. doi: 10.1016/j.hazadv.2023.100284

3. Yue, S., Yuan, Q., Shen, Q., Xu, Y., Wang, P., Si, M., & Zhao, M. (2023). Multiomics implicate gut microbiota in low cypermethrin (CP) exposure induced multiorgan toxicological effects in pubertal male rats. *Journal of*

*Hazardous Materials*, 458, 131721. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.131721

4. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986). Strasbourg. Council of Europe. Retrieved from <https://rm.coe.int/168007a67b>.

5. Nakaz Ukrainy «Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovymy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh» [Order of Ukraine «On Approval of the Procedure for Conducting Experiments and Experiments on Animals by Scientific Institutions»]. *Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy – Ministry of Education and Science of Ukraine. zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> [in Ukrainian].

6. Levyc'kyj, A.P., Makarenko, O.A., Den'ga, O.V. & ta in. (2005). *Ekspyrymental'ni metody doslidzhennja stymuljatoriv osteogenezu : Metodychni rekomendacii' [Experimental methods for studying osteogenesis stimulators : methodological recommendations]*. Kyi'v : GFC.

7. Rohach, I.M., Keretsman, A.O., & Sitkar, A.D. (2017). Pravylno vybranyy metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University*, 2(56), 124-28 [in Ukrainian].