

DOI: 10.26693/jmbs02.05.050

УДК 616.314.13+616.314.18]-092.9:615.33

Любченко О. В., Северин Л. В.

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ДІЇ НА ПОКАЗНИКИ МІНЕРАЛІЗАЦІЇ ПУЛЬПИ НА ТЛІ КАРІЕСОГЕННОГО РАЦІОНУ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Харківська медична академія післядипломної освіти

larisa_severin@hotmail.com

Стаття присвячена дослідженню впливу антибактеріальних препаратів на стан мінералізації твердих тканин та пульпу зуба у експериментальних тварин на тлі карієсогенного раціону. З'ясовано, що прийом антибактеріальних препаратів різних груп по-різному впливає на мінералізацію пульпи зуба. Доведено, що карієсогенний раціон приводить до розвитку карієсогенної хвороби у експериментальних тварин. Виявлено зниження мінералізуючого індексу пульпи зубів при експериментальному карієсі зубів. Досліджено, що антибактеріальний препарат сумамед найменш негативно впливає на ураженість зубів карієсом.

Ключові слова: експеримент, щури, карієсогенна дієта, антибактеріальні препарати, карієс.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Удосконалення профілактики, лікування та реабілітації хворих на стоматологічну патологію на тлі зниженої неспецифічної резистентності, обумовленої антропогенними та біохімічними макро- та мікроелементами з використанням фармакотерапії, клітинної терапії та фізичних факторів», № держ. реєстрації 0117U000599.

Вступ. Сьогодні карієс зубів є однією з найбільш поширених хвороб, і люди продовжують бути чутливими до нього протягом усього життя [14]. Проте карієс може бути зупинений, оскільки його можливо вилікувати на ранніх стадіях. Але самостійно вилікуватися він не може, тож каріозна хвороба без належного лікування прогресує, аж поки зуб не буде зруйнований [11]. Множинний карієс у ранньому віці часто ускладнюється неналежним способом вигодовування: штучним та нічним годуванням і тяжкою інфекцією, викликаною стрептококом *Mutans* [12, 13, 15]. У патогенезі карієсу зубів вирішальну роль відіграє мікробний фактор, від якого залежить утворення зубного нальоту, молочної кислоти і деструктивних ферментів, що в сукупності призводять до розвитку каріозного ураження [1, 4, 8]. Високовуглеводиста дієта сприяє погір-

шенню стану ротової порожнини. Запобігання множинного карієсу також вимагає вирішення соціально-економічних чинників, з якими стикається багато сімей, у яких він є ендемічним. На сьогодні є вкрай важливим систематичний аналіз інформації про множинний карієс і дослідження причин появи карієсу в ранньому віці.

У сучасних схемах лікування загальносоматичних хвороб найчастіше використовуються антибактеріальні препарати (АП) для уникнення розповсюдження вогнища запалення та його ускладнень. На сьогоднішній день дослідження впливу АП на стан ротової порожнини знаходиться на периферії уваги дослідників. Їх призначення при тяжких соматичних та хронічних рецидивуючих захворюваннях різних органів та систем є найбільш поширеною практикою навіть у немовлят, тож використовуються майже всі групи АП, що випускаються в формі суспензії. Як відомо, через безконтрольне вживання АП, які чинять досить вагомий вплив на загальний стан організму, викликають дисбактеріоз кишківника та дисбіози порожнини рота, загалом призводять до зниження загального імунітету. Тож при зниженні загальних комплексів захисту організму змінюється і можливість протистояти каріозній хворобі, що й провокує множинні ураження твердих тканин зубів. Окрім того, змінюється мікробний склад слини та її фізико-хімічні властивості, що сприяє погіршенню стану ротової порожнини в цілому.

Метою даного дослідження стало визначення впливу антибактеріальних препаратів на стан твердих тканин зуба та пульпу зуба у експериментальних тварин на тлі КГР.

Матеріали та методи дослідження. Експеримент був проведений на 36 самцях білих щурів лінії Вістар місячного віку середньою масою $40 \pm 4,5$ г, розподілених на 6 рівних груп.

Перша група тварин знаходилась на стандартній дієті віварію (СДВ); друга – на карієсогенному раціоні (КГР) Стефана (яка включає 50% цукру) [9]; третій групі тварин, які знаходились на карієсогенному раціоні, давали АП цефалоспоринового ряду

(цефікс) в дозі 20 мг/кг; четверта група – карієсогенна дієта та препарат групи макролідів (сумамед) в дозі, встановленій виробником, – 25 мг/кг; п'ята група знаходилась на карієсогенній дієті та препараті пеніцилінового ряду з інгібітором В-лактамаз (амоксиклав) у дозі 40 мг/кг; та шоста група – щури з карієсогенною дієтою та препаратом групи лінкозамідів (лінкоміцин) у дозі 60 мг/кг.

Препарати вводили з питною водою з урахуванням необхідної дози і кількості споживаної води. Через 1 місяць тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця [3, 6], оцінювали вплив на емаль, ступінь і глибину уражень карієсом зубів [7], активність кислої та лужної фосфатази у пульпі зуба та мінералізуючий індекс (MI) за їх співвідношенням [3, 9, 10].

В експериментальних дослідженнях на тваринах оцінювався вплив карієсогенної дієти та її поєднань з різними групами антибактеріальних препаратів, що використовуються при лікуванні хронічних рецидивуючих захворювань. Дозування підібрані у відповідності з їх терапевтичними дозами, пропонуваними розробниками.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013) [2].

Всі результати досліджень оброблені статистично з використанням комп'ютерної програми Statistica 6.1 для оцінки похибки і достовірності їх відмінностей [5].

Результати дослідження та їх обговорення.

Утримання щурів на раціоні м'якої консистенції і з високим рівнем цукру протягом місяця суттєво відобразилась на показниках активності ЛФ, яка майже в 50 разів перевищує активність КФ.

У пульпі різців тварин, що знаходились на СДВ, активність ЛФ досить висока і складає 2320±160 мк-кат/кг, а активність ЛФ під впливом карієсогенного раціону у щурів 2-ї групи проявляє явну тенденцію до зниження і складає 2010±210 мк-кат/кг (p>0,05). Це зниження реєструється навіть при введенні АП щурам 3-6 груп (ЛФ у третій групі склала 1750±200, p<0,05, p₁>0,3; у четвертій –1970±200, p>0,05 p₁>0,5; у п'ятій –1820±170, p>0,05, p₁>0,3; у шостій –1990±120, p>0,05, p₁>0,5). Найбільш виражено знижує активність ЛФ пульпи цефікс. Низька активність ЛФ пульпи свідчить про зменшення інтенсивності процесів мінералізації твердих тканин зубів, тож цефікс найбільше впливає на процеси мінералізації пульпи.

У таблиці 1 представлені результати визначення активності лужної та кислої фосфатази пульпи різців щурів, які отримували КГР і різні АП.

Таблиця 1 – Вплив антибактеріальних препаратів на активність кислої та лужної фосфатази пульпи зубів щурів, які отримували карієсогенний раціон (M±m, n=6 в кожній групі)

№ п/п	Група	Лужна фосфатаза, мк-кат/кг	Кисла фосфатаза, мк-кат/кг
1	перша	2320±160	39,5±1,0
2	друга	2010±210 p>0,05	55,2±2,0 p<0,001
3	третя	1750±200 p<0,05 p ₁ > 0,3	51,7±1,7 p<0,001 p ₁ >0,05
4	четверта	1970±200 p>0,05 p ₁ >0,5	49,5±2,1 p<0,01 p ₁ >0,05
5	п'ята	1820±170 p>0,05 p ₁ >0,3	53,2±1,9 p<0,001 p ₁ >0,3
6	шоста	1990±120 p>0,05 p ₁ >0,5	57,7±1,6 p<0,001 p ₁ >0,05

Примітки: p – в порівнянні з групою 1; p₁ – в порівнянні з групою 2.

Активність КФ пульпи, навпаки, достовірно зростає у щурів, які отримували КГР – 55,2±2,0, p<0,001, підвищується лише на тлі введення лінкоміцину – 57,7±1,6, p<0,001, p₁>0,05, і проявляє тенденцію до зниження на тлі введення амоксицилаву (53,2±1,9, p<0,001, p₁>0,3), цефіксу (51,7±1,7, p<0,001, p₁>0,05) та істотно знижується на тлі введення сумамеду, що складає 49,5±2,1, p<0,01, p₁>0,05. Як відомо, активність КФ відображає ступінь деструктивних процесів у твердих тканинах зубів і кістковій тканині, оскільки здійснює її демінералізацію. Тож лінкоміцин посилює активність КФ і демінералізацію твердих тканин зуба.

Розрахований за співвідношенням активностей ЛФ/КФ мінералізуючий індекс пульпи зубів істотно знижується у щурів, які отримували КГР (рис.). Введення антибіотиків дещо знижує MI пульпи, за винятком сумамеду, який достовірно підвищує цей індекс у щурів на тлі КГР.

Утримання щурів на раціоні м'якої консистенції і з високим рівнем цукру протягом місяця привело до достовірного збільшення інтенсивності каріозної хвороби, кількості каріозних порожнин (7,5±0,3, p<0,001) та глибини ураження зубів (8,8±0,5, p<0,001) в порівнянні з групою на СДВ – 5,5±0,3, 5,8±0,3 відповідно. Одержані результати визначення ураженості зубів карієсом у щурів, які отримували КГР і АП, представлені в табл. 2.

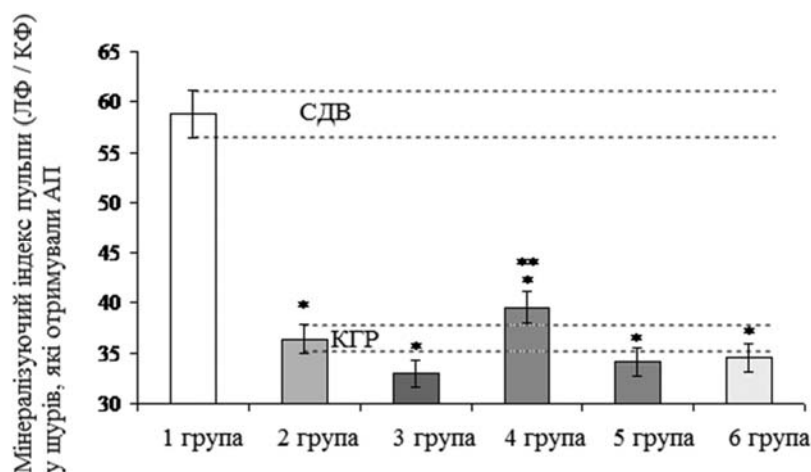


Рис. Мінералізуючий індекс пульпи у щурів, які отримували антибактеріальні препарати

Примітки: * – $p < 0,05$ в порівнянні з «СДВ», ** – $p < 0,05$ в порівнянні з «КГР»

Найнижчі показники кількості каріозного процесу зареєстровані після застосування сумамеду ($6,0 \pm 0,6$, $p > 0,3$, $p_1 < 0,05$), а найвищі – після цефіксу ($7,0 \pm 0,6$, $p < 0,05$, $p_1 > 0,05$), а лінкоміцину та амоксицилаву $6,2 \pm 0,6$, $p > 0,05$, $p_1 < 0,05$ та $6,2 \pm 0,5$, $p > 0,05$, $p_1 < 0,05$ відповідно.

Таблиця 2 – Вплив антибактеріальних препаратів на ураженість зубів каріесом у щурів, які отримували карієсогенний раціон, ($M \pm m$, $n=6$ в кожній групі)

№ п/п	Група	Число каріозних уражень на 1 щура	Глибина каріозних уражень (бали)
1	перша	$5,5 \pm 0,3$	$5,8 \pm 0,3$
2	друга	$7,5 \pm 0,3$ $p < 0,001$	$8,8 \pm 0,5$ $p < 0,001$
3	третя	$7,0 \pm 0,6$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$7,8 \pm 0,8$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	четверта	$6,0 \pm 0,6$ $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	$6,2 \pm 0,8$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,02$
5	п'ята	$6,2 \pm 0,5$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$6,9 \pm 0,7$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
6	шоста	$6,2 \pm 0,6$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	$6,8 \pm 1,2$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки: p – в порівнянні з групою 1; p_1 – в порівнянні з групою 2.

Глибина каріозних уражень за показниками склала $5,8 \pm 0,3$ у групі з СДВ, $8,8 \pm 0,5$, $p < 0,001$ у групі з КГР, $7,8 \pm 0,8$, $p > 0,05$, $p_1 > 0,05$ у групі з введенням цефіксу, $6,2 \pm 0,8$, $p > 0,05$, $p_1 < 0,02$ – у групі з сумамедом, $6,9 \pm 0,7$, $p > 0,05$, $p_1 < 0,05$ – у групі з амоксицилавом і $6,8 \pm 1,2$, $p > 0,05$, $p_1 > 0,05$ у групі з лінкоміцином. Тож КГР достовірно збільшує ступінь каріозного процесу у щурів, а введення АП дещо знижує ураженість зубів каріесом, проте не приводить до стану 1 групи з СДВ.

Висновки

1. Карієсогенний раціон приводить до розвитку карієсогенної хвороби у експериментальних тварин.
2. Прийом антибактеріальних препаратів різних груп по-різному впливає на мінералізацію пульпи зуба експериментальних тварин на тлі карієсогенного раціону.
3. При експериментальному карієсі зубів спостерігається зниження мінералізуючого індексу пульпи зубів, який достовірно менше виражений лише в групі з сумамедом, а інші антибактеріальні препарати далі його погіршують.
4. Антибактеріальний препарат сумамед найменш негативно впливає на ураженість зубів каріесом, але погіршує процеси мінералізації в пульпі.

Перспективи подальших досліджень. Дані проведеного дослідження стануть основою для подальшого вивчення впливу цих та інших факторів розвитку каріозної хвороби та перспективним напрямом для вдосконалення існуючих профілактичних заходів.

References

1. Denga OV, Kovalchuk VV, Makarenko OA. Eksperimentalnoe obosnovanie profilaktiki kariesa zubov u detey doshkolnogo vozrasta. *Visnik stomatologiyi*. 2014; 1 (86): 20-4. [Russian].
2. *Zakon Ukrainy "Pro zakhyst tvarin vid zhorstokogo povodzhennya"* iz zminami i dopovnenniyami, vnesenimi Zakonami Ukraini vid 15 grudnya 2009 roku № 1759-VI vid 16 zhovtnya 2012 roku № 5456-VI, ta vid 22 chervnya 2017 roku № 2120-VIII [Ukrainian].

3. Levitskiy AP, Makarenko OA, Khodakov IV, Zelenina YuV. Fermentativniy metod otsinki stanu kistkovoї tkanini. *Odeskiy medichniy zhurnal*. 2006; 3: 17-21. [Ukrainian].
4. Leontev VK, Mamedova LA. Evolyutsiya predstavleniy o prichinakh vozniknoveniya kariesa zubov. *Stomatologiya*. 2000; 1: 68-72. [Russian].
5. Trukhacheva NV. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistika*. M: GEOTAR-Meditsina, 2012. 379 s. [Russian].
6. Nikolaeva AV. *Vliyaniye nekotorykh neyrotropnykh sredstv na sostoyaniye tkaney pri razdrashenii verkhnego sheynogo simpaticeskogo uzla*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Abstr. PhD. (Med.). Kharkovskiy meditsinskiy institut. Kharkov; 1967. 29 s. [Russian].
7. Pokrovskiy VN, Spirands IV, Taradayko IV, Davydova IM, Tsaryov VN. Eksperimentalnye modeli izucheniya kariesa na zhivotnykh. *Immunologiya kariesa, perspektiva sozdaniya vaksiny*. *Stomatolog*. 2009; 3: 34-9. [Russian].
8. Tereshina TP, Kosenko KM, Levitskiy AP, Mozgova NV, Bliznyuk GO. *Eksperimentalne vivchennya toksichnoi diyi ta spetsifichnoi efektyvnosti zasobiv dlya doglyadu za porozhniynoyu rota: metodichni rekomendatsiyi*. K: DFTs MOZ Ukraini, 2003. s. 22-3. [Ukrainian].
9. Levitskiy AP, Makarenko OA, Denga OV, Sukmanskii OI, et al. *Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii*. K: GFTs MOZ Ukrainy, 2005. 50 s. [Russian].
10. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *Biol Chem*. 1951; 193 (1): 265-75.
11. Kagihara LE, Niederhauser VP, Stark M. Assessment, management, and prevention of early childhood caries. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 2009; 21 (1): 1–10. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2008.00367.x.
12. Kawashita Y, Fukuda H, Kawasaki K, Kitamura M, Hayashida H, Furugen R, Fukumoto E, Iijima Y, Saito T. Pediatrician recommended use of sports drinks and dental caries in 3-year old children. *Community Dental Health*. 2011; 28 (1): 29-33.
13. Kawashita Y, Fukuda H, Kawasaki K, Kitamura M, Hayashida H, Furugen R, Fukumoto E, Iijima Y, Saito T. Dental caries in 3-year-old children is associated more with child-rearing behaviors than mother-related health behaviors. *Journal of Public Health Dentistry*. 2009; 69 (2): 104-10. DOI: 10.1111/j.1752-7325.2008.00107.x.
14. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet*. 2007; 369 (9555): 51–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60031-2.
15. Zhang Q, Zou J, Yang R, Zhou X. Remineralization effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate cream on artificial early enamel lesions of primary teeth. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2011; 21 (5): 374-81. DOI: 10.1111/j.1365-263X.2011.01135.x.

УДК 616.314.13+616.314.18]-092.9:615.33

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
НА ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛИЗАЦИИ ПУЛЬПЫ НА ФОНЕ
КАРИЕСОГЕННОГО РАЦИОНА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Любченко О. В., Северин Л. В.

Резюме. Статья посвящена исследованию влияния антибактериальных препаратов на состояние минерализации твердых тканей и пульпу зуба у экспериментальных животных на фоне кариесогенного рациона. Определено, что прием антибактериальных препаратов разных групп по-разному влияет на минерализацию пульпы зуба. Доказано, что кариесогенный рацион приводит к развитию кариесогенной болезни у экспериментальных животных. Выявлено снижение минерализующего индекса пульпы зубов при экспериментальном кариесе зубов. Исследовано, что антибактериальный препарат суммамед наименее негативно влияет на поражение зубов кариесом.

Ключевые слова: эксперимент, кариесогенный рацион, антибактериальные препараты, крысы, кариес.

UDC 616.314.13+616.314.18]-092.9:615.33

**Influence of Antibacterial Action Medicines on Pulp Mineralization Indicators
on the Background of a Cariesogenic Ration in Experimental Animals**

Lyubchenko O., Severin L.

Abstract. The article concerns the investigation of the effect of antibacterial drugs on the state of mineralization of hard tissues and tooth pulp in experimental animals against a background of cariogenic diet. It is determined that the use of antibacterial drugs of different groups affects the mineralization of the tooth pulp in different ways. It is proved that the cariogenic diet leads to the development of cariogenic disease in experimental animals. A decrease in the mineralizing index of tooth pulp in experimental dental caries was detected. It was investigated that the antibacterial drug summed least has a negative effect on tooth decay with caries.

Nowadays it is extremely important to analyze systematically existing data on multiple caries of the study of the causes of caries at an early age. Multiple caries at early age is often compounded by an inappropriate way of feeding: artificial and nocturnal feeding and a severe infection caused by the Mutans streptococcus. In the pathogenesis of dental caries, the microbial factors can cause the formation of dental plaque, lactic acid and destructive enzymes, which together result in the development of carious lesions, plays a decisive role.

Evaluated the impact of medications usage on dental status and development of new preventive methods to stop caries is an important task for scientific and practical stomatology. In modern treatments for general-somatic illnesses, antibiotic drugs (AD) are most commonly used to avoid the spreading of inflammation and its predisposition. During the chronic diseases treatment, as well as chronic recurrent diseases of other organs and systems at an early age, almost all groups of AD, produced in the form of a suspension, are used. Thus, the study of the AD effect on the oral cavity draws the attention of researchers. Therefore, the purpose of this study is to examine the AP effect on the state of tooth' solid tissues, pulp, bone tissue.

Materials and methods of research. During the experiment 36 males of white rats of the Vistar line (in the age of one month) with an average weight of 40 ± 4.5 g were divided into 6 equal groups. The first group of animals was on a standard vivarium diet (SDV), the second – on Stephen's cariesogenic diet (CGD), which includes high carbohydrate content, the third group of animals that were on cariesogenic diet, got antibacterial drug (AD) cephalosporin 20 mg/kg, the fourth group – CGD and macrolide drug in the dose prescribed by the manufacturer – 25 mg/kg group was on the fifth CGD and drugs along with penicillin-lactamase inhibitor in a dose of 40 mg/kg and sixth group – rats with CGD and lincosamides group AP at a dose of 60 mg/kg. AD was put in drinking water, taking into account the necessary dose and quantity of water consumed. After 1 month, the animals were withdrawn from the experiment under thiopental anesthesia (20 mg/kg) by total bloodletting from the heart, the degree and depth of lesions of caries of the teeth were evaluated, and the activity of acid and alkaline phosphatase and pulp mineralization index. In experimental animal studies, the effect of CGD and its combinations with different AD groups used in the treatment of chronic recurrent diseases was evaluated. AD dosage was selected according to their therapeutic doses proposed by the developers.

Conclusions: CGD leads to the cariesogenic disease development in experimental animals. CGD significantly increases degree of carious process in rats, and the AD introduction reduces tooth deficiency by caries, but does not result in the status of 1 group with SDV. AP acceptance of different groups had different effects on the mineralization of pulp tooth of experimental animals against the background of CGD. In the experimental caries of teeth, there was a decrease in the MI of the pulp, which was significantly less expressed only in the group with sumamed, and other AD further deteriorate it. AD Sumamed adversely affects the tooth decay by caries, but worsens the processes of mineralization in the pulp. Current research can serve the basis for further studies on different factors influence on caries disease development and can serve a promising direction for improving existing preventive measures.

Keywords: experiment, tooth filling, rat, antibacterial drugs, caries.

Стаття надійшла 21.09.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування