

IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.

20. **Rebrova O. Yu.** *Statisticheskii analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program «Statistika»* [Statistical analysis of medical data. Application of the software package «Statistics»]. Moskva, Media Sfera, 2002.

Поступила 05.02.18



УДК 615.31+615.451

**О. В. Кононова, А. В. Борисенко, д. мед. н.,  
\*А. П. Левицкий, д. биол. н.**

Национальный медицинский университет  
им. О. О. Богомольца  
\*Государственное учреждение «Институт  
стоматологии и челюстно-лицевой хирургии  
национальной академии медицинских наук Украины

### ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТА КРЫС

*В качестве блокаторов симпатической системы были использованы зоксон (в дозе 0,4 мг/кг), сибазон (в дозе 1 мг/кг) и ницерголин (в дозе 2 мг/кг). В качестве блокатора парасимпатической системы использовали атропин (в дозе 1 мг/кг). Блокаторы наносили на слизистую полости рта крыс в составе гелей в течение 30 дней. Установлено, что адrenoблокаторы повышают в десне активность лизоцима и снижают степень дисбиоза и активность каталазы, однако увеличивают минерализующую активность костной ткани пародонта и снижают степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти. Атропин также, как и адrenoблокаторы, повышает в десне активность лизоцима и в костной ткани минерализующую активность, снижая степень ее атрофии, однако в отличие от адrenoблокаторов оказывает противовоспалительное действие на пародонт.*

**Ключевые слова:** пародонт, адrenoблокаторы, атропин, дисбиоз, воспаление, лизоцим, минерализующая активность кости.

**О. В. Кононова, А. В. Борисенко,  
\*А. П. Левицкий**

Національний медичний університет  
ім. О. О. Богомольця  
\*Державна установа «Інститут стоматології  
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії  
медичних наук України»

### ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА СТАН ПАРОДОНТА ЩУРІВ

*В якості блокаторів симпатичної системи були використані зоксон (в дозі 0,4 мг/кг), сибазон (в дозі 1*

*мг/кг) і ницерголін (в дозі 2 мг/кг). В якості блокатора парасимпатичної системи було використано атропін (в дозі 1 мг/кг). Блокатори наносили на слизову порожнину рота щурів в складі гелів на протязі 30 днів. Встановлено, що адrenoблокатори підвищують в яснах активність лізоцима та знижують ступінь дисбіозу і активність каталази, однак збільшують мінералізуючу активність кісткової тканини пародонта та знижують ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи. Атропін також, як і адrenoблокатори, підвищує в яснах активність лізоцима, а в кістковій тканині – мінералізуючу активність, знижуючи ступінь її атрофії. Однак, на відміну від адrenoблокаторів, здійснює прозапальну дію на пародонт.*  
**Ключові слова:** пародонт, адrenoблокатори, атропін, дисбіоз, запалення, лізоцим, мінералізуюча активність кістки.

**О. В. Кононова, А. В. Борысенко, А. П. Левицкий**

National Medical University named  
after O. O. Bogomolets  
\*State Establishment «The Institute of Stomatology and  
Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

### THE INFLUENCE OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM BLOCKERS ON RAT PERIODONTIUM STATE

#### ABSTRACT

**The aim.** To determine the periodontium state after oral application of vegetative nervous system blockers.

**The materials and methods.** Adrenoblockers: zokson in dose 0,4 mg/kg, sibazon in dose 1 mg/kg and nicergolin in dose 2 mg/kg were used into rats. Parasympatic blocker atropine in dose 1 mg/kg was used by oral applications gel into rats. The applications made during 30 days. The activities of elastase, lysozyme, catalase and contents of MDA and hyaluronic acid were determined into gum. The activities of alkaline and acid phosphatases and contents of calcium and protein were determined into bone of periodontium.

**The findings.** Adrenoblockers raised the lysozyme activity but reduced the degree of dysbiosis and catalase activity into gum. Adrenoblockers raised the mineralisation activity of periodontal bone and reduced the degree of atrophy alveolar bone. Atropine raised the lysozyme activity into gum and the mineralisation activity into bone, but manifested proinflammation action in periodontium.

**The conclusion.** Adrenoblockers have periodontoprotective effect. Atropine may provoke inflammation into gum.

**Key words:** periodontium, adrenoblockers, atropine, dysbiosis, inflammation, lysozyme, mineralisation activity of bone.

Нейроблокаторы используются в медицине для снятия повышенной нервной активности, возникающей при ряде заболеваний и определяю-

щей возникновение таких заболеваний как артериальная гипертензия, нейродермиты, глосодениты и др. [1-3].

Особый интерес представляют нейробокаторы вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической), поскольку они регулируют в организме почти все метаболические процессы [4, 5].

**Цель настоящего исследования.** Определение влияния на состояние пародонта ряда адреноблокаторов (зоксон, сибазон, ницерголин) и блокатора парасимпатической системы атропина.

**Материалы и методы исследования.** В качестве адреноблокаторов использовали зоксон (доказон модилат производства фирмы «Зенти-ва» (Чехия), ницерголин производства корпорации «Артериум» от фирмы «Галичфарм» (Украина) и сибазон (диазепам) производства фирмы «Интерхим» (Украина). Из этих адреноблокаторов готовили гель следующего состава:

зоксон – 8 мг;

сибазон – 20 мг;

ницерголин – 40 мг;

4 %-ный гель КМЦ-На соль – до 100 мл.

В качестве блокатора парасимпатической системы использовали атропин в виде геля на 4 %-ном КМЦ-На соль (0,2 мг/мл). Атропин (атропин оротат) производства ООО «Опытный завод ГНЦЛС» (Украина).

Эксперименты были проведены на 18 белых крысах линии Вистар (самки, 1,5 месяцев, средняя живая масса  $60 \pm 5$  г), распределенных в 3 равные группы: 1-ая – контроль, получала ежедневные аппликации по 0,3 мл на слизистую оболочку полости рта (СОПР) «пустого» геля, не содержащего ни адреноблокаторов, ни атропина; 2-ая – получала аппликации на СОПР по 0,3 мл геля, содержащего адреноблокаторы (дозы адреноблокаторов: зоксона – 0,4 мг/кг, сибазона – 1,0 мг/кг, ницерголина – 2,0 мг/кг) и 3-я – получала аппликации по 0,3 мл геля с атропином (доза атропина 1 мг/кг).

Таблица 1

Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на уровень маркеров воспаления в десне крыс ( $M \pm m$ ,  $n=6$  в каждой группе)

№№ пп	Группы	Эластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль	$32,5 \pm 3,9$	$22,6 \pm 1,2$
2	Адреноблокаторы	$32,8 \pm 4,9$ $p > 0,8$	$19,2 \pm 1,9$ $p > 0,05$
3	Атропин	$43,9 \pm 3,5$ $p < 0,05; p_1 > 0,05$	$28,2 \pm 2,0$ $p < 0,05; p_1 < 0,015$

*Примечание:*  $p$  – в сравнении с гр. 1;  $p_1$  – в сравнении с гр. 2.

Через 30 дней животных умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Выделяли десну, вычленили нижнюю челюсть и выделяли кости для биохимического исследования.

В гомогенате десны определяли уровень биохимических маркеров воспаления [6]: активность эластазы и содержание малонового диальдегида (МДА), показатель микробного обсеменения активность бактериального фермента уреазы [7], активность лизоцима (показатель уровня неспецифического иммунитета) [7] и активность антиоксидантного фермента каталазы [6]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по А. П. Левицкому [7], а по соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [6].

В гомогенате костной ткани определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [8], содержание кальция [8] и белка по Лоури [8]. По соотношению активности фосфатаз

(ЩФ/КФ) рассчитывали минерализующий индекс (МИ) [9], а по соотношению содержания кальция и белка – степень минерализации (СМ) [9].

На препарате нижней челюсти определяли степень атрофии альвеолярного отростка по А. В. Николаевой [10], а также пораженность зубов кариесом [11].

Все результаты опытов подвергали стандартной статобработке [12].

**Результаты и их обсуждение.** В табл. 1 представлены результаты определения в десне уровня маркеров воспаления: эластазы и МДА. Из этих данных видно, что адреноблокаторы не оказывают существенного влияния на уровень маркеров воспаления в отличие от атропина, который достоверно повышал уровень обоих маркеров: эластазы на 35 % и МДА на 25 %, что может указывать на провоспалительное действие атропина.

В табл. 2 показана активность в десне уреазы и лизоцима. Видно, что блокаторы (и адреноблокаторы, и атропин) не влияют существенно на

активность уреазы (атропин лишь проявляет тенденцию к повышению). В то же время все блокаторы значительно повышают активность лизоцима: адrenoблокаторы на 56 %, а атропин

на 111 %. В результате этого оральные аппликации и адrenoблокаторов, и атропина существенно снижают степень дисбиоза (рис. 1).

Таблица 2

**Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на активность уреазы и лизоцима в десне крыс (M±m)**

№№ пп	Группы	Уреазы, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг
1	Контроль	2,07±0,19	233±40
2	Адrenoблокаторы	1,97±0,12 p>0,3	364±49 p<0,05
3	Атропин	1,51±0,26 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05	492±7 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05

Примечание: см. табл. 1.

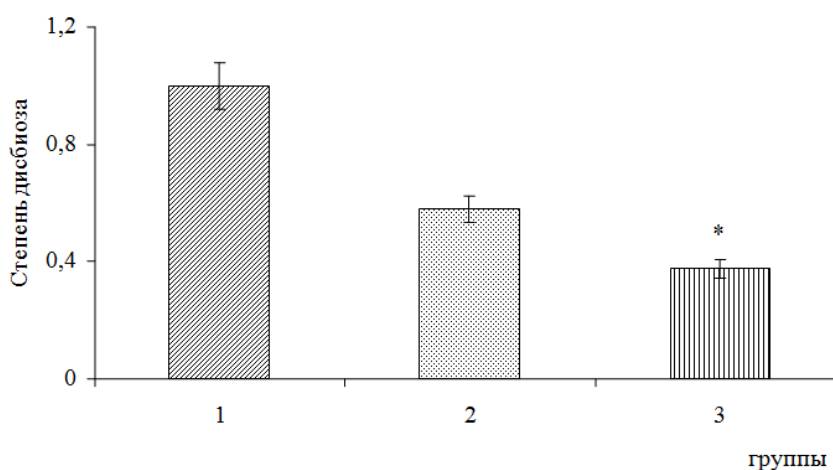


Рис. 1. Степень дисбиоза десны крыс, получавших оральные гели с адrenoблокаторами (2) и атропином (3) (\* – p<0,05 в сравнении с гр. 1).

Таблица 3

**Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на уровень каталазы и индекса АПИ в десне крыс (M±m)**

№№ пп	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ
1	Контроль	7,2±0,1	3,1±0,6
2	Адrenoблокаторы	5,5±0,4 p<0,01	2,9±0,2 p>0,6
3	Атропин	6,9±0,2 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	2,4±0,3 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,05

Примечание: см. табл. 1.

В табл. 3 представлены результаты определения в десне активности каталазы и индекса АПИ. Из этих данных видно, что адrenoблокаторы достоверно снижают активность каталазы на 24 %, тогда как атропин практически не влияет на активность каталазы. Индекс АПИ мало изменится после воздействия блокаторов.

В табл. 4 представлены результаты определения в костной ткани пародонта активности фосфатаз. Видно, что оба препарата (адrenoблокаторы и атропин) достоверно увеличивают ак-

тивность обеих фосфатаз, причем в большей степени атропин. Поскольку все блокаторы активируют в большей степени ЩФ, то индекс МИ достоверно возрастает после аппликаций блокаторов.

В табл. 5 представлены результаты определения в кости пародонта содержания кальция и белка. Видно, что все блокаторы не оказывают значительного влияния на эти показатели и поэтому степень минерализации костной ткани пародонта существенно не изменилась (рис. 2).

Таблица 4

**Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на активность фосфатаз  
в костной ткани пародонта крыс (M±m)**

№№ пп	Группы	ЩФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг
1	Контроль	20,6±2,9	5,6±0,5
2	Адреноблокаторы	42,5±3,5 p<0,01	8,3±0,2 p<0,01
3	Атропин	49,2±5,1 p<0,01; p <sub>1</sub> >0,05	10,6±0,5 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 5

**Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на содержание кальция и белка  
в костной ткани пародонта крыс (M±m, n=6)**

№№ пп	Группы	Кальций, моль/кг	Белок, г/кг
1	Контроль	1,87±0,11	28,7±1,9
2	Адреноблокаторы	1,87±0,05 p=1,0	29,7±1,4 p>0,5
3	Атропин	2,13±0,14 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	32,3±2,3 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05

Примечание: см. табл. 1.

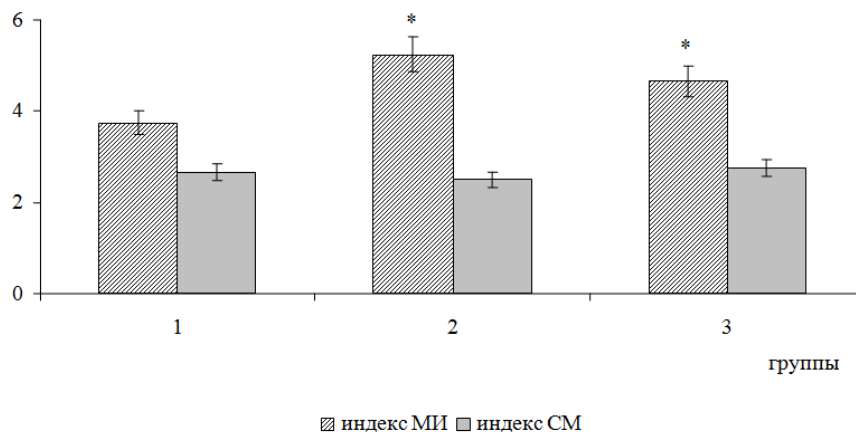


Рис. 2. Минерализующий индекс (МИ) и степень минерализации (СМ) костной ткани крыс, получавших оральные гели с адреноблокаторами (2) и атропином (3) (\* – p<0,05 в сравнении с гр. 1)

Таблица 6

**Атрофия пародонта и пораженность зубов кариесом у крыс,  
получавших блокаторы вегетативной нервной системы (M±m, n=6)**

№№ пп	Группы	Атрофия пародонта, %	Число кариозных поражений на 1 крысу
1	Контроль	27,9±1,0	5,9±0,5
2	Адреноблокаторы	24,1±0,9 p<0,05	6,3±0,7 p>0,3
3	Атропин	23,7±0,8 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,3	5,3±0,2 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05

Примечание: см. табл. 1.

В табл. 6 представлены результаты определения степени атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти и числа кариозных поражений зубов у крыс, получавших блокаторы вегетативной нервной системы. Видно, что все блокаторы досто-

верно снижают атрофию пародонта (несколько больше атропин) и мало влияют на пораженность зубов кариесом (хотя и в этом случае атропин оказался несколько более эффективным).

Таким образом, проведенные нами исследо-

вания показали, что адреноблокаторы активируют в десне лизоцим, снижают степень дисбиоза и активность каталазы и увеличивают минерализующую активность костной ткани пародонта.

Атропин повышает в десне уровень маркеров воспаления, активность лизоцима и повышает в костной ткани минерализующую активность.

Оба препарата блокаторов достоверно снижают степень атрофии пародонта.

**Выводы.** 1. Комплекс адреноблокаторов (зоксон + сибазон + ницерголин) оказывает антидисбиотическое и пародонтопротекторное действие, а также повышает уровень индекса МИ.

2. Атропин оказывает на десну провоспалительное и антидисбиотическое действие, повышает минерализующую активность костной ткани пародонта и снижает степень атрофии альвеолярного отростка.

### Список литературы

1. Кононова О. В. Влияние линкомицина на биохимические показатели сыворотки крови крыс при стоматогенном воздействии адреналина / О. В. Кононова, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2017. – № 2(99). – С. 8-11.
2. Брагин А. В. Физиологическая оценка лиц с различной устойчивостью зубов к кариесу / А. В. Брагин // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2001. – № 5. – С. 35-36.
3. Барабой В. А. Свободнорадикальные механизмы нейродегенеративной патологии (обзор литературы) / В. А. Барабой // Журнал АМН України. – 2001. – т. 7, № 2. – С. 219-231.
4. Effects of caffeine and theophylline on the development of dental caries in rats / A. P. D. B. Ruenis, P. L. Rosalen, M. C. Volpato [et al.] // Biol. and Pharm. Bull. – 2000. – 23, № 3. – P. 339-343.
5. Кононова О. В. Влияние оральных гелей квертулина и адреноблокаторов на состояние пародонта у крыс с адреналиновым стрессом / О. В. Кононова, А. В. Борисенко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2016. – № 4(97). – С. 8-11.
6. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.
7. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] – К.: ГФЦ, 2007. – 22 с.
8. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. К.: ГФЦ МЗУ, 2005. – 50 с.
9. Ферментативный метод оценки stanu кісткової тканини / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 17-21.
10. Методы экспериментальной патологии пародонта / О. В. Деньга, О. А. Макаренко, Т. В. Томила [и др.]. – В кн. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. «Экспериментальная стоматология». Ч. 1. «Экспериментальные модели стоматологических заболеваний». – Одесса, 2017. – С. 68-102.
11. Экспериментальный кариес зубов / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, В. С. Иванов [и др.]. / В кн. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. «Экспериментальная стоматология». Ч.

1. «Экспериментальные модели стоматологических заболеваний». – Одесса, 2017. – С. 59-67.
12. Лапач О. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / О. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

### REFERENCES

1. Kononova O. V., Levitsky A. P. The influence of lincomycin upon the biochemical indices in rat serum at stomatogenic action of adrenalin. *Visnyk stomatologii*. 2017; 2(99): 8-11.
2. Bragin A. V. Physiological appreciation of the patients with different stability of teeth to caries. *Nauchnyi vestnik Tiimenskoi meditsinskoi akademii*. 2001; 5: 35-36.
3. Baraboi V. A. The frey radical mechanisms of neurodegenerative pathology (review). *Zhurnal AMN Ukraini*. 2001; 7(2): 219-231.
4. Ruenis A. P. D. B., Rosalen P. L., Volpato M. C. [et al.]. Effects of caffeine and theophylline on the development of dental caries in rats // Biol. and Pharm. Bull. – 2000. – 23, № 3. – P. 339-343.
5. Kononova O. V., Borisenko A. V., Levitsky A. P. The influence of oral gels of quertulin and adrenergic blockers upon the state of periodontium in rats with adrenalin stress. *Visnyk stomatologii*. 2016; 4(97): 8-11.
6. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [i dr.]. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010: 16.
7. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [i dr.]. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 22.
8. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [i dr.]. *Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskie rekomendatsii* [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005: 50.
9. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. [i dr.]. The enzymatic method of the estimation of the state of osseous tissue. *Odeskiy medychnyy zhurnal*. 2006; 3: 17-21.
10. Den'ga O. V., Makarenko O. A., Tomilina T. V. [i dr.]. The methods of experimental pathology of periodontite. In book: *The Experimental stomatology*. P. 1. The experimental models of Stomatological diseases (Levitsky A. P., Shnaider S. A.). Odessa, KP OGT, 2017: 68-102.
11. Levitsky A. P., Denga O. V., Ivanov V. S. [i dr.]. *Eksperimentalnyi karies zubov [The experimental dental caries]. Eksperimentalnaia stomatologiya. Ch. I. Eksperimentalnye modeli stomatologicheskikh zabolevaniy*. [The experimental stomatology. P. I. The experimental models of stomatological diseases]. Odessa: KP OGT, 2017: 59-67.
12. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiev, Morion, 2000: 320.

