

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 65.012.1+599.323.4:616.314.17-008.1

¹С. А. Ларкина, ²А. В. Селецкая,
²О. А. Макаренко, д. биол.н¹Одесский национальный медицинский университет²Одесский национальный университет
имени И.И. Мечникова**ИССЛЕДОВАНИЕ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ
ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ РАЗЛИЧНОЙ
КОНЦЕНТРАЦИИ У КРЫС
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ
ПАРОДОНТИТОМ**

В экспериментальной работе на крысах с пародонтитом исследовали противовоспалительную эффективность препаратов гиалуроновой кислоты различной концентрации (1,4 %; 2 %, 3 % и 4 %) с маннитолом. Установлено, что однократные инъекции 1,4 %; 2 % и 3 % гиалуроновой кислоты с маннитолом 0,9 % в десну крыс с пародонтитом оказывают противовоспалительное (снижают активность эластазы), антиоксидантное (снижают уровень малонового диальдегида) и мембранопротекторное (снижают активность кислой фосфатазы) действие, более выраженное через 4-6 недель. Самые низкие значения маркеров воспаления зарегистрированы в десне крыс через 6 недель после инъекций 4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом 0,9 %. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и мембранопротекторной эффективности гиалуроновой кислоты с маннитолом.

Ключевые слова: экспериментальный пародонтит, десна крыс, гиалуроновая кислота, маннитол, противовоспалительная эффективность

¹С. О. Ларкіна, ²О. В. Селецька,
²О. А. Макаренко¹Одеський національний медичний університет²Одеський національний університет
імені І.І. Мечникова**ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ
ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕПАРАТІВ
ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ РІЗНОЇ
КОНЦЕНТРАЦІЇ У ЩУРІВ
З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ
ПАРОДОНТИТОМ**

В експериментальній роботі на щурах з експериментальним пародонтитом досліджували протизапальну ефективність препаратів гіалуронової кислоти різної концентрації (1,4 %; 2 %, 3 % і 4 %) з манітолом. Встановлено, що одноразові ін'єкції 1,4 %; 2 % і 3 % гіалуронової кислоти з манітолом 0,9 % в ясна щурів з пародонтитом надають протизапальну (знижують активність еластази), антиоксидантну (знижують рівень малонового діальдегіду) та мембранопротекторну (знижують активність кислоти фосфатази) дію, що більше виражається через 4-6 тижнів. Найнижчі значення маркерів запалення

зарєєстровані в яснах щурів через 6 тижнів після ін'єкцій 4 % гіалуронової кислоти з манітолом 0,9 %.

Отримані результати свідчать про виражену антиоксидантну, протизапальну і мембранопротекторну ефективності гіалуронової кислоти з манітолом.

Ключові слова: експериментальний пародонтит, ясна щурів, гіалуронова кислота, манітол, протизапальна ефективність.

¹S. A. Larkina, ²A. V. Seletskaya, ²O. A.
Makarenko¹Odessa National Medical University²Odessa National Mechnikov University**STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY
EFFICIENCY OF HYALURONIC
ACID PREPARATIONS OF VARIOUS
CONCENTRATION IN RATS WITH
EXPERIMENTAL PARODONTITIS****ABSTRACT**

Among dental diseases, a significant proportion is occupied by periodontal diseases, which cause significant functional changes in the dental system, leading to a decrease in quality of life. In this regard, the search for new methods of prevention and treatment of periodontal diseases is important.

The aim this work was to study the anti-inflammatory efficacy of hyaluronic acid preparations of various concentrations (1.4 %; 2 %, 3 % and 4 %) with mannitol in rats with experimental parodontitis.

Materials and methods. The study was conducted on 96 Wistar rats of herd breeding, females age 6-7 months with an average weight of 285 ± 34 g. The animals were divided into 6 groups:

1. Intact
2. Parodontitis,
3. Parodontitis + 1.4 % non cross-linked hyaluronic acid + mannitol 0.9%,
4. Parodontitis + 2 % non cross-linked hyaluronic acid hyaluronic acid + mannitol 0.9 %,
5. Parodontitis + 3 % non cross-linked hyaluronic acid hyaluronic acid + mannitol 0.9 %,
6. Parodontitis + 4% non cross-linked hyaluronic acid hyaluronic acid + mannitol 0.9%.

Experimental pathology of parodontitis was reproduced by adding peroxidized sunflower oil to feed at the rate of 1 ml per animal per day [1]. In the work non cross-linked hyaluronic acid hyaluronic acid with mannitol 0.9% drugs are used:

- 1.4 % – StylAge Hydro;
- 2 % – Hydryal, Luminera;
- 3 % – Hydryal, Luminera;
- 4 % – Hydryal, Luminera.

Injection of hyaluronic acid preparations was carried out once a day on the 21st day of the pathology simulation in the gums of the molars of the mandible of rats in a dose of 0.1 ml. The rats were removed from the experiment under thiopental anesthesia by bleeding from the heart in three stages: 2 weeks, 4 weeks and 6 weeks after injections of hyaluronic acid preparations with mannitol. Gums were removed from the injection site. The content of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid (MDA) [2], elastase activity by hydrolysis of Nt-BOC-L-alanin-p-nitrophenyl ester [3] and acid phosphatase (AP) by hydrolysis of para-nitrophenyl phosphate at pH 4.8 [2]. Static processing

of obtained results was carried out according to the standard Student-Fisher method.

Results. Studies have shown that disposable injections of 1.4 %; 2 % and 3 % of hyaluronic acid with mannitol 0.9% in the gums of rats with parodontitis have antioxidant (Malondialdehyde level) and membrane-protective (acid phosphatase activity) effect, more pronounced after 4-6 weeks. At the same time, the lowest values of the studied markers of inflammation were recorded in the gums of rats 6 weeks after the injection of 4 % hyaluronic acid with mannitol 0.9 %. 2 weeks after the injection of hyaluronic acid preparations with mannitol, regardless of its concentration, development of inflammation (increased elastase activity) is noted, the degree of which exceeds rats with parodontitis. The intensity of inflammation decreases after 4 weeks or more significantly 6 weeks after injection. The complete disappearance of inflammation in the gums, normalization of elastase activity was registered only 6 weeks after injection of the preparation containing 4 % hyaluronic acid with mannitol 0.9 % compared with progressive parodontitis in uninjected rats.

Conclusions. The data obtained indicate that hyaluronic acid with mannitol has antioxidant and membrane-protective action, as well as anti-inflammatory efficacy.

Key words: experimental parodontitis, rat gum (gingiva), hyaluronic acid, mannitol, anti-inflammatory efficacy.

В современном обществе красивые зубы являются не только важным показателем здоровья, но и залогом успеха и уверенности в себе. Среди стоматологических заболеваний значительный удельный вес занимают заболевания пародонта, которые вызывают значительные функциональные изменения в зубочелюстной системе, приводят к снижению качества жизни. Согласно официальной статистике ВОЗ около 98 % людей в мире страдают воспалительными заболеваниями тканей пародонта, «особенно высокий уровень заболеваний пародонта падает на возраст 35–44 года (от 65 до 98 %) и 15–19 лет (от 55 до 89 %)» [1].

В апреле 2018 года Всемирной стоматологической федерацией FDI была опубликована «Белая книга по предупреждению и регулированию заболеваний пародонта для гигиены полости рта и общего здоровья». В этом проекте представлен «всесторонний обзор распространенности и влияния этиологии и патогенеза, профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта в мире» [2], а также отмечена важность взаимодействия различных медицинских специалистов и заинтересованных организаций для решения проблемы.

Проблема заболеваний пародонта актуальна не только в связи с широкой распространённостью, но и в связи с тем, что на ранних стадиях заболевания характеризуются слабовыраженной симптоматикой, что приводит к позднему обращению пациентов к стоматологу, когда уже велик риск потери зубов. В связи с эти важным фактором в выявлении и профилактике заболеваний пародонта становится участие врачей различных специальностей, а также поиск новых методов профилактики и лечения заболеваний пародонта.

Целью работы явилось исследование противовоспалительной эффективности препаратов с различным содержанием гиалуроновой кислоты (1,4%, 2%, 3% и 4 %) у крыс с экспериментальным пародонти-

том.

Материалы и методы исследования Исследование проведено на 96 крысах линии Вистар стадного разведения, самках возрастом 6-7 месяцев средней массой 285 ± 34 г. Животные были поделены на 6 групп:

1. Интактная,
2. Пародонтит,
3. Пародонтит + 1,4 % несшитая гиалуроновая кислота + маннитол 0,9%,
4. Пародонтит + 2 % несшитая гиалуроновая кислота + маннитол 0,9%,
5. Пародонтит + 3 % несшитая гиалуроновая кислота + маннитол 0,9%,
6. Пародонтит + 4 % несшитая гиалуроновая кислота + маннитол 0,9%.

Экспериментальную патологию пародонтита воспроизводили путем добавления в корм перекисленного подсолнечного масла из расчета 1 мл на 1 животное в сутки [3]. В работе использовали препараты несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом 0,9 %: 1,4 % – StylAge Hydro; 2 % – Hydryal, Luminera; 3 % – Hydryal, Luminera; 4 % – Hydryal, Luminera.

Введение препаратов гиалуроновой кислоты осуществляли одноразово на 21 день моделирования патологии в десну моляров нижней челюсти крыс в дозе 0,1мл. Крыс выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом путем кровопускания из сердца в три этапа: через 2 недели, 4 недели и 6 недель после инъекций препаратов гиалуроновой кислоты с маннитолом. Выделяли десну из участка инъекции. В гомогенатах десны (20 мг/мл 0,05 М трис-HCl буфера pH 7,5) определяли содержание малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой (МДА) [4], активность эластазы по гидролизу N-t-BOC-L-alanin-p-nitrophenyl ester [5] и кислой фосфатазы (КФ) по гидролизу паранитрофенилфосфата при pH 4,8 [4]. Статическую обработку полученных результатов проводили по общепринятой методике Стьюдента-Фишера [6].

Результаты и обсуждение Известно, что патологические процессы сопровождаются резким возрастанием стационарного уровня эндогенных перекисей липидов, которые выступают в качестве повреждающего фактора, нарушая структурную и функциональную ориентацию мембран. Диальдегиды, типа малонового (МДА), которые образуются в ходе этого процесса, являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью [7]. Поэтому по уровню МДА в тканях можно судить о степени перекисного окисления липидов (ПОЛ). Результаты анализа МДА в десне крыс с пародонтитом и после инъекций с разными концентрациями гиалуроновой кислоты с маннитолом приведены в табл. 1.

Алиментарное поступление перекисей липидов через 5 недель приводит к достоверному увеличению содержания МДА в десне крыс ($p < 0,05$). Этот показатель повышен на 54,8 %. Через 2 недели после инъекций 1,4 %, 2 % и 3 % гиалуроновой кислоты с маннитолом наметилась тенденция к снижению уровня МДА в десне крыс с пародонтитом. Но более существенное ингибирующее действие на процесс накопле-

ния МДА в десне оказало введение 4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом, поскольку уровень этого маркера был достоверно ниже показателя у крыс с пародонтитом и соответствовал нормальным значениям ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,05$).

Через 7 недель моделирования пародонтита содержание МДА в десне крыс увеличилось еще больше – на 82,2 % ($p < 0,01$). Введение всех изучаемых концентраций гиалуроновой кислоты с маннитолом через 4 недели предотвращало накопление продуктов ПОЛ

в тканях десны животных. Важно отметить, что инъекции 1,4 %, 2 % и 3 % гиалуроновой кислоты с маннитолом уменьшали содержание МДА в гомогенатах десны, которое достоверно снизилось по сравнению со значениями у крыс с патологией ($p_1 < 0,01 - 0,02$). Но более достоверно значимое действие, предотвращающее накопление токсичных продуктов ПОЛ в десне, при моделировании перекисного пародонтита оказали инъекции препарата, содержащего 4 % гиалуроновую кислоту с маннитолом ($p_1 < 0,002$, табл. 1).

Таблица 1

Влияние препаратов гиалуроновой кислоты с маннитолом на содержание малонового диальдегида в десне крыс при моделировании перекисного пародонтита, ммоль/кг

№	Группы	Через 2 недели после инъекций (5 недель пародонтит)	Через 4 недели после инъекций (7 недель пародонтит)	Через 6 недель после инъекций (9 недель пародонтит)
1	Интактная	22,22 ± 2,79		
2	Пародонтит	34,40 ± 3,57 $p < 0,05$	40,49 ± 2,35 $p < 0,01$	38,68 ± 1,88 $p < 0,01$
3	Пародонтит + 1,4 % ГК+маннитол 0,9 %	27,14 ± 1,27 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	27,56 ± 1,59 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$	29,03 ± 2,71 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
4	Пародонтит + 2 % ГК+маннитол 0,9 %	27,99 ± 1,31 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	26,50 ± 1,44 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$	25,64 ± 1,12 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
5	Пародонтит + 3 % ГК+маннитол 0,9%	27,03 ± 1,45 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	28,08 ± 2,75 $p > 0,1$ $p_1 < 0,02$	24,04 ± 1,58 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$
6	Пародонтит + 4 % ГК	25,96 ± 1,24 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$	25,64 ± 1,53 $p > 0,1$ $p_1 < 0,002$	21,05 ± 0,85 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$

Примечание. p – достоверность отличий к показателю в интактной группе;
 p_1 – достоверность отличий к показателю в группе «пародонтит».

Таблица 2

Влияние препаратов гиалуроновой кислоты с маннитолом на активность кислой фосфатазы в десне крыс при моделировании перекисного пародонтита, мк-кат/кг

№	Группы	Через 2 недели после инъекций (5 недель пародонтит)	Через 4 недели после инъекций (7 недель пародонтит)	Через 6 недель после инъекций (9 недель пародонтит)
1	Интактная	20,03 ± 1,64		
2	Пародонтит	24,92 ± 1,62 $p < 0,05$	25,89 ± 1,28 $p < 0,05$	30,00 ± 2,19 $p < 0,02$
3	Пародонтит+ 1,4 % ГК+маннитол 0,9%	25,93 ± 1,84 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$	24,25 ± 0,87 $p > 0,05$ $p_1 > 0,1$	23,90 ± 3,44 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
4	Пародонтит + 2 % ГК+маннитол 0,9%	20,91 ± 3,03 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	17,52 ± 0,74 $p > 0,1$ $p_1 < 0,002$	17,88 ± 3,24 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
5	Пародонтит + 3 % ГК+маннитол 0,9%	21,43 ± 2,30 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	18,34 ± 2,78 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$	17,02 ± 1,27 $p > 0,1$ $p_1 < 0,01$
6	Пародонтит + 4 % ГК+маннитол 0,9%	21,44 ± 2,74 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$	18,02 ± 1,78 $p > 0,1$ $p_1 < 0,02$	16,55 ± 1,31 $p > 0,1$ $p_1 < 0,002$

Примечание: p – достоверность отличий к показателю в интактной группе;
 p_1 – достоверность отличий к показателю в группе «пародонтит».

Уровень МДА в десне крыс, которым моделировали перекисный пародонтит на протяжении 9 недель, сохранялся высоким ($p < 0,01$). На этом сроке исследования инъекции 1,4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом, несмотря на способность предотвращать накопление МДА в десне ($p_1 < 0,05$), не привели к нормализации этого показателя. Введение 2 и 3 % гиалуроновой кислоты с маннитолом способствовали более существенному снижению уровня МДА в десне крыс с пародонтитом ($p > 0,1$). При этом самые низкие значения этого маркера интенсивности ПОЛ зарегистрированы в десне крыс, которым 6 недель назад осуществили инъекции 4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,001$).

Результаты табл. 1 убедительно доказывают пролонгированную способность препаратов, содержащих 2%, 3% и, особенно 4 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом, предотвращать накопление токсичного МДА в десне крыс, индуцированного моделированием перекисного пародонтита.

Для патологического процесса в тканях характерным является нарушение целостности мембран лизосом, содержащих большое количество деструктивных ферментов, в частности кислую фосфатазу (КФ).

Развитие воспаления, как правило, сопровождается резким увеличением активности этого лизосомального фермента в тканях [7], поэтому этот показатель рассматривается как маркер воспаления [4]. Избыток перекисей липидов в составе перекисленного масла, получаемого крысами с пищей, вызвал повышение активности КФ в тканях десны, о чем свидетельствуют данные табл. 2.

Так, через 5 недель моделирования патологии в гомогенатах десны зарегистрировано повышение активности КФ на 24,4 % ($p < 0,05$). Установленные изменения свидетельствуют о нарушении целостности мембран клеток десны крыс, которые получали перекисленное масло. Исследование через 2 недели после инъекций препаратов показало, что ведение в десну крыс с пародонтитом 1,4 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом не повлияло на повышенный уровень этого маркера воспаления ($p > 0,05$ и $p_1 > 0,1$). Применение препаратов, содержащих 2, 3 и 4 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом, на этом сроке исследования более эффективно предотвращало повышение активности КФ в десне крыс с пародонтитом, хотя ее снижение было недостоверным ($p_1 < 0,1$, табл. 2).

Таблица 3

Влияние препаратов гиалуроновой кислоты с маннитолом на активность эластазы в десне крыс при моделировании перекисного пародонтита, мк-кат/кг

№	Группы	Через 2 недели после инъекций (5 недель пародонтит)	Через 4 недели после инъекций (7 недель пародонтит)	Через 6 недель после инъекций (9 недель пародонтит)
1	Интактная	53,33 ± 2,05		
2	Пародонтит	73,00 ± 5,37 $p < 0,02$	77,00 ± 1,51 $p < 0,001$	75,67 ± 1,46 $p < 0,001$
3	Пародонтит + 1,4 % ГК+маннитол 0,9%	84,67 ± 3,46 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	77,67 ± 3,05 $p < 0,001$ $p_1 > 0,1$	64,00 ± 2,35 $p < 0,02$ $p_1 < 0,01$
4	Пародонтит + 2 % ГК+маннитол 0,9%	89,67 ± 3,97 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	71,45 ± 3,14 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	64,67 ± 5,19 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
5	Пародонтит + 3 % ГК+маннитол 0,9%	95,11 ± 11,93 $p < 0,002$ $p_1 < 0,05$	82,20 ± 1,34 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	60,67 ± 1,10 $p < 0,02$ $p_1 < 0,01$
6	Пародонтит + 4 % ГК+маннитол 0,9%	88,00 ± 4,98 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	85,22 ± 4,52 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	53,89 ± 4,31 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$

Примечание: p – достоверность отличий к показателю в интактной группе;
p₁ – достоверность отличий к показателю в группе «пародонтит».

Моделирование пародонтита в течение 7 недель привело к повышению активности КФ в десне крыс на 29,3 % ($p < 0,05$). Уровень этого маркера воспаления существенно не изменился через 4 недели после введения в десну 1,4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом ($p > 0,05$ и $p_1 > 0,1$). Препараты с более высоким содержанием гиалуроновой кислоты, также как и на первом сроке исследования, предупреждали в десне крыс повышение активности КФ, индуцированное моделированием перекисного пародонтита ($p_1 < 0,002$ – после инъекции 2 % гиалуроновой кислоты, $p_1 < 0,05$ – после инъекции 3 % гиалуроновой кислоты и $p_1 < 0,02$ – после инъекции 4 % гиалуроновой кислоты).

На последнем сроке исследования, через 9 недель моделирования пародонтита, в десне животных установлено более существенное повышение активности КФ – на 49,8 % ($p < 0,02$), что говорит об усугублении воспаления на этом этапе наблюдения (табл. 2). Важно отметить, что если введение 1,4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом через 2 и 4 недели значительно не повлияло на этот маркер воспаления, то через 6 недель препарат с этой концентрацией оказал выраженное торможение активности КФ в десне крыс с пародонтитом ($p_1 < 0,05$). Введение 2, 3 и 4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом способствовало более выраженному снижению активности КФ в десне крыс,

получавших длительно перекисленное масло ($p_1 < 0,002 - 0,05$, табл. 2).

Таким образом, исследование активности КФ показало развитие воспаления и нарушение целостности мембран в десне крыс с пародонтитом, усугубляющееся через 9 недель моделирования патологии. Введение 1,4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом привело к ингибированию этого маркера только на последнем сроке исследования (через 6 недель), а инъекции 2, 3 и 4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом эффективно предотвращали повышение активности КФ на всех этапах наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о выраженной способности препаратов, содержащих 2, 3 и 4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом, стабилизировать мембраны клеток.

Высокоактивные продукты ПОЛ разрушают ингибиторы протеолитических ферментов, в результате чего происходит активация последних и деструкция тканей за счет разрушения коллагеновых фибрилл и белково - гликозамингликановых комплексов [7]. Нарушение баланса в системе «протеолиз-ингибиторы» в сторону активации протеолитических ферментов рассматривается как важный фактор развития воспалительных процессов. Наиболее мощным деструктивным протеолитическим ферментом является эластаза, поэтому ее также относят к маркерам воспаления [4].

Результаты исследования активности эластазы в десне крыс с пародонтитом и после введения препаратов с различным содержанием гиалуроновой кислоты приведены в табл. 3. Моделирование пародонтита на протяжении 5 недель привело к достоверному повышению активности эластазы в десне крыс на 36,9 % ($p < 0,02$). Через 2 недели после инъекций препаратов несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом активность эластазы в десне увеличилась даже по сравнению с показателем в десне крыс с пародонтитом ($p_1 < 0,05$). Исключением явилась 1,4 % гиалуроновая кислота с маннитолом, после введения которой активность эластазы соответствовала значениям у крыс с пародонтитом ($p < 0,001$ и $p_1 > 0,05$, табл. 3). Поскольку этот фермент в основном секретируют сегментоядерные нейтрофилы, то можно заключить об их скоплении в участке инъекции гиалуроновой кислоты.

На 7 недели моделирования пародонтита активности эластазы в десне животных повысилась в большей степени – на 44,4% ($p < 0,001$), что говорит об интенсификации воспаления под влиянием алиментарного поступления перекисей. Через 4 недели после введения 1,4 %, 2 % и 3 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом этот маркер воспаления уже не превышал значения в десне крыс с пародонтитом, а соответствовал этому уровню ($p_1 > 0,05 - 0,1$). Только инъекции 4 % гиалуроновой кислоты с маннитолом на этом сроке исследования увеличивали степень воспаления, вызванную пародонтитом, поскольку активность эластазы в десне достоверно превышала уровень этого показателя у крыс с пародонтитом ($p_1 < 0,05$).

На последнем этапе исследования через 9 недель моделирования пародонтита активность эластазы в десне крыс была увеличена на 41,9 % ($p < 0,001$). В

отличие от предыдущих сроков, уровень этого маркера воспаления был достоверно снижен в десне крыс после инъекций 1,4 %, 2 % и 3 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом ($p_1 < 0,01 - 0,05$), но одновременно был выше и нормальных значений ($p < 0,02 - 0,05$). Если содержание МДА и активность КФ в этих группах на последнем этапе нормализовалась, то активность эластазы после инъекций 1,4 %, 2% и 3 % гиалуроновой кислоты с маннитолом сохранилась высокой по сравнению с нормальным уровнем. При этом через 6 недель после инъекций 4 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом активность эластазы в десне крыс снизилась более значительно и соответствовала нормальному уровню ($p > 0,1$ и $p_1 < 0,001$, табл. 3). Это свидетельствует наряду с нормализацией содержания МДА и активности КФ в десне крыс, которым ввели 4 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом, о полном отсутствии воспаления в мягких тканях пародонта животных с пародонтитом, а значит и о выраженном противовоспалительном действии препарата, содержащего 4 % несшитую гиалуроновую кислоту с маннитолом.

Выводы. 1. Алиментарный избыток перекисей липидов вызывает развитие воспалительных процессов (увеличение активности эластазы), нарушение целостности клеточных мембран (повышение активности КФ) и интенсификацию ПОЛ (содержание МДА) в десне животных. Установленные нарушения усугубляются на протяжении моделирования патологии.

2. Одноразовые инъекции 1,4 %, 2 % и 3 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом 0,9 % в десну крыс с пародонтитом оказывают антиоксидантное (уровень МДА) и мембранопротекторное (активность КФ) действие, более выраженное через 4-6 недель. При этом самые низкие значения исследуемых маркеров воспаления зарегистрированы в десне крыс через 6 недель после инъекций 4 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом.

3. Через 2 недели после введения в десну препаратов гиалуроновой кислоты, независимо от ее концентрации, отмечается развитие воспаления (повышение активности эластазы), степень которого превышает у крыс с пародонтитом. Интенсивность воспаления снижается через 4 недели и более существенно через 6 недель после инъекций. Полное исчезновение воспаления в десне, т.е. нормализация активности эластазы, зарегистрировано только через 6 недель после введения препарата, содержащего 4 % несшитой гиалуроновой кислоты с маннитолом.

Список литературы

1. **White Paper on Prevention and Management of Periodontal Diseases for Oral Health and General Health.** FDI Global Periodontal Health Project / T. Team, D. Herrera, J. Meyle [at al.] // FDI World Dental Federation. – 2018: 20.
2. **Черкасов С. М.** Анализ распространенности заболеваний зубочелюстной системы, формирующих спрос на стоматологические услуги / С. М. Черкасов // Журнал Фундаментальные исследования. – 2014. – № 2 – С. 186-189.
3. **Левицкий А. П.** Методы экспериментальной стоматологии. Учебное пособие / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, С. А. Демьяненко. – Симферополь, ООО «Изд-во Тарпан», 2018. – 78 с.
4. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости. Методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одеса: КП «Одеська міська друкарня»,

2010. – 15 с.

5. **Левицкий А. П.** Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов – К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

6. **Лапач С. Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. К.: Морион, 2000. – 320 с.

7. **Грудиянов А. И.** Биохимические исследования различных физиологических сред и тканей при воспалительных заболеваниях пародонта (литературный обзор) / А. И. Грудиянов // Пародонтология. – 1997. – № 4 (6). – С. 3-13.

REFERENCES

1. **Team T., Herrera D., Meyle J. et al.** White Paper on Prevention and Management of Periodontal Diseases for Oral Health and General Health. FDI Global Periodontal Health Project. FDI World Dental Federation. 2018: 20.

2. **Cherkasov S. M.** Analysis of the prevalence of dental-maxillary diseases that form the demand for dental services. *Zhurnal Fundamentalnye issledovaniya*. 2014; 2: 186-189.

3. **Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Dem'yanenko S. A.** *Metody eksperimentalnoy stomatologii. Uchebnoe posobie* [Methods of experimental dentistry. Tutorial]. *Simferopol, Tarpan*, 2018: 78.

4. **Levitskiy A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. et al.** Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. *Odessa, KP OGT*, 2010:16.

5. **Levitskiy A. P., Stefanov A. V.** *Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i yeye ingibitorov* [Methods for determination of activity of elastase and its inhibitors]. *Kiev, GFC*, 2002: 15.

6. **Лapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N.** *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. *Kiev, Morion*, 2000: 320.

7. **Grudiyaynov A. I.** Biochemical studies of various physiological media and tissues in inflammatory periodontal diseases (literature review). *Parodontologiya*. 1997; 4 (6): 3-13.

Поступила 15.01.19

