

УДК [57.084.1+616.314-002]:616.314-002-08
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.11>

І. Й. Тарасенко,

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

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ЩУРІВ В АНТЕ- ТА ПОСТНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСУ ОДОНТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

Нормальна мінералізація емалі та підтримання гомеостазу ротової рідини у перинатальний період значною мірою залежать від достатнього надходження мікро- та макроелементів, а також вітамінів. Дефіцит цих нутрієнтів підвищує чутливість твердих тканин до демінералізації, що зумовлює ранній початок карієсу. **Метою дослідження** було визначення впливу анте- та постнатального введення фтористого натрію, гліцерофосфату кальцію, комплексів вітамінів та їх композицій на біохімічні маркери ротової рідини щурів за умови утримання на карієсогенній дієті. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 14 вагітних самках щурів і 69 їхніх нащадках. Вагітним і лактуючим самкам вводили фтористий натрій, гліцерофосфат кальцію, комплексів вітамінів або композицію цих препаратів. Потомство протягом 30 днів утримували на карієсогенній дієті Стефана. Був проведений біохімічний аналіз ротової рідини щурів, які отримували різні одонотропні препарати в анте- та ранній постнатальний період розвитку. Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми STATISTICA 6.1 з використанням t-критерію Стьюдента. **Результати дослідження.** Анте- та постнатальне введення одонотропних препаратів знизило білок на 46–72 %, активність протеаз – на 23–53 % та КФ – на 41–54 % порівняно з контролем; ЛФ суттєво не змінювалася. Рівень Ca^{2+} підвищився на 58 % (ГФСа), 66 % (АВ) і 106 % (композиція), а фосфатів – на 65–70 % у групах ГФСа, АВ та композиції. Найбільш виражений протекторний ефект спостерігався за комбінованого застосування $\text{NaF} + \text{ГФСа} + \text{АВ}$. **Висновки.** Анте- та постнатальне введення одонотропних засобів знижує запально-деструктивні показники (білок, протеази, КФ) у ротовій рідині щурів, що свідчить про пригнічення карієсогенної активності. ГФСа та АВ, а особливо їхня композиція з NaF , значно підвищують вміст Ca^{2+} і фосфатів, посилюючи мінералізуючий потенціал ротової рідини. Комбіноване застосування NaF , ГФСа та АВ у критичні періоди розвитку є доцільною стратегією профілактики карієсу, що потребує подальших досліджень механізмів дії.

Ключові слова: карієс, щури, вітаміни, експеримент, біохімічні маркери.

I. Y. Tarasenko,

Candidate of Medical Sciences,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082

STUDY OF BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RAT ORAL FLUID IN THE ANTE- AND POSTNATAL PERIOD AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF A COMPLEX OF ODONTOTROPIC DRUGS

Normal enamel mineralization and maintenance of oral-fluid homeostasis in the perinatal period largely depend on an adequate supply of macro- and micronutrients as well as vitamins. Deficiency of these nutrients increases the susceptibility of hard dental tissues to demineralization, leading to the early onset of dental caries. **Aim of the study.** To determine the effect of antenatal and postnatal administration of sodium fluoride, calcium glycerophosphate, vitamin complexes, and their combination on the biochemical markers of rat oral fluid, under conditions of a cariogenic diet. **Materials and Methods.** The study was conducted on 14 pregnant female rats and their 69 offspring. Sodium fluoride, calcium glycerophosphate, vitamin complexes, or their combination were administered to pregnant and lactating females. The offspring were maintained on the cariogenic Stephan diet for 30 days. A biochemical analysis of the oral fluid was performed in rats that received various odontotropic agents during the antenatal and early postnatal development period. Statistical analysis was performed using the STATISTICA 6.1 software with Student's t-test. **Results.** Ante- and postnatal administration of odontotropic agents reduced protein content by 46–72 %, protease activity by 23–53 %, and ACP activity by 41–54 % compared with controls, whereas ALP remained unchanged. Ca^{2+} levels increased by 58 % (CaGP), 66 % (AV), and 106 % (combination); phosphate levels rose by 65–70 % in the CaGP, AV, and combination groups. The most pronounced protective effect was observed with combined $\text{NaF} + \text{CaGP} + \text{AV}$ therapy. **Conclusions.** Ante- and postnatal administration of odontotropic agents suppresses inflammatory-destructive parameters (protein, proteases, ACP) in rat oral fluid, indicating attenuation of cariogenic activity. CaGP and AV individually, and especially their combination with NaF , significantly elevate Ca^{2+} and phosphate concentrations, thereby enhancing the remineralizing potential of oral fluid. Combined use of NaF , CaGP, and AV during critical developmental periods is an effective caries-preventive strategy and warrants further investigation to elucidate mechanisms of action and optimize prophylactic regimens. **Key words:** caries, rats, vitamins, experiment, biochemical markers.

Мінералізація твердих тканин зубів є багатофакторним процесом, перебіг якого визначається як ендогенними, так і екзогенними впливами.

Встановлено, що дефіцит мінералів та вітамінів у період ембріогенезу й раннього постнатального онтогенезу знижує карієрезидентність емалі, сприяючи формуванню структурно слабких зон [1]. Клінічні спостереження свідчать, що у дітей із порушеним прорізуванням молочних зубів нерідко спостерігають підвищену чутливість емалі й ранній початок демінералізації [2].

Вітамінно-мінеральні комплекси, зокрема сполуки кальцію, фосфору й фтору, відіграють ключову роль у становленні мінералізованих тканин і регуляції імунних реакцій ротової порожнини [3]. Недостатність вітаміну D та дисбаланс ліпопероксидації корелюють із підвищеною активністю протеолітичних ферментів і розвитком запальних змін у слизовій оболонці та ротовій рідині [4]. Однак вплив анте- та постнатального введення різних одонтотропних препаратів саме на біохімічний склад ротової рідини, яка виступає головним фактором постеруптивної ремінералізації, вивчено недостатньо.

Водночас експериментальні моделі, що поєднують анте- та постнатальне вживання одонтотропних засобів із подальшим утриманням на карієсогенній дієті, дозволяють об'єктивно оцінити їхній профілактичний потенціал [5–8]. Застосування коректних статистичних підходів забезпечує достовірну інтерпретацію отриманих даних [9]. Отже, дослідження, спрямоване на з'ясування впливу NaF, ГФСа, вітамінних комплексів та їх композицій на біохімічні характеристики ротової рідини у критичні періоди розвитку, є актуальним і має значний практичний резонанс.

Мета даного дослідження. Визначення впливу анте- та постнатального введення фтористого натрію, гліцерофосфату кальцію, комплексів вітамінів та їх композицій на біохімічні маркери ротової рідини щурів.

Матеріал та методи дослідження. Експеримент був проведений на 14 вагітних самках щурів, яких утримували на стандартному раціоні віварію, та 69 народжених ними щурах. Самкам щурів, починаючи з 14-го дня вагітності та весь період лактації, вводили різні препарати. Залежно від препарату, що вводився, тварини були розділені на 5 груп:

- 1 – інтактний контроль;
- 2 – введення NaF в дозі 0,3 мг/кг;
- 3 – введення ГФСа в дозі 200 мг/кг;
- 4 – введення АВ в дозі 20 мг/кг;
- 5 – введення композиції ГФСа, АВ і NaF

в дозах, зазначених вище.

Після закінчення лактації щурів всіх груп у віці 1-го місяця (± 3 дні) перевели на карієсогенну

дієту Стефана [5], на якій утримували їх впродовж наступних 30 днів без введення препаратів. Нумерація груп потомства відповідала нумерації груп у самок. Через 30 днів були проведені біохімічний аналіз ротової рідини у щурів, які отримували різні одонтотропні препарати в анте- та ранній постнатальний період розвитку [6].

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» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [7, 8].

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 $p < 0,01$ [9, с. 124].

Результати та їх обговорення. Результати дослідження деяких біохімічних показників у ротовій рідині щурів представлені у таблиці 1. Анте- та постнатальна профілактика карієсу призвела до зниження рівня білка у ротовій рідині тварин з $12,6 \pm 1,4$ (у контролі) до 3,5–6,8 г/л у дослідних групах. Найбільш низькі значення концентрації білка відзначені в ротовій рідині щурів 5-ї групи, якій проводили анте- та постнатальну профілактику композицією препаратів NaF, ГФСа та АВ.

Введення одонтотропних препаратів у другій половині внутрішньоутробного розвитку та під час лактації щурів сприяло також зниженню активності протеолітичних ферментів рН 7,6 у їхній ротовій рідині на фоні карієсогенної ситуації. Так, у ротовій рідині другої групи, яка отримувала NaF, активність протеаз зменшилася в 1,5 рази. У щурів, яким проводили профілактику ГФСа, цей показник знизився неістотно – у 1,3 рази. Більш значне зниження активності протеолітичних ферментів відзначено в ротовій рідині щурів 4-ої та 5-ої груп: у 2,1 та 1,9 рази відповідно.

Активність лужної фосфатази (ЛФ) у ротовій рідині щурів усіх дослідних груп, які отримували анте- та постнатальну профілактику, сут-

Таблиця 1

Вплив анте- і постнатального введення одонтотропних препаратів на біохімічні показники ротової рідини щурів

Група \ Показник	Білок, г/л	Активність протеаз, нкат/л	Активність ЛФ, нкат/л	Активність КФ, нкат/л	Кальцій, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л
Контроль без введення препаратів	12,6 ± 1,4	6,8 ± 0,5	2,03 ± 0,16	0,085 ± 0,009	0,62 ± 0,08	2,6 ± 0,4
Введення NaF	4,2 ± 0,7 <i>p</i> < 0,001	4,5 ± 0,6 <i>p</i> < 0,005	1,74 ± 0,12 <i>p</i> > 0,05	0,051 ± 0,006 <i>p</i> < 0,05	0,54 ± 0,07 <i>p</i> > 0,05	2,9 ± 0,5 <i>p</i> > 0,05
Введення ГФСа	6,8 ± 0,9 <i>p</i> < 0,005	5,1 ± 0,4 <i>p</i> < 0,05	2,18 ± 0,15 <i>p</i> > 0,05	0,056 ± 0,005 <i>p</i> < 0,05	0,98 ± 0,11 <i>p</i> < 0,05	4,3 ± 0,6 <i>p</i> < 0,05
Введення «Аеровіту»	5,1 ± 0,8 <i>p</i> < 0,001	3,2 ± 0,5 <i>p</i> < 0,001	1,83 ± 0,14 <i>p</i> > 0,05	0,060 ± 0,008 <i>p</i> < 0,05	1,07 ± 0,09 <i>p</i> < 0,01	3,5 ± 0,4 <i>p</i> > 0,05
Введення композиції NaF, ГФСа, «Аеровіт»	3,6 ± 0,5 <i>p</i> < 0,001	3,5 ± 0,4 <i>p</i> < 0,001	1,95 ± 0,18 <i>p</i> > 0,05	0,049 ± 0,007 <i>p</i> < 0,05	1,38 ± 0,16 <i>p</i> < 0,001	4,1 ± 0,5 <i>p</i> < 0,005

Примітка: *p* – показник достовірності відмінностей між контрольною і дослідними групами.

тево не відрізнялася від рівня цього показника у контрольній групі, якій профілактику не проводили. На відміну від цього активність КФ у всіх дослідних групах достовірно знижувалася приблизно однаковою мірою: у 1,4–1,8 рази.

Таким чином, у ротовій рідині щурят, яким проводили профілактику в період внутрішньоутробного розвитку та під час лактації, встановлено зниження всіх показників, що побічно характеризують рівень запалення та наявність патогенної мікрофлори в ротовій порожнині (вміст білка, активність протеаз та КФ). Низький рівень білка, а також активність протеаз та КФ у ротовій рідині щурів дослідних груп у порівнянні з контролем, є наслідком запобігання каріозному процесу анте- та постнатальною профілактикою препаратами, що досліджуються, з деякою перевагою композиції.

Якщо показники запалення в ротовій рідині щурят дослідних груп знижувалися однаковою мірою, то показники, що відповідають за мінералізацію емалі зубів, змінювалися по-різному, залежно від препарату, який вводили матерям цих щурів під час вагітності та лактації. Так, вміст іонізованого кальцію в ротовій рідині щурят другої групи, які отримували внутрішньоутробно NaF, не змінилося. Введення вагітним щурам ГФСа або АВ приблизно однаково збільшувало рівень кальцію в ротовій рідині їх потомства на 58 % і 66 %, відповідно. Найбільш виражене підвищення концентрації кальцію в ротовій рідині (на 106 %) відзначено в 5-й групі щурів, які отримували композицію препаратів NaF, ГФСа та АВ.

Вміст неорганічних фосфатів у ротовій рідині щурів другої групи значно не відрізнялося від контрольних значень. У щурів 3-ї, 4-ї та 5-ї груп, які отримували під час внутрішньоутробного розвитку та лактації ГФСа, або АВ, або композицію

NaF, ГФСа та АВ, концентрація фосфатів у ротовій рідині достовірно підвищилася рівною мірою.

Відомо, що резистентність або сприйнятливості зубів до карієсу після їх прорізування визначається, перш за все, ротовою рідиною, склад якої, а саме перенасиченість її іонами Ca^{2+} та HPO_4^{2-} , забезпечує повноцінне накопичення цих елементів в емалі зубів після прорізування. Зниження концентрації іонів Ca^{2+} та HPO_4^{2-} у ротовій рідині, коли не закінчено процес дозрівання емалі, є основною причиною її демінералізації та розвитку каріозного процесу. Тому результати нашого дослідження показали, що анте- та постнатальне введення ГФСа або АВ, і найбільшою мірою комплексу препаратів NaF, ГФСа і АВ, сприяючи збільшенню концентрації іонів кальцію і фосфору, підвищують мінералізуючу функцію ротової рідини щурів. Застосування NaF у другій половині внутрішньоутробного розвитку та лактації не істотно впливає на насичення ротової рідини мінеральними компонентами, що забезпечують мінералізацію емалі зубів після їх прорізування.

Висновки. 1. Анте- та постнатальне введення NaF, ГФСа, «Аеровіту» та їх композиції достовірно знижує вміст загального білка, активність протеаз та кислій фосфатази у ротовій рідині щурів, що свідчить про пригнічення запально-деструктивних процесів та зменшення карієсогенного потенціалу порожнини рота.

2. Застосування ГФСа чи «Аеровіту» окремо підвищує концентрацію Ca^{2+} у ротовій рідині на 58 % та 66 % відповідно, тоді як комбіноване введення NaF + ГФСа + АВ забезпечує максимальне збільшення рівня кальцію (на 106 %) і неорганічних фосфатів (на ≈ 70 %), істотно посилюючи ремінералізуючу здатність ротової рідини.

3. Найбільш виражений профілактичний ефект проти карієсу спостерігається за комплексного застосування NaF, гліцерофосфату кальцію та вітамінного комплексу, що підтверджує доцільність використання поєднаних одонтотропних засобів у критичні періоди розвитку; подальші дослідження мають бути спрямовані на уточнення механізмів їхньої дії та оптимізацію схем профілактики.

Література:

1. Доменюк Д. А. Особливості морфології емалі постійних зубів на етапах третичної мінералізації (Частина I). *Інститут стоматології*. 2019. № 1. С. 104–6.
2. Ковальов Д. В., Ковальова І. В. Як полегшити синдром прорізування молочних зубів у новонароджених. *Лікуючий лікар*. 2021. № 6. С. 9–12.
3. Долматова І. А. Біологічна роль вітамінів. *Актуальні проблеми сучасної науки, техніки та освіти*. 2020. № 11(1). С. 116–9.
4. Караваєва Т. М. Визначення деяких показників імунітету і ліпопероксидації в ротовій рідині у осіб з низьким рівнем вітаміну D. *Клінічна лабораторна діагностика*. 2019. № 64(12). С. 753–7.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasburg. Council of Europe, 1986. № 123. 51 p.
6. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» // Міністерство освіти і науки України. 2012. № 249.
7. Експериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота : методичні рекомендації / А. П. Левицький та ін. Київ : ГФЦ, 2003. С. 21–23.
8. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу : методичні рекомендації. / А. П. Левицький та ін. Київ : ГФЦ, 2005. 50 с.
9. 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. Domeniuk, D. A. (2019). Osoblyvosti morfolohii emali postyinykh zubiv na etapakh tretychnoi mineralizatsii (Chastyna I) [Features of the morphology of permanent tooth enamel at the stages of tertiary mineralization

(Part I)]. *Instytut stomatologii –Institute of Dentistry* (1), 104–106. [in Ukrainian].

2. Kovaliov, D. V., & Kovaliova, I. V. (2021). Yak poleghshyty syndrom prorizuvannya molochnykh zubiv u novonarodzhenykh [How to alleviate the teething syndrome of deciduous teeth in newborns]. *Likuiuchy likar – Attending physician* (6), 9–12. [in Ukrainian]

3. Dolmatova, I. A. (2020). Biolohichna rol vitaminiv [Biological role of vitamins]. *Aktualni problemy suchasnoyi nauky, tekhniky ta osvity – Actual problems of modern science, technology and education*, 11(1), 116–119. [in Ukrainian].

4. Karavaieva, T. M. (2019). Vyznachennia deiakykh pokaznykiv imunitetu i lipoperoksydatsii v rotovii ridyni u osib z nyzkym rivnem vitaminu D [Determination of some immunity and lipoperoxidation indicators in oral fluid in individuals with low vitamin D levels]. *Klinichna laboratorna diahnozyka – Clinical laboratory diagnostics*, 64(12), 753–757. [in Ukrainian].

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

6. Nakaz Ukrainy “Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovyimi 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].

7. Levyc’kyj, A. P. & ta in. (2003). Eksperymentalne vyvchennia toksychnoi dii ta spetsyfichnoi efektyvnosti zasobiv dlia dohliadu za porozhnyoiu rota : Metodychni rekomendacii’ [Experimental study of the toxic effect and specific efficacy of oral care products : methodological recommendations]. Kyi’v : GFC.

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

9. Rohach, I. M., Keretsman, A. O., & Sitkar, A. D. (2017). Pravylny 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]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University*, 2(56), 124–28 [in Ukrainian].