

УДК: 616.7:616.31:612.3

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254534>

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЗАСВОЄННЯ КАЛЬЦІЮ ТА РЕЗОРБЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЩУРІВ З ГІПОЕСТРОГЕНІЄЮ ТА АЛІМЕНТАРНИМ ДЕФІЦИТОМ БІЛКА І КАЛЬЦІЮ

Сідлецький О. С.¹, Макаренко О. А.^{1,2}

¹Одеський національний університет імені І.І.Мечникова

²Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії» НАМН
України

КОРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ УСВОЕНИЯ КАЛЬЦИЯ И РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ У КРЫС С ГИПОЭСТРОГЕНИЕЙ И АЛИМЕНТАРНЫМ ДЕФИЦИТОМ БЕЛКА И КАЛЬЦИЯ

Сидлецкий А.С.¹, Макаренко О.А.^{1,2}

¹Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова

²Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой
хирургии» НАМН Украины

CORRECTION OF DISORDERS OF CALCIUM ASSEMBLING AND BONE TISSUE RESORPTION IN RATS WITH HYPOESTROGENIA AND DIETARY PROTEIN-CALCIUM DEFICIENCY

Sidletskyi O. S.¹, Makarenko O.A.^{1,2}

¹Odesa I. I. Mechnykov National University

²State institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery" of the
National Academy of Sciences of Ukraine

Summary/Резюме

The most indicative manifestation of hypoestrogenism in a woman's body is bone tissue damage, as a result of which osteoporosis develops. In the jaw region, the alveolar processes begin to collapse first. In this condition, it is worth paying attention to such substances of plant origin as bioflavonoids, which have an estrogen-like effect and the use of which is not accompanied by side effects. *Purpose:* to establish the osteoprotective effectiveness of the complex of quercetin, calcium citrate, vitamins, macro- and microelements on some indicators of the jaw bone tissue and the degree of calcium absorption in ovariectomized rats with protein and calcium deficiency in the diet. *Materials and methods.* The study was conducted on 24 female rats in which osteodystrophy was modeled, which is caused by hypoestrogenia due to ovariectomy and a diet low in protein and calcium, as well as the prevention of this pathology with a complex based on calcium citrate from Black Sea oyster shells and quercetin. After 5 months, the animals were taken out of the experiment, the degree of atrophy of the alveolar process was determined on the preparations; in the homogenate of the alveolar process, the content of elastase acid and alkaline phosphatases was determined. The degree of absorption of calcium was also determined. *Results.* In pathology, there was an increase in the degree of atrophy of the alveolar process, as well as in the content of acid and alkaline phosphatases and elastase in the alveolar bone homogenate relative to the control group of rats; while the state of osteopenia was accompanied by a decrease in the degree of calcium absorption. The use of the prophylactic complex had a pronounced osteoprotective effect, which consisted in

a decrease in the degree of atrophy of the alveolar process, the content of bone resorption markers and an increase in the degree of calcium absorption.

Key words: hypoestrogenism, periodontal bone tissue, osteodystrophy, inflammation, calcium citrate, quercetin.

Наиболее показательным проявлением гипоестрогении в организме женщины является поражение костной ткани, в следствии чего развивается остеопороз. В челюстной области в первую очередь начинают разрушаться альвеолярные отростки. При данном состоянии стоит обратить внимание на такие вещества растительного происхождения, как биофлавоноиды, который оказывают эстрогеноподобное действие и применение которых не сопровождается побочными действиями. *Цель:* установление остеопротекторной эффективности комплекса из кверцетина, цитрата кальция, витаминов, макро- и микроэлементов на некоторые показатели костной ткани челюсти и степень усвоения кальция у овариоэктомированных крыс с дефицитом белка и кальция в рационе. *Материалы и методы.* Исследование было проведено на 24 самках крыс, у которых моделировали остеодистрофию, которая обусловлена гипоестрогенией вследствие овариоэктомии и рационом с низким содержанием белка и кальция, а также профилактика данной патологии комплексом на основе цитрата кальция из раковин черноморских устриц и кверцетина. Через 5 месяцев животные выводились из эксперимента, определялась степень атрофии альвеолярного отростка на препаратах; в гомогенате альвеолярного отростка определялось содержание эластазы кислой и щелочной фосфатаз. Также определялась степень усвоения кальция. *Результаты.* При патологии наблюдалось увеличение степени атрофии альвеолярного отростка, а также содержания кислой и щелочной фосфатаз и эластазы в гомогенате альвеолярной кости относительно контрольной группы крыс; при этом состояние остеодистрофии сопровождалось уменьшением степени усвоения кальция. Применение профилактического комплекса имело выраженный остеопротекторный эффект, который заключался в уменьшении степени атрофии альвеолярного отростка, содержании маркеров резорбции кости и увеличении степени усвоения кальция.

Ключевые слова: гипоестрогения, костная ткань пародонта, остеодистрофия, воспаление, цитрат кальция, кверцетин.

Найбільш показовим проявом гіпоестрогенії в організмі жінки є ураження кісткової тканини, в наслідок чого розвивається остеопороз. В області щелеп в першу чергу починають руйнуватися альвеолярні відростки. При даному стані варто приділити увагу таким речовинам рослинного походження як біофлавоноїди, які мають естрогеноподібну дію та застосування яких, не супроводжується побічними ефектами. *Мета:* встановлення остеопротекторної ефективності комплексу з кверцетину, цитрату кальцію, вітамінів, макро- і мікроелементів на деякі показники кісткової тканини щелеп та ступінь засвоєння кальцію у овариоектомованих щурів з дефіцитом білка і кальцію в раціоні. *Матеріали та методи.* Дослідження були проведені на 24 самках щурів, в яких моделювалась остеодистрофія, що обумовлена гіпоестрогенією в наслідок овариоектомії та раціоном з низьким вмістом білка та кальцію, а також профілактика даної патології комплексом на основі цитрату кальцію з раковин чорноморських устриць та кверцетину. Через 5 місяців тварини виводилися з експерименту; визначався ступінь атрофії альвеолярного відростку на препаратах; у гомогенті альвеолярного відростку визначався вміст: кислої та лужної фосфатази та еластази. Також визначався ступінь засвоєння кальцію. *Результати.* При патології спостерігалось збільшення ступеня атрофії альвеолярного відростку, а також вмісту кислої та лужної фосфатаз

та еластази у гомогенаті альвеолярної кістки відносно контрольної групи щурів; при цьому стан остеодистрофії супроводжувався зменшенням ступеня засвоєння кальцію. Застосування профілактичного комплексу мало виражений остеопротекторний ефект, який полягав у зменшенні ступеня атрофії альвеолярного відростку, вмісту маркерів резорбції кістки та збільшенні ступеня засвоєння кальцію.

Ключові слова: гіпоестрогенія, кісткова тканина пародонта, остеодистрофія, запалення, цитрат кальцію, кверцетин

Вступ

Гіпоестрогенія або зниження рівня естрогенів в організмі жінки може бути як фізіологічною (під час менопаузи), так і патологічною, в цьому випадку використовується термін передчасна недостатність яєчників (ПНЯ), або рання менопауза. До останньої відноситься також хірургічна менопауза, яка є наслідком двостороннього видалення яєчників (оваріоектомії) за медичними показаннями у жінок при наявності злоякісних явищ.

Патологічна, передчасна форма гіпоестрогенії є дуже небезпечною, оскільки в організмі жінки не відбувається поступовою адаптації до зменшеного рівня статевих гормонів, що тягне за собою низку ускладнень з боку різних фізіологічних систем: нервової, серцево-судинної, травної, опорно-рухової тощо. Серед перелічених вище систем ураження опорно-рухової системи є найбільш характерним, як у випадку менопаузи фізіологічної, так і передчасної; але слід зазначити, що при ПНЯ, яка настала раніше 40 років ризик переломів є особливо високим, а зміни у кістковій тканині, що пов'язані із дефіцитом естрогенів є більш вираженими, що підтверджується гістологічними дослідженнями [1,2,3,4].

При зниженому рівні естрогенів найчастіше зустрічаються переломи стегнової кістки, тріщини хребців; у щелепно-лицьовій області уражаються перш за все альвеолярні відростки нижньої щелепи, що виражається у їх атрофії та є ознакою розвитку пародонтиту.

Використання статевих гормонів, як засобу корекції рецесії кістки при гіпоестрогенії, є ефективним методом терапії даної патології та, на сьогоднішній

день, дуже поширеним у клінічній практиці; але слід зазначити, що гормонозамісна терапія може супроводжуватися значними побічними ефектами, тому деякі дослідники все більше уваги приділяють таким речовинам рослинного походження як біофлавоноїди, які мають властивість зв'язуватись з естрогенними рецепторами клітин, та тривале застосування яких, не супроводжується побічними ефектами [5]. Тому, на нашу думку, застосування біофлавоноїдів, зокрема кверцетину, в якості потенційних засобів остеопротекції в умовах гіпорестрогенії є перспективним напрямком.

У зв'язку зі сказаним, **метою даного дослідження** було встановлення остеопротекторної ефективності комплексу з кверцетину, цитрату кальцію, вітамінів, макро- і мікроелементів на деякі показники кісткової тканини щелеп та ступінь засвоєння кальцію у оваріоектомованих щурів з дефіцитом білка і кальцію в раціоні.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 24 самках щурів віком 2,5 місяців та середньою масою $117 \pm 5,98$ г стадного розведення, яких поділили на 3 групи (по 8 в кожній): 1 – інтактні тварини; 2 – тварини, яким моделювали остеодистрофію (ОД); 3 – тварини, які на тлі ОД отримували профілактичний комплекс кверцетину, вітамінів, макро- і мікроелементів (ОД + К) у дозі 500 мг/кг.

Моделювання остеодистрофії у щурів здійснювали двома шляхами: двосторонньою оваріоектомією та їх годуванням неповноцінним за вмістом кальцію та білка раціоном на протязі 4 місяців. Оваріоектомію здійснювали в асептичних

умовах під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом розкриття черевної порожнини через надріз передньої черевної стінки. Видалення яєчників відбувалось з обох боків, після чого місце розрізу зашивали та дезинфікували.

До складу неповноцінної дієти входили кукурудзяна крупа, буряк, гарбуз, яблуко у кількості, що відповідала вмісту 10-15 мг кальцію та 3-4 г білка на 100 г тварин [6]. До складу профілактичного комплексу входили кверцетин, цитрат кальцію з раковин чорноморських устриць, вітамін D₃, селен, мідь, цинк, магній, марганець, вітамін С. Дози вітамінів та мінералів відповідали фізіологічній потребі тварин в умовах аліментарного дефіциту білка та кальцію [7]. Комплекс препаратів вводили щурам 3-ої групи перорально, щоденно зранку. При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей [6].

Через 4 місяця моделювання остеодистрофії та її профілактики комплексом препаратів провели дослідження ступеню абсорбції та засвоєння кальцію в організмі щурів. Для цього тварин на 5 днів поміщали у метаболічні камери, які дозволяють контролювати кількість вживання окремим щуром їжі, води, препаратів і виділених кала та сечі. Два дні щури привикали к новим умовам, а наступні три дні проводили збір кала, сечі та залишків корму і комплексу препаратів. У раціоні, калі та сечі визначали вміст кальцію [8], який перераховували на кількість матеріалу. Аналіз результатів проводили за середніми значеннями, що були отримані за три дні збору матеріалу.

Після цього щурів виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (внутрішньоочередно, 40 мг/кг). Виділяли альвеолярний відросток нижньої щелепи для визначення ступеню її атрофії. В гомогенатах кісткової тканини альвео-

лярного відростку (75 мг/мл 0,1М цитратного буфера, рН 6,1) визначали активність кислої та лужної фосфатази та еластази [8]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою коефіцієнта Стюдента у програмі Microsoft Excel 2010.

Результати та їх обговорення.

З представлених результатів у таблиці 1 можна побачити, що у тварин в умовах тривалої гіпоестрогенії та аліментарного дефіциту кальцію і білка відбувалось збільшення ступеня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи на 6,5 % відносно показника у інтактному контролі ($p > 0,4$), що є характерною ознакою деструкції кісткової тканини пародонта. Хоча даний показник не відрізнявся достовірно від відповідного рівня у інтактних тварин, його зростання при гіпоестрогенії та дефіциту кальцію і білка у їжі супроводжувалося достовірним збільшенням маркерів остеорезорбції: активності кислої фосфатази на 103,7 % ($p < 0,001$) та еластази на 37,8 % ($p < 0,02$). Також у кістковій тканині щелеп тварин 2-ої групи спостерігалось збільшення активності лужної фосфатази більш ніж у два рази відносно значень у інтактних тварин ($p < 0,05$).

Оскільки кисла фосфатаза є маркером остеокластів, дія яких направлена на руйнацію здебільшого мінерального матрикса, а еластаза є протеолітичним ферментом, що має специфічність до колагену 1-го типу, який представляє собою органічну складову кісткової тканини, можна припустити, що збільшення активності лужної фосфатази в якості маркеру остеобластів є компенсаторною реакцією кісткової тканини, що направлена на збереження цілісності кістки в умовах гіпоестрогенії та аліментарного дефіциту кальцію і білка.

За умови застосування профілактичного комплексу на основі цитрату кальцію з раковин чорноморських устриць та кверцетину на тлі оваріоектомії та неповноцінної за кальцієвим та білковим складом дієти у щурів з 3-ої групи

спостерігалось поліпшення досліджених показників кісткової тканини альвеолярного відростку. Так, ступень атрофії альвеолярного відростку під впливом комплексу препаратів знизилася на 27,6 % ($p_1 < 0,002$), та навіть цей показник був на 22,9 % меншим ніж здорових тварин інтактної групи ($p < 0,001$). Це свідчить про високу здібність профілактичного комплексу гальмувати резорбційні процеси у кістковій тканині (табл. 1).

Підтвердженням цьому було зменшення активності кислої фосфатази у кістковій тканині альвеолярного відростку щурів 3-ої групи на 45,2 % ($p_1 < 0,001$), а активності еластази – на 39,3 % ($p_1 < 0,001$). Активність кісткової лужної фосфатази у щелепах щурів після застосування комплексу з кверцетином, вітамінами та мінералами зменшилась на 51,9 % ($p_1 < 0,001$; табл. 1).

Підводячи загальний висновок результатам табл. 1 можна заключити, що розвиток експериментальної остеодистрофії, яка викликана оваріоектомією та аліментарним дефіцитом білка і кальцію, сприяв тенденції до збільшення ступеню атрофії альвеолярного відростку щелеп щурів і підвищенню маркерів резорбції та остеогенезу (активності кислої фосфатази, еластази та лужної фосфатази) у його кістковій тканині. Під

впливом профілактичного введення комплексу, що містить біофлавоноїд кверцетин, вітаміни, метаболічно-активну форму кальцію, мікро- та мікроелементи, вдалось попередити активацію резорбційних реакцій у кістковій тканині альвеолярного відростку щелеп щурів зі остеопорозом.

Відомо, що активація резорбційних процесів у кістковій тканині часто пов'язана із порушенням всмоктування та засвоєння кальцію в тонкій кишці. Таке явище можуть спричинювати різноманітні чинники: велика кількість фосфатів у їжі, антибіотики, захворювання шлунково-кишкового тракту, а також гормональні порушення, в тому числі і гіпоестрогенія.

Моделювання остеодистрофії у щурів призвело до порушення виведення та засвоєння кальцію, про що свідчить

Таблиця 1

Ступень атрофії альвеолярного відростку, маркери резорбції та кісткоутворення у щелепах щурів з остеодистрофією та після її профілактики

| Групи | Ступень атрофії альвеолярного відростку щелеп, % | Активність кислої фосфатази, мккат/кг | Активність еластази, мккат/кг | Активність лужної фосфатази, мккат/кг |
|---------------------|--|--|---|--|
| Інтактна | 31,13 ± 1,5 | 5,96 ± 0,28 | 22,30 ± 1,40 | 10,63 ± 0,59 |
| Остеодистрофія (ОД) | 33,15 ± 1,6 $p \geq 0,4$ | 12,14 ± 0,56 $p \leq 0,001$ | 30,73 ± 1,57 $p \leq 0,02$ | 23,87 ± 1,36 $p \leq 0,05$ |
| ОД + комплекс | 24,0 ± 1,8 $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,002$ | 6,65 ± 0,20 $p \geq 0,05$ $p_1 \leq 0,001$ | 18,66 ± 1,52 $p \geq 0,05$ $p_1 \leq 0,001$ | 11,48 ± 0,65 $p \geq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$ |

Примітка: p – достовірність відмінностей від показника інтактної контрольної групи,
 p_1 – достовірність відмінностей від показника другої групи.

Таблиця 2

Виведення та абсорбція кальцію у щурів з остеодистрофією та після її профілактики

| Групи | Кількість кальцію, що | | | | |
|---------------------|--|---|---|---|--|
| | постачала з кормом, мг/доба | виводилась з сечею, мг/доба | виводилась з калом, мг/доба | сумарне виведення мг/100 г щура | засвоїлась, мг/доба |
| Інтактна | 53,84 ± 0,73 | 0,412 ± 0,005 | 1,58 ± 0,010 | 1,99 ± 0,06 | 51,85 ± 0,65 |
| Остеодистрофія (ОД) | 44,21 ± 0,34 $p \leq 0,001$ | 0,473 ± 0,007 $p \leq 0,001$ | 0,653 ± 0,008 $p \leq 0,001$ | 1,12 ± 0,02 $p \leq 0,001$ | 43,08 ± 0,30 $p \leq 0,001$ |
| ОД + комплекс | 75,50 ± 0,91 $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$ | 0,493 ± 0,009 $p \leq 0,001$ $p_1 \geq 0,1$ | 0,667 ± 0,009 $p \leq 0,001$ $p_1 \geq 0,2$ | 1,16 ± 0,009 $p \leq 0,001$ $p_1 \geq 0,05$ | 74,34 ± 0,87 $p \leq 0,001$ $p_1 \leq 0,001$ |

Примітки як до таблиці 1.

табл. 2, в якій представлені результати визначення кальцію в добовій сечі, калі та в з'їденому кормі (середнє за 3 доби).

Згідно наведених даних, тварини 2-ої групи отримували кальцію з їжею на 17,9 % менше ніж інтактні ($p < 0,001$), що доказує дефіцит цього елемента в кормі. При цьому виведення кальцію з сечею у щурів з остеодистрофією було достовірно збільшено на 14,8 % ($p < 0,001$), а з калом навпаки – зменшено у 2,4 рази ($p < 0,001$). Більш інтенсивне виведення кальцію з сечею у щурів 2-ої групи пояснюється дефіцитом естрогенів, при якому, як відомо, зменшується каналцева реабсорбція кальцію у нирках, а зниження виведення кальцію з калом – з його дефіцитом у їжі.

В підсумку загальна кількість виведеного кальцію з сечею та калом у тварин при остеодистрофії була знижена на 43,7 % в порівнянні з показником у інтактних щурів. Але незважаючи на це, загальне засвоєння кальцію у щурів 2-ої групи з остеодистрофією все одно було менше ніж у здорових на 16,9 % ($p < 0,001$; табл. 2). Саме цим можна пояснити активацію резорбційних процесів у кістковій тканині тварин, яка була направлена на підтримку адекватного рівня кальцію у крові для оптимізації фізіологічних процесів в організмі щурів з гіпоестрогенією та аліментарним дефіцитом кальцію і білка.

Постачання кальцію в організм тварини 3-ої групи було більшим на 40,2 % ніж інтактним щурам і на 70,8 % – ніж тваринам 2-ої групи з моделлю комбінованої остеодистрофії. Що пояснюється додатковим надходженням кальцію у складі профілактичного комплексу. Кількість виведеного кальцію у щурів з остеодистрофією, які отримували профілактику вітамінами та мінералами, з сечею, з калом та загальна не відрізнялась від значень у тварин 2-ої групи з остеодистрофією та без профілактики ($p_1 > 0,1-0,05$). Але засвоєння кальцію завдяки додатковому його введенню у складі профілактичного комплексу було дуже

високим – на 43,4 % більш ніж у інтактних щурів ($p < 0,001$) та на 72,6 % вище ніж у тварин з патологією ($p_1 < 0,001$; табл. 2). Це опосередковано може вказувати на суттєве підвищення реабсорбції кальцію у нирках щурів з гіпоестрогенією під впливом комплексу кверцетину, вітамінів та мінералів.

Таким чином, моделювання гіпоестрогенії у сукупності з аліментарним дефіцитом білка та кальцію у щурів призводить до порушення виведення та засвоєння кальцію – збільшення екскреції з сечею та зменшення загального засвоєння кальцію. Профілактичне введення комплексу препаратів тваринам з остеодистрофією дуже ефективно підвищувало засвоєння кальцію завдяки не тільки високому вмісту цього елемента у комплексі, але за рахунок суттєвого збільшення каналцевої реабсорбції кальцію у нирках щурів з дефіцитом естрогенів. Нормалізація ниркової реабсорбції та засвоєння кальцію у щурів з дефіцитом естрогенів, білка і кальцію після застосування профілактичного комплексу дозволили дуже ефективно загальмувати резорбційні процеси у кістковій тканині щелеп експериментальних тварин.

Узагальнення

На основі отриманих даних проведеного експериментального дослідження, можна заключити, що дефіцит естрогенів, який викликаний внаслідок оваріоектомії, у сукупності з аліментарною недостатністю кальцію і білка суттєво погіршує засвоєння кальцію та запускає резорбційні процеси у кістковій тканині альвеолярного відростку щелеп щурів. Зв'язок між естрогенами та станом кісткової тканини дуже тісний. Естрогени чинять як прямий, так і опосередкований вплив на клітини кісткової тканини. Прямий вплив на остеокласти полягає в зменшенні естрогенами продукції лізосомальних ензимів та в наслідок цього – в зниженні інтенсивності резорбції кісткової тканини. Опосередкований вплив на остеокласти полягає в модуляції сигналів з остеобластів на клітини-попередники остеок-

ластів, в наслідок чого відбувається пригнічення деструктивних процесів у кістці. Також слід зазначити, що клітини- попередники остеобластів також можуть самі продукувати цитокіни, які стимулюють (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, TNF- β , простагладини групи E, ствольні клітинні фактори) або пригнічують (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) активність остеокластів та впливати на різноманітні ланки проліферації остеокластів [9].

Спираючись, на викладене вище, можна зазначити, що естрогени здатні активізувати продукцію TGF- β та знижувати синтез IL-6. В свою чергу, дефіцит статевих гормонів призводить до підвищення рівня IL-6 та експресії рецепторів до нього на остеобластах. Окрім цього, за умов гіпоестрогенії, може спостерігатись посилення апоптозу остеоцитів, що сприяє руйнуванню кісткової тканини [9].

Стосовно абсорбції кальцію, також можна стверджувати, що дефіцит естрогенів суттєво впливає на даний показник, через свій вплив на гормональну регуляцію обміну даного елемента. Так, зниження рівня статевих гормонів, призводить до зниження виділення кальцитоніну – гормону, що зменшує кількість кальцію у плазмі крові та сприяє його відкладенню у кістковій тканині, а також стимулює абсорбцію кальцію у кишечнику та реабсорбцію його нирками [1,9,10].

Наші дослідження підтвердили зниження каналцевої реабсорбції кальцію і збільшення його виведення нирками щурів з гіпоестрогенією та при аліментарному дефіциті кальцію і білка. Таким чином у щурів з сукупною патологією остеодистрофії дефіцит кальцію був подвійним – за рахунок низького вмісту у їжі та завдяки низькій реабсорбції у нирках. Відомо, що для підтримки фізіологічного рівня кальцію у крові через активацію паратгормона запускаються процеси резорбції кісткової тканин, що є загальним депо кальцію. Данні нашого дослідження показали підвищення ступеню атрофії альвеолярної кістки та активацію деструктивних реакцій у кістковій тканині

щелеп щурів з гіпоестрогенією та на тлі аліментарного дефіциту кальцію та білка.

За нашими результатами кількість кальцію, що виводилась нирками щурів з профілактикою, залишилось на том же рівні як у тварин з остеодистрофією без профілактики. Але, враховуючи факт більшого введення кальцію (на 40,2 %) і дуже низького виведення через травний тракт з калом, можна заключити, що його реабсорбція в нирках щурів з остеопорозом під впливом комплексу препаратів суттєво збільшилася. Це відбулося, насамперед, завдяки вітаміну D у складі профілактичного комплексу. Вітамін D є головною ланкою гормональної регуляції обміну кальцію та фосфору шляхом індукції синтезу білка-переносника кальцію з ентероцитів тонкої кишки в кров та стимуляції його відкладення у новосформованому остеїдному матриксі. Вітамін D проявляє свої кальціємічні ефекти шляхом зміни експресії декількох генів у тонкому кишечнику, нирках та кістках. Активізація рецепторів вітаміну D сприяє не тільки всмоктуванню кальцію та фосфатів у кишечнику, та і каналцевої реабсорбції кальцію в нирках.

На збільшення реабсорбції кальцію у нирках щурів з остеодистрофією після вживання профілактичного комплексу, ймовірно, міг вплинути кверцетин, як замісник естрогенів. Присутність кверцетину у складі препарату може бути фактором, що стимулював синтез активної форми вітаміну D₃ – кальцітриолу, а також кальцитоніну, завдяки чому вдалося суттєво загальмувати резорбційні процеси у кістковій тканині альвеолярного відростку тварин з гіпоестрогенією та недостатнім вживанням кальцію і білка. Оскільки кверцетин є потужним фітоестрогеном, він може зв'язуватися з рецепторами естрогенів та моделювати їхню дію. [9,11,12].

Високий рівень засвоєння кальцію у щурів, яким моделювали остеодистрофію та вводили профілактичний комплекс кверцетину, вітамінів і мінералів, відбувався також завдяки наявності у

складі комплексу цитрату кальцію – метаболічно-активній формі кальцію, яка легко засвоюється та включається в обмінні реакції.

Вітаміни з кверцетином у складі комплексу покращували стан слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, через свої антиоксидантні властивості, що в свою чергу сприяло нормалізації всмоктування кальцію [13,14, 15].

Набір макро- та мікроелементів здійснював загальностимулюючий вплив на організм тварин та позитивним чином впливав на активність ферментів в організмі, активізуючи таким чином механізми підтримки сталості внутрішнього середовища.

Висновки

1. Остеодистрофія у щурів, яка була змодельована оваріоектомією та аліментарним дефіцитом білка та кальцію, викликала збільшення ступеня атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи на 6,48 %, зростання активності кислої фосфатази на 103,7 %, лужної фосфатази на 124,6 %, еластази на 37,8 % у кістковій тканині альвеолярного відростку.
2. Виведення кальцію з сечею у щурів з остеодистрофією було збільшено на 14,8 % завдяки гальмуванню каналцевої реабсорбції, а загальна кількість виведеного кальцію з сечею та калом у тварин при остеодистрофії була знижена на 43,7 %.
3. Застосування профілактичного комплексу з кверцетином, вітамінами та мінералами призвело до зниження атрофії альвеолярного відростку на 27,6 %, зменшення активності кислої фосфатази на 45,2 %, активності еластази – на 39,3 %, активності лужної фосфатази – на 51,9 %.
4. Профілактичне введення комплексу препаратів тваринам с остеодистрофією підвищувало засвоєння кальцію на 72,6 % завдяки не тільки високому вмісту цього елемента у комплексі, але за рахунок суттєвого

збільшення каналцевої реабсорбції кальцію у нирках щурів з дефіцитом естрогенів.

Література

1. Пилипчук І.С., Флуд В.В. Петришин З.Я. Ендокринні зміни в клімактерії та їх вплив на функціональний стан кісткової тканини. *Вісник стоматології*. 2021.Т.40, №2. С. 100 – 105.
2. Венцківська І.Б., Загородня О.С., Наритник Т.Т. Раннє припинення менструальної функції: сучасні погляди на патогенез і наслідки. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019. Т.8, № 4. С. 8 – 12.
3. Blume S.W., Curtis J.R. Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population. *Osteoporosis International*.2011. № 22, V.6. P. 1835 – 1844.
4. Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older US women / Vesco K. [et al.] *Menopause*. 2012. № 19. P. 510 – 516.
5. Николаева А.В. Пародонтопротекторное действие растительных полифенолов у женщин с гипоестрогенией. *Вісник стоматології*. 2015. №4. С. 31 – 34.
6. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний. Одеса: КП «Одеська міська друкарня», 2017. 67 с.
7. Свідоцтво авторського права України № 111997 Комплекс для профілактики порушень кісткового метаболізму при гіпотиреозі / О. А. Макаренко, О. В. Задерей, І. В. Ходаков, Л. М. Хромагіна. Оубл. 21.02.2022 р.
8. Макаренко О.А., Хромагіна Л.М., Ходаков І.В. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів. Довідник. Одеса: видавець С.Л. Назарчук, 2022. 81с.
9. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В.

- Менопауза и остеопороз. *Репродуктивная эндокринология*. 2012. №2 (4). С. 40 – 47.
10. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Genazzani A.R. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone density. *Gynecological endocrinology*. 2010. №26 (9). P. 652 – 657.
11. Левицкий А. П., Скидан К.В. Скидан М.И. Применение кверцетина в стоматологии. *Вісник стоматології*. 2010. №1. С. 81 – 87.
12. Экспериментальная профилактика и терапия с помощью инулина и кверцетина атрофии костной ткани пародонта крыс с токсическим гепатитом / Левицкий А.П., Макаренко О.А., Россаханова Л.Н., Скидан К.В. *Вісник стоматології*. 2010. №4. С. 6 – 9.
13. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease (Review) / C. X. Chen et al. *Oncology Letters*. 2019. №18. P. 5673-5680.
14. Antioxidant activities of quercetin and its complex for medical application / Xu Dong, Meng-Jiao Hu, Yan Qui Wang, Yuan-Lu Cui. *Molecules*. 2019. № 24. P. 111–126.
15. Sinha P., Kuruba N. Premature ovarian failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2007. № 27. P. 16 – 19.
5. Nykolaeva A.V. 2015, «Periodontoprotective effect of plant polyphenols in women with hypoestrogens», *Visnyk stomatolohii*, №4, pp. 31 – 34. (in Russian)
6. Shnaider S. A., Levytskyi A. P. 2017, «Experimental dentistry P. I. Experimental models of dental diseases», Odesa: CP «Odeska miska drukarnia», 67 p. (in Russian)
7. Makarenko O. A., Zaderei O. V., Khodakov I. V., Khromahina L. M. Copyright certificate of Ukraine No. 111997 dated 21.02.2022 Complex for the prevention of bone metabolism disorders in hypothyroidism [Svidotstvo avtorskoho prava Ukrainy № 111997 vid 21.02.2022 r Kompleks dlia profilaktyky porushen kistkovoho metabolizmu pry hipotyreozi].
8. Makarenko O. A., Khromahina L. M., Khodakov I. V. et al. 2022, «Methods of researching the state of intestines and bones in laboratory rats. Directory», Odesa, editor: Lazarchuk S. L., 81 p. (in Ukrainian)
9. Povorozniuk V.V., Hryhoreva N.V. 2012, «Menopause and osteoporosis», *Reproduktyvnaia endokrynolohyia*, №2 (4), pp. 40 – 47. (in Russian)
10. Meczekalski B., Podfigurna-Stopa A., Genazzani A.R. 2010, «Hypoestrogenism in young women and its influence on bone density», *Gynecological endocrinology*, №26(9), pp. 652 – 657.
11. Levytskyi A. P., Skydan K.V., Skydan M.Y. 2010, «The use of quercetin in dentistry», *Visnyk stomatolohii*, №1, pp. 81 – 87. (in Russian)
12. Levytskyi A.P., Makarenko O.A., Rossakhanova L.N., Skydan K.V. 2010, «Experimental prevention and therapy with inulin and quercetin of periodontal bone tissue atrophy in rats with toxic hepatitis», *Visnyk stomatolohii*, №4, pp. 6 – 9. (in Russian)
13. Chen C., Gong X., Yang X. et al. 2019, «The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease (Review)», *Oncology Letters*, №18, pp. 5673-5680.
14. Xu Dong, Meng-Jiao Hu, Yan-Qui Wang, Yuan-Lu Cui 2019, «Antioxidant activities of quercetin and its complex for medical application», *Molecules*, №24, pp. 111 – 126.
15. Sinha P. Kuruba N. 2007, «Premature ovarian failure», *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, № 27, pp. 16 – 19.

References

1. Pylypchuk I. S., Flud V. V., Petryshyn Z. Ya. 2021, «Endocrine changes in menopause and their impact on the functional state of bone tissue», *Visnyk stomatolohii*, V.40 (2), pp. 100–105. (in Ukrainian)
2. Ventskivska I.B., Zahorodnia O.S., Narytnyk T.T. 2019, «Early cessation of menstrual function: modern views on pathogenesis and consequences», *Reproduktyvna endokrynolohyia*, V. 8, №4, pp. 8 – 12. (in Ukrainian)
3. Blume S.W., Curtis J.R. 2011, «Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare populati», *Osteoporosis International*, V.6., № 22, pp. 1835 – 1844.
4. Vesco K., Marshall L.M., Nelson H.D. et al. 2012, «Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older US women», *Menopause*, № 19, pp. 510 – 516.
- Вперше надійшла до редакції 01.06.2023 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування