

УДК 591.14.71.42/44:599.323.4:615.21
© Лузин В.И., Носкова А.В., 2011

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ БЕЛЫХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ И СИЛИБОРА

Лузин В.И., Носкова А.В.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Производные барбитуровой кислоты достаточно широко применяются как в медицине для лечения больных эпилепсией, так и в быту (токсикомании и др.) [9]. В ходе их применения было обнаружено, что использование барбитуратов у больных эпилепсией сопровождается нарушением фосфорно-кальциевого обмена, минеральной плотности костей и их рентгенологической структуры [3, 6]. В настоящее время достаточно полно изучено влияние барбитуратов на морфогенез трубчатых костей [10]. Однако целостных сведений о влиянии производных барбитуровой кислоты на морфогенез лицевого черепа и зубочелюстного аппарата в настоящее время не имеется. Сведения о возрастных аспектах влияния барбитуратов на морфогенез зубочелюстной системы отсутствуют вообще.

Поэтому **цель данного исследования** - изучить в эксперименте особенности химического состава нижней челюсти (НЧ) в условиях употребления производных барбитуровой кислоты – фенобарбитона и бензонала, а также обосновать возможности применения силибора как корректора выявленных изменений. Работа является фрагментом НИР Луганского государственного медицинского университета “Особливості морфогенеза кісткової, імунної та ендокринної систем під впливом екологічних чинників” (государственный регистрационный номер - 0103U006652).

Материал и методы. Исследование было проведено на 216 белых крысах-самцах двух возрастных групп: неполовозрелых (с исходной массой 50-55 г в возрасте 1 месяца от рождения) и репродуктивного возраста (с исходной массой 180-200 г в возрасте 5 месяцев). Животные были разделены на серии в зависимости от использованного препарата. Первые две серии (Ф1 и Ф2) – животные, получавшие фенобарбитон в дозах соответственно 30 и 70 мг/кг массы тела животного. Третья (Б) – крысы, которым вводили 35 мг/кг бензонала. Контролем (К) служили животные получавшие дистиллированную воду из расчёта 10 мл/кг. Серию С составляли крысы, которые на фоне введения 30 мг/кг фенобарбитона получали силибор в дозе 80 мг/кг массы тела животного. Препараты вводились ежедневно в виде суспензии на дистиллированной воде при помощи желудочного зонда. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Все манипуляции на животных выполняли в соответствии с

правилами Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях [8].

По истечении сроков эксперимента (7, 15, 30 и 60 дней) животных декапитировали под эфирным наркозом. Выделяли и очищали от мягких тканей НЧ, после чего разделяли костное вещество и зубы. Химическое исследование состояло в определении содержания воды, органических и минеральных веществ в костном веществе, а также в минерализованных тканях зубов, которые рассчитывали весовым методом, последовательно, после высушивания костей до постоянного веса при температуре 105°C в сушильном шкафу и озоления в муфельной печи при температуре 450-500°C в течение 12 часов [5]. Полученную золу растирали в фарфоровой ступке и хранили в герметичных микропробирках. Для дальнейшего исследования 10 мг золы растворяли в 2 мл 0,1 Н химически чистой соляной кислоты, довели до 25 мл бидистиллированной водой. В полученном растворе определяли содержание натрия, калия, кальция и фтора на атомно-абсорбционном фотометре типа “Сатурн”-2 в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени [1,7], а также содержание фосфора колориметрически по Бригсу на электрофотоколориметре КФК-3 [2].

Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [8].

Результаты и их обсуждение. Все полученные результаты обязательно сравнивались с показателями, полученными при исследовании у интактных животных. У интактных неполовозрелых животных за период с 7 по 60 дни наблюдения содержание воды в костном веществе НЧ уменьшилось с 38,87±0,80% до 33,27±0,85%, содержание органических веществ уменьшилось с 24,46±0,57% до 24,20±0,69%, а доля минеральных веществ возросла с 36,67±0,30% до 42,53±0,47%. В минерализованных тканях зубов содержание воды также в ходе наблюдения уменьшилось с 17,66±0,75% до 17,33±0,40%, содержание органических веществ - с 20,17±0,60% до 17,47±0,26%, а содержание минеральных веществ увеличилось с 62,17±0,33% до 65,19±0,23%.

В репродуктивный период у интактных животных динамика изменений была анало-

гичной: содержание воды и органических веществ в костном веществе НЧ уменьшилось соответственно с $34,46 \pm 0,99\%$ до $32,40 \pm 0,78\%$ и с $23,40 \pm 0,84\%$ до $23,13 \pm 0,59\%$, а доля минерального компонента возросла с $42,14 \pm 0,51\%$ до $44,47 \pm 0,41\%$.

Динамика макроэлементов в костном веществе НЧ у неполовозрелых крыс за период с 7 по 60 дни была следующей. Содержание кальция и фосфора увеличивалось за период наблюдения соответственно с $14,3 \pm 0,67\%$ до $19,67 \pm 0,31\%$ и с $15,2 \pm 0,65\%$ до $18,63 \pm 0,26\%$. Поскольку содержание кальция увеличивалось быстрее, в ходе наблюдения кальций-фосфорное соотношение возрастало с $0,95 \pm 0,05$ до $1,06 \pm 0,02$, что является следствием увеличения степени кристаллизации костного вещества. Содержание в костном веществе гидрофильных макроэлементов – натрия и калия в ходе наблюдения уменьшилось соответственно с $2,22 \pm 0,12\%$ до $1,73 \pm 0,03\%$ и с $2,27 \pm 0,08\%$ до $1,4 \pm 0,06\%$.

В минерализованных тканях зубов неполовозрелых крыс в ходе наблюдения содержание кальция и фосфора также возросло соответственно с $18,82 \pm 0,34\%$ до $23,8 \pm 0,16\%$ и с $11,83 \pm 0,27\%$ до $13,1 \pm 0,12\%$. В результате также как и в костном веществе, кальций-фосфорное соотношение в тканях зубов увеличилось с $1,59 \pm 0,05\%$ до $1,82 \pm 0,01\%$. Это свидетельствует как об увеличении с возрастом степени кристаллизации биоминерала дентина, так и о том, что степень его кристаллизации выше, чем у биоминерала костного вещества.

Содержание натрия и калия в зубах неполовозрелых животных в ходе эксперимента уменьшилось соответственно с $0,1 \pm 0,02\%$ до $1,01 \pm 0,02\%$ и с $0,86 \pm 0,05\%$ до $0,81 \pm 0,01\%$, а содержание фтора увеличилось с $0,97 \pm 0,03\%$ до $1,61 \pm 0,02\%$.

У репродуктивных животных в ходе наблюдения содержание кальция и фосфора в минерализованных тканях зубов также увеличивалось – соответственно с $22,00 \pm 0,21\%$ до $24,12 \pm 0,15\%$ и с $19,10 \pm 0,15\%$ до $20,07 \pm 0,17\%$. В результате кальций-фосфорное соотношение увеличивалось с $1,15 \pm 0,01$ до $1,20 \pm 0,01$. Содержание натрия и калия в костном веществе НЧ половозрелых крыс продолжало уменьшаться – с $1,60 \pm 0,04\%$ до $1,43 \pm 0,07\%$ и с $1,18 \pm 0,03\%$ до $1,06 \pm 0,02\%$.

При внутрижелудочном введении фенобарбитона в дозировке 30 мг/кг неполовозрелым крысам на 15 день эксперимента содержание воды в костном веществе НЧ превосходило контрольные значения на $12,62\%$, а содержание органических веществ в этот период, напротив, уступало контрольным значениям на $10,31\%$. Отметилась тенденция к уменьшению содержания и минеральных веществ на 7 день на $5,67\%$, а на 60 день на $4,67\%$. В тканях зубов этой группы животных содержание воды

достоверно увеличилось на 15 и 30 дни соответственно на $14,84\%$ и $12,09\%$, а содержание минеральных веществ в этот же период, напротив, уменьшилось на $4,40\%$ и $3,25\%$ соответственно.

В этой группе животных, достоверное снижение кальция и фосфора отмечалось с 15 дня и до конца эксперимента на $6,48\%$, $5,03\%$ ($p > 0,05$) и $5,17\%$ и на $4,06\%$ ($p > 0,05$), $4,17\%$ ($p > 0,05$) и $6,35\%$. Содержание гидрофильных элементов в костном веществе нижней челюсти – натрия и калия превосходило контрольные значения с 15 дня эксперимента, что составило соответственно $9,17\%$, $7,69\%$, $9,63\%$ и $10,95\%$, $7,99\%$, $10,48\%$ соответственно.

Содержание кальция в минерализованных тканях зубов неполовозрелых животных получавших фенобарбитон в дозировке 30 мг/кг было достоверно ниже контрольных показателей на 15 и 30 день наблюдения на $4,58\%$ и $5,59\%$ соответственно. Содержание фосфора было достоверно меньше с 15 по 60 дни на $6,32\%$, $6,03\%$ и $4,58\%$. Содержание гидрофильных элементов – натрия и калия в этой группе было достоверно больше контрольной на 15 и 30 дни соответственно на $14,13\%$, $13,88\%$ и на $11,64\%$, $13,34\%$.

При введении неполовозрелым крысам которые получали фенобарбитона в дозировке 70 мг/кг содержание воды в костном веществе к 7, 15 и 60 дням было больше показателей интактных животных соответственно на $9,94\%$, $15,19\%$ и $12,03\%$, а содержание минеральных веществ – меньше на $8,92\%$, $8,12\%$ и $6,32\%$ соответственно. Удельное содержание органического компонента только на 15 день эксперимента было достоверно меньше контрольных значений на $10,89\%$.

В тканях зубов на 30 день наблюдений содержание воды преобладало над контрольными показателями на $19,06\%$; на 15 день наблюдения показатели минерального состава были меньше контрольных на $3,43\%$, на 30 день – на $3,79\%$, а на 60 день – на $3,66\%$.

В костной золе НЧ этой группы животных достоверное снижение содержания кальция отмечалось на 15 и 60 дни – на $9,41\%$ и $7,37\%$ соответственно, а фосфора – на 30 и 60 дни на $7,17\%$ и $7,33\%$. Содержание гидрофильных элементов превосходило контрольные значения с 15 дня: доля натрия была больше соответственно срокам эксперимента на $13,79\%$, $9,68\%$ и $11,18\%$, а калия на $15,85\%$, $10,04\%$ и $12,38\%$.

В минерализованных тканях зубов неполовозрелых животных содержание кальция было меньше контрольного на 30 и 60 дни на $7,86\%$ и 7% соответственно, а снижение доли фосфора определялось с 15 дня и до конца наблюдения на $5,77\%$, $7,10\%$ и $6,87\%$. Содержание натрия было достоверно больше показателей контрольной группы на 15 и 30 дни на $10,75\%$ и $18,18\%$, а калия – на 15,30 и 60 дни соответ-

ственно на 14,79%, 17,49% и 10,95%. Снижение содержания фтора в минерализованных тканях зубов этой группы животных было достоверным лишь на 60 день, что составило 9,62%.

Введение половозрелым крысам бензонала в дозировке 35 мг/кг массы животного сопровождалось снижением доли минерального компонента костного вещества НЧ только на 15 день эксперимента - на 7,37%. В тканях зубов на 15 день содержание воды превосходило контрольные значения на 10,55%, а содержание минеральных веществ в этот же период было меньше контрольной на 3,1%. Содержание органических веществ на протяжении всего эксперимента не имело достоверных отличий от группы интактных животных.

Что касается макроэлементного состава костного вещества НЧ, то лишь содержание натрия и калия на 15 день были больше контрольных на 7,90% и 10,54% соответственно. В минерализованных тканях зубов также лишь содержание калия было достоверно больше контрольного на 15 день на 6,51%.

Введение половозрелым животным фенобарбитона в дозировке 30 мг/кг и силибора сглаживало изменение состава костного вещества НЧ. В сравнении с группой животных получавших фенобарбитон в дозировке 30 мг/кг на 30 и 60 день эксперимента достоверно увеличилось содержание кальция - на 4,72% и 6,35% соответственно, а содержание фосфора превосходило только на 60 день на 7,45%. Содержание же гидрофильных элементов - натрия и калия были достоверно ниже на 30 и 60 дни на 4,76%, 5,98% и 4,65% ($p > 0,05$), 10,78% соответственно.

Для минерализованных тканей зубов достоверные отличия определялись только в сравнении с группой интактных животных. На 15 и 30 дни отмечалось снижение содержания кальция и фосфора в минерализованных тканях зубов на 4,75%, 4,9% и на 9,48%, 5,23% соответственно. В эти же сроки отмечалось увеличение гидрофильных элементов - натрия и калия на 8,51%, 8,6% и на 12,03%, 11,32% соответственно.

При применении фенобарбитона в дозировке 30 мг/кг массы животного у животных репродуктивного возраста только на 60 день наблюдения содержание минеральных веществ в костном веществе НЧ было меньше, чем у интактных животных на 2,5%. Содержание кальция в костной золе НЧ было достоверно меньше, чем в контрольной группы также на 60 день на 5,67%, а содержание фосфора - ниже на 30 и 60 дни на 4,94% и 7,48% соответственно.

Изменение состава минерализованных тканей зубов у половозрелых животным получавших фенобарбитон в дозировке 30 мг/кг было следующим. Содержание кальция достоверно уступало контрольным показателям на

15 и 30 дни эксперимента соответственно на 3,87% и 5,29%, а содержание фосфора на 15 и 60 дни на 5,58% и 6,61% соответственно. Содержание натрия достоверно превосходило показатели контрольной группы только на 30 день наблюдений на 10,02%.

В группе животных, получавших фенобарбитон в дозировке 70 мг/кг, содержание воды в костной ткани нижней челюсти на 60 день эксперимента было меньше по сравнению с группой интактных животных на 8,29%, а минеральных веществ на 30 день наблюдений меньше на 3,1%, а на 60 день на 3,6%. В тканях зуба удельное содержание минерального компонента на 15 день меньше по сравнению с контрольными значениями на 2,70%, на 30 день на 2,3%, на 60 день на 4,08%.

При этом содержание кальция в костной золе НЧ, было меньше контрольного с 15 дня и до конца эксперимента - на 4,21%, 6,08% и 11,68%, а достоверное снижение фосфора регистрировалось на протяжении всего периода наблюдения и составило 4,28%, 6,51%, 8,29% и 8,64%. Также содержание калия превосходило контрольные показатели с 7 по 60 дни на 11,19%, 9,14%, 7,13% и 8,33%.

В золе зубов половозрелых животных, получавших фенобарбитон в дозировке 70 мг/кг, содержание кальция и фосфора было меньше контрольных значений начиная с 15 дня эксперимента на 5,35%, 6,26%, 6,34% и на 3,8%, 8,65%, 8,09% соответственно. Концентрация натрия превосходила контрольные значения на 15 и 30 дни на 8,97% и 12,83% соответственно, а калия - только на 30 день на 9,58%.

Введение фенобарбитона в дозировке 30 мг/кг и силибора в дозе 80 мг/кг половозрелым животным сопровождалось увеличением содержания калия по сравнению с 5-й группой на 15 день эксперимента на 8,73%. Достоверное увеличение содержания фосфора по сравнению с группой животных получавших только фенобарбитон в дозировке 30 мг/кг отмечалось на 60 день на 5,75%.

При введении половозрелым животным силибора и фенобарбитона в дозировке 30 мг/кг, также как и в костном веществе НЧ на 15 день эксперимента содержание фосфора было меньше на 6,41%, а на 30 день содержание натрия было больше на 7,01% по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Полученные результаты позволяют утверждать, что внутрижелудочное введение производных барбитуровой кислоты (фенобарбитона и бензонала) сопровождается дисбалансом химического состава костного вещества и минерализованных тканей зубов нижней челюсти. Выраженность выявленных отклонений зависит от вида и дозировки препарата, а также от возраста подопытных животных.

Применение силибора в дозе 80 мг/кг на фоне введения фенобарбитона в дозе 30 мг/кг,

как у неполовозрелых животных, так и у животных репродуктивного возраста, выявленные отклонения нивелировало.

Перспективы дальнейших исследований. Для выяснения механизмов дисбаланса

химического нижней челюсти, в дальнейшем будет проведено исследование биологических минералов кости и зубов методом рентгеноструктурного анализа.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Брицке Э.М. Атомно-абсорбционный спектральный анализ / Э.М. Брицке. – М.: Химия. 1982. – 244 с.
2. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. - Минск: Беларусь, - 1976. - С.209 - 211.
3. Кутя С.А. Морфогенез костей скелета половозрелых крыс в условиях применения фенобарбитона / С.А. Кутя // Український медичний альманах. – 2002. – Т.5. - №1. – С. 92-94.
4. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
5. Новиков Ю.В. Применение спектрографии для определения минерального состава костной ткани при гигиенических исследованиях / Ю.В. Новиков, А.В. Аксюк, А.М. Ленточников // Гигиена и санитария. - 1969. - №6. - С.72-76.
6. Окуджава В.М. Фармакологические особенности противосудорожного препарата бензонала и переоценка его терапевтической эффективности (Обзор) / В.М. Окуджава, Б.Г. Чанкветадзе // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1989. – Т. 89. - №11. – С. 136-145.
7. Полуэктов Н.С. Методы анализа по фотометрии пламени / Н.С. Полуэктов. - М.: Химия, 1967. - 307 с.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.
9. Kubota F. Bone mineral density of epileptic on long-term antiepileptic drug therapy: a quantitative digital radiography study / F. Kubota, A. Kifune, N. Shibata [et al.] // Epilepsy Res. – 1999.– Vol.33, №2-3. – P. 93-97.
10. Pena Grinan M.J. Phosphorus-calcium metabolism in children under prolonged treatment with anti-convulsants / M.J. Pena Grinan, M.D. Lluch Fernandes, M.J. Montoya Garcia et al. // An. Esp. Pediatr. – 1991. – Vol. 35. - №3. – P. 169-172.

Лузин В.И., Носкова А.В. Химический состав нижней челюсти белых крыс в условиях употребления производных барбитуровой кислоты и силибора // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, №4. – С. 193-196.

В эксперименте на 216 белых крысах неполовозрелого и репродуктивного возраста исследовали влияние фенобарбитона и бензонала на химический состав нижней челюсти. Установили, что внутрижелудочное введение производных барбитуровой кислоты сопровождается дисбалансом химического состава нижней челюсти. Выраженность выявленных отклонений зависела от вида и дозировки препарата, а также от возраста подопытных животных. Применение силибора в дозе 80 мг/кг на фоне введения фенобарбитона в дозе 30 мг/кг, как у неполовозрелых животных, так и у животных репродуктивного возраста, выявленные отклонения нивелировало.

Ключевые слова: крысы, нижняя челюсть, химический состав, фенобарбитон, бензонал, силибор.

Лузин В.И., Носкова А.В. Хімічний склад нижньої щелепи білих щурів в умовах застосування похідних барбітурової кислоти та сілібору // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, №4. – С. 193-196.

В експерименті на 216 білих щурах статево незрілого та статево зрілого віку досліджували вплив фенобарбітону і бензоналу на хімічний склад нижньої щелепи. Встановили, що внутрішньошлункове введення похідних барбітурової кислоти супроводжується дисбалансом хімічного складу нижньої щелепи. Виразеність визначених відхилень залежала від виду та дозування препарату, а також від віку піддослідних тварин. Застосування сілібору в дозуванні 80 мг/кг на тлі введення фенобарбітону в дозуванні 30 мг/кг, як у статево незрілих, так й у статево зрілих тварин нівелювало визначені відхилення.

Ключові слова: щури, нижня щелепа, хімічний склад, фенобарбітон, бензонал, сілібор.

Luzin V.I., Noskova A.V. Chemical composition of a mandible in white rats under conditions of the use of derivants of the barbituric acid and Siliborum // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, №4. – С. 193-196.

In experiment on 216 white rats of preadolescent and reproductive age investigated influence of Phenobarbitonum and Benzonalum on chemical composition of a mandible. Have established, that intragastric introduction of derivants of the barbituric acid is accompanied by a disbalance of chemical composition of a mandible. Expression of the taped deflections depended on a kind and a drug dosage, and also from age of experimental animals. Siliborum application in a dose of 80 mg/kg against Phenobarbitonum introduction in a dose of 30 mg/kg, both in preadolescent animals, and in animals of the reproductive age, levelled the taped deflections.

Key words: rats, mandible, chemical composition, Phenobarbitonum, Benzonalum, Siliborum.

Надійшла 03.06.2011 р.

Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак