

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.38
УДК 616.314.17-008.1:611.018.4]616.71-007.234

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ІЗ МОДЕЛЬОВАНИМ ОСТЕОПОРОЗОМ

В.М. Лучинський¹, Ю.І. Лучинська²

¹ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кафедра стоматології ФПО,

² Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кафедра дитячої стоматології, м. Тернопіль, Україна

ORCID ID: 0000-0002-9339-2589, Scopus ID: 57215285824, e-mail: lyshunskiyvm@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-8622-7334, Scopus ID: 57218654264, e-mail: luchynska@tdmu.edu.ua

Резюме. Одним із найважливіших компонентів доказової медицини є проведення експериментальних досліджень на тваринах. Це дозволяє виявити механізми розвитку захворювання, вплив ліків та їх токсичність.

Метою нашої роботи є вивчення змін біохімічних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини у крові експериментальних тварин з індукованим остеопорозом при застосуванні різної остеотропної терапії. У нашому експериментальному дослідженні ми використовували 141 кролика для моделювання остеопорозу, індукованого глюкокортикоїдами. Остеотропна терапія проводилась розробленим нами комплексом, починаючи з 7 доби після закінчення моделювання остеопорозу. Тварин з модельованими остеопоротичними явищами ділили на групи залежно від застосування фармакологічних препаратів для репаративного остеогенезу: I група – інтактні; II група – без корекції остеопоротичних явищ; III група – корекція остеопоротичних явищ препаратом «OsteoPro»; IV група – корекція остеопорозу із застосуванням препарату «Вітрум Osteомаг»; V група – отримували комплекс препаратів «OsteoPro»+«Вітрум Osteомаг». Досліджували метаболічні маркери в кістковій тканині, зокрема концентрації кальцію і фосфору, їх співвідношення (Ca/P), активності оксипроліну, лужної фосфатази, кислої фосфатази, їх співвідношення, а також колагенолітичну активність крові.

Встановлено, що застосування препарату «OsteoPro» та комбінації «OsteoPro+Вітрум Osteомаг» у складі коригуючої терапії позитивно вплинуло на рівень біохімічних маркерів, пов'язаних із формуванням та розпадом кісткової тканини. Це проявилось в нормалізації вмісту кальцію і фосфору в крові та їх співвідношень, активності лужної та кислої фосфатази, індексу мінералізації кісткової тканини, колагенолітичної активності крові, рівня оксипроліну. Ці поліпшення спостерігалися порівняно з даними здорових тварин першої групи та тварин із симуляцією остеопорозу, які не отримували остеотропну терапію.

Ключові слова: пародонт, кісткова тканина, кістковий метаболізм, остеопороз.

Вступ. Одним із сучасних і надзвичайно ефективних методів лікування дефектів зубних рядів є імплантація зубних імплантів [1-4]. На сьогодні методи дентальної імплантації можна вважати невід'ємною частиною всієї сучасної стоматологічної допомоги, а також необхідним методом для відновлення зубного ряду при відсутності зубів. Сучасні нанотехнології, що поєднують у собі досягнення оперативної стоматології та ортодонції, обізнаність про будову остеїдної тканини і м'яких тканин порожнини рота, сучасні матеріали, які заповнюють дефекти зубних рядів, є потенціалом для використання зубних імплантів [5-7].

Відомо, що потреба в дентальній імплантації серед пацієнтів значно більша, ніж потреба, яку можна виявити на момент обстеження хворого. Згідно з даними імплантологів [1, 3, 8], до тих, хто потребує імплантації, відносяться пацієнти, які вже користуються зубними протезами, а також пацієнти, у яких є показання до оперативного втручання зі встановлення дентальних імплантів. Виходячи з цього, формується суцільна необхідність в імплантатах з певного віку.

Завдяки значному прогресу біології в останні роки існує можливість аналізувати дію багатьох чинників, що впливають на метаболізм кісткової тканини,

як *in vivo*, так і *in vitro*, що спонукає до більш активного використання експериментального моделювання на тваринах. Незважаючи на те, що процес остеїнтеграції вивчають не перший рік, дотепер залишається невирішеною низка питань, що стосуються особливостей дентальної імплантації в разі остеопатій різного генезу, забезпечення гарної первинної стабільності імплантату, подальшого прогнозування імплантації зубів і профілактики післяопераційних ускладнень [9-12].

Мета дослідження – вивчити зміни біохімічних маркерів мінеральної щільності кісткової тканини у крові експериментальних тварин з модельованим остеопорозом при застосуванні різної остеотропної терапії.

Об'єкт і методи дослідження. З метою доклінічного обґрунтування впливу лікувально-профілактичного комплексу на процеси ремоделювання кісткової тканини та на удосконалення стабілізації детальних імплантів при експериментальному остеопорозі виконані дослідження у віварії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (завідувач віварію – Брикайло Н. М.) та Центральній науково-

дослідній лабораторії (зав. лабораторії старший науковий співробітник Лісничук Н. Є.).

Експериментальний етап дослідження проводили із дотриманням міжнародних норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, узгоджених на I-му Національному конгресі із біоетики (Київ, 2001). Роботу було розглянуто комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 78 від 18.08.2024 р.) та надано позитивну оцінку.

Для експериментальних досліджень використали 141 кроля. З метою вивчення патологічних процесів, що відбуваються в кістковій тканині тварин, використано модель глюкокортикоїдного остеопорозу. Метилпреднізолон натрію (Solu Medrol) вводили підшкірно у дозі 3 мг/кг через день протягом 2 місяців. Остеотропна терапія проводилась розробленим нами комплексом, починаючи з 7 доби після закінчення моделювання остеопорозу. Тварин з модельованими остеопоротичними явищами ділили на групи залежно від застосування фармакологічних препаратів для репаративного остеогенезу: I група – 10 кролів (інтактні); II група – 10 кролів (без корекції остеопоротичних явищ); III група – 40 тварин, яким проводилась корекція остеопоротичних явищ препаратом «OsteoPro»; IV група – 41 тварина, якій для корекції остеопорозу застосовували препарат «Вітрум Остеомаг»; V група – 40 тварин, які отримували комплекс препаратів «OsteoPro»+«Вітрум Остеомаг».

Вивчення маркерів метаболізму в кістковій тканині, а саме: концентрації кальцію (Ca), фосфору (P), їх співвідношення (Ca/P), оксипроліну, активність лужної (ЛФ) і кислоти фосфатази (КФ) та їх співвідношення, колагенолітичну активність крові (КЛА) проводили через 1 та 3 місяці після встановлення імплантів.

При визначенні концентрації іонів кальцію враховували те, що кальцій зразка реагує з метиленовим синім у лужному середовищі, утворюючи забарвлений комплекс, який вимірюється за допомогою електрофотометра.

Неорганічний фосфор зразка реагує з молібдатом у кислому середовищі з утворенням фосфомолібдатного комплексу, який вимірювали за допомогою спектрофотометра.

Лужна фосфатаза каталізує гідроліз безбарвного р-нітрофеніл фосфату (pNPP) до р-нітрофенолу жовтого кольору і неорганічного фосфату. Процедура стандартизована за допомогою мілімолярної поглинальної здатності р-нітрофенолу в установлених умовах. Швидкість посилення абсорбції при 405 нм прямопропорційна активності ферменту.

Методика визначення активності кислоти фосфатази ґрунтується на гідролізі L-нафтилфосфату при pH 5,0 за допомогою кислотної фосфатази (КФ) для одержання L-нафтолу та неорганічного фосфату (Pn). Пендадіол діє, як акцентор фосфату, що підвищує

чутливість реакції; L-нафтол реагує з діазотированим 2-аміно-5-хлортолуол, щоб одержати кольоровий комплекс, прямо пропорційний активності КФ у зразку.

Методика визначення індексу мінералізації розраховується за співвідношенням ферментів лужної і кислоти фосфатаз.

Визначення КЛА плазми крові здійснювали за сумарною кількістю, при ферментативному розщепленні вільного і пептидного – зв'язаного оксипроліну в діагностичній пробі.

Методика визначення оксипроліну у плазмі крові ґрунтується на визначенні оптичної щільності червоного хромогену при його окисненні хлорамином Б та конденсації продуктів окислення з парадиметиламінобензальдегідом (методика L. Bergman, R. Loxley).

На основі результатів, отриманих під час виконання роботи, було створено електронні бази даних. У подальшому їх опрацьовували з використанням програми Microsoft Excel, що входить до пакету Microsoft Office, та програми Statistica. При виконанні статистичної обробки отриманих даних було застосовано наступні методи: аналіз варіаційних рядів, проведення оцінки вірогідності отриманих результатів за критерієм Стюдента. Здобуті варіаційні ряди було перевірено на нормальність розподілу за допомогою критерію Еппса-Паллі. Оскільки цей критерій засвідчив нормальний (гаусівський) характер розподілу даних, ми використовували для опису кожної групи спостережень середнє арифметичне та його середнє квадратичне відхилення. Для проведення оцінки суттєвої різниці отриманих результатів у проаналізованих групах використовували коефіцієнт вірогідності (критерій Стюдента). Цей метод був обраний з-поміж інших, оскільки розподіл (дисперсія) у порівнюваних групах був нормальним (гаусівським) та у процесі аналізу порівнювали попарно лише дві групи спостережень, що власне і є вимогами до застосування такого методу для оцінки суттєвості різниці отриманих результатів медико-біологічних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення.

При визначенні вмісту Ca у крові інтактних тварин I групи встановлено (табл. 1), що його концентрація становила $2,30 \pm 0,04$ ммоль/л. У піддослідних кролів II групи, у яких не проводилась курація остеопоротичних явищ, через 1 місяць після моделювання остеопорозу концентрація Ca у крові суттєво зростала і була в 1,2 рази вищою щодо даних в інтактних тварин I групи ($p < 0,001$). При цьому, у термін спостереження, при курації остеопоротичних явищ за допомогою препаратів «OsteoPro» (III група) і «Вітрум Остеомаг» (IV група), рівень Ca у крові піддослідних тварин також зростав та перевищував дані у групі інтактних тварин у середньому в 1,2 рази ($p < 0,001$).

Водночас, у тварин V групи, у яких курація остеопоротичних явищ здійснювалась за допомогою препаратів «OsteoPro і Вітрум Остеомаг», рівень Ca у крові був у 1,1 рази вище щодо даних у тварин I групи ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Значення вмісту кальцію (ммоль/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни спостереження

Терміни дослідження	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=40	IV група, n=41	V група, n=40
Через 1 місяць	2,30±0,04	2,75±0,03 ○○○	2,67±0,04 ○○○	2,61±0,03 ○○○ **	2,45±0,04 ○***▲▲▲■
Через 3 місяці	2,27±0,03	2,70±0,04 ○○○	2,63±0,03 ○○○	2,53±0,03 ○○○ ** ▲	2,39±0,03 ○***▲▲▲■

Примітки (тут і надалі):

1. Достовірна різниця значень стосовно даних I групи: ○○○ p<0,001; ○○ p<0,01; ○ p<0,05.
2. Достовірна різниця значень стосовно даних II групи: *** p<0,001; ** p<0,01; * p<0,05.
3. Достовірна різниця значень стосовно даних III групи: ▲▲▲ p<0,001; ▲▲ p<0,01; ▲ p<0,05.
4. Достовірна різниця значень стосовно даних IV групи: ■■■ p<0,001; ■■ p<0,01; ■ p<0,05.

Через 3 місяці спостережень у піддослідних тварин II групи рівень Са у крові носив виражену тенденцію до зростання та перевищував дані в інтактних тварин у 1,2 рази (p<0,001). У той же час, у тварин III та IV груп, які отримували остеотропну терапію препаратами «OsteoPro» і «Вітрум Остеомаг», зростання рівня Са у крові мало менш виражений характер та перевищувало дані у тварин I групи в середньому в 1,13 рази (p<0,001). Одночасно, при застосуванні комплексу остеотропних препаратів «OsteoPro+Вітрум Остеомаг» у кролів V групи концентрація Са у крові продовжувала знижуватися та була вірогідно нижче стосовно значень у II, III (p<0,001) та IV групах (p<0,01).

Вміст Р у крові кролів I групи становив 1,14±0,03 ммоль/л (рис. 1). У тварин II групи, які не отримували остеотропної терапії, через 1 місяць дослідження рівень Р у крові зростав та був на 33,33 % вище, ніж у тварин контрольної групи (p<0,001). У піддослідних тварин III, IV і V груп, у яких модельований остеопороз супроводжувався застосуванням корегуючої остеотропної терапії, досліджували зростання у крові вмісту Р стосовно даних в інтактних тварин: у III групі – на 27,19 %, у IV групі – на 30,70 % та у V групі – на 21,92 % (p>0,001).

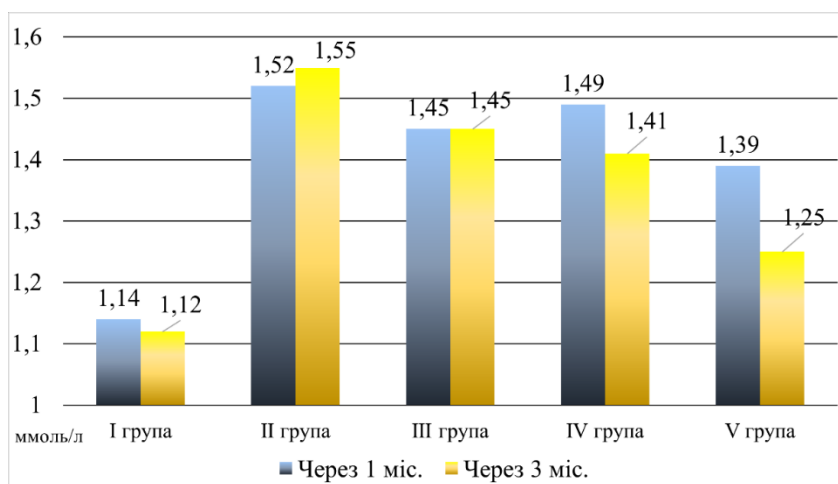


Рис. 1. Значення вмісту фосфору (ммоль/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни спостереження

Через 3 місяці досліджень спостерігали подальше зростання рівня Р у крові тварин II групи, які не отримували остеотропної терапії (p<0,001). При цьому, у групах піддослідних кролів III та IV груп, які отримували коригуючу остеотропну терапію, концентрація Р у крові знижувалась стосовно попереднього терміну дослідження, а отримані дані були вірогідно вищі від значень в інтактних тварин I групи (p>0,001). Слід додати, що у експериментальних тварин V групи вміст Р у крові був у середньому на 11,61 % вище, ніж у кролів I групи та на 24,00 % нижче, ніж у кролів II дослідної групи (p<0,01).

У результаті проведених досліджень (1 місяць спостережень) встановлено, що активність ЛФ у крові інтактних тварин I групи становила 21,30±0,47 мккат/л

(табл. 2). У піддослідних тварин II групи, у яких не проводилась корекція остеопоротичних явищ, активність даного ензиму підвищувалась і була на 25,82 % вище відповідно даних у тварин I контрольної групи (p<0,001). У той же час, у експериментальних кролів решти груп дослідження відзначали більш значне підвищення значень активності ЛФ у крові стосовно даних у тварин I контрольної групи: на 52,58 % – у III групі, курацію модельованого остеопорозу якої проводили за допомогою «OsteoPro»; на 33,33 % – у IV групі, для лікування остеопоротичних явищ якої застосовували «Вітрум Остеомаг»; на 74,65 % – у V групі, курацію модельованого остеопорозу якої проводили комплексом препаратів «OsteoPro + Вітрум Остеомаг» (p<0,001).

Таблиця 2

Значення активності лужної фосфатази (мкат/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни дослідження

Терміни дослідження	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=40	IV група, n=41	V група, n=40
Через 1 місяць	21,30±0,47	26,80±0,70 ooo	32,50±0,38 ooo ***	28,40±0,44 ooo ▲▲▲	37,20±0,34 ooo***▲▲▲■
Через 3 місяці	21,90±0,56	24,60±0,80 o	29,30±0,38 ooo ***	26,09±0,36 ooo ▲▲▲	27,10±0,52 ooo * ▲

Через 3 місяці досліджень у крові експериментальних тварин відзначали зниження активності ЛФ із найнижчими значеннями у II групі (24,60±0,80 мкат/л, $p<0,05$) та IV групі (26,09±0,36 мкат/л, $p<0,001$). У тварин III та V груп дослідження значення активності ЛФ було дещо вище та становило 29,30±0,30 мкат/л ($p<0,001$) при застосуванні «OsteoPro» та 27,10±0,52 мкат/л ($p<0,001$), при використанні комплексу «OsteoPro + Вітрум Остеомаг» для курації остеопоротичних явищ.

Аналіз значень активності кислої фосфатази у крові піддослідних тварин після 1-го місяця

спостережень показав (рис. 2) зростання значень цього показника в усіх групах дослідження стосовно даних у контролі: на 50,58 % – у II групі ($p<0,001$), на 19,04 % – у III групі ($p<0,001$), на 38,09 % – у IV групі ($p<0,001$) та на 17,85 % у V групі ($p<0,001$).

Через 3 місяці досліджень у тварин II групи відзначали подальше зростання активності КФ у крові, значення якої перевищували дані у контролі на 56,55 %, $p<0,001$. Водночас, у групах, яким проводилась курація явищ остеопорозу, визначали зниження активності даного ферменту, однак отримані дані залишались вище щодо даних в інтактних кролів I групи.

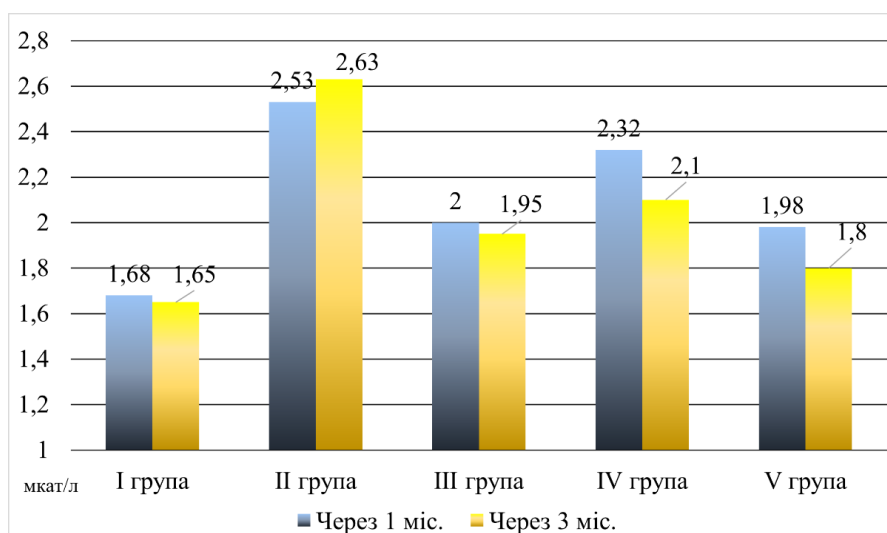


Рис. 2. Значення активності кислої фосфатази (мкат/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни дослідження

Результати проведених досліджень показали, що у тварин I групи колагенолітична активність плазми крові становила 7,87±0,23 мкмоль/л. год (табл. 3). Через 1 місяць досліджень спостерігали підвищення КЛА сироватки крові у тварин всіх експериментальних груп: на 70,00 % – у II групі, на 63,40 % – у III групі, на 65,18 % – у IV групі та на 52,47% – у V групі стосовно даних у контрольній групі, $p<0,001$.

Через 3 місяці досліджень у тварин II групи визначали подальше зростання значень КЛА, які

перевищували дані у тварин I групи на 84,12 % ($p<0,001$). Одночасно у піддослідних тварин решти груп досліджували зниження КЛА сироватки крові відносно даних попереднього терміну дослідження, хоча вони залишались вище, ніж у тварин контрольної групи: на 42,31 % – у III групі, на 50,44 % – у IV групі та на 31,38 % – у V групі ($p<0,001$).

Таблиця 3

Значення колагенолітичної активності плазми крові (ммоль/л. год) в експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни спостереження

Терміни дослідження	I група, n=10	II група, n=10	III група, n=40	IV група, n=41	V група, n=40
Через 1 місяць	7,87±0,23	13,38±0,43 ooo	12,86±0,34 ooo	13,00±0,27 ooo	12,00±0,34 ooo * ■
Через 3 місяці	8,07±0,30	14,49±0,22 ooo	11,20±0,25 ooo ***	11,84±0,20 ooo ***	10,34±0,28 ooo *** ▲ ■■

Вивчення динаміки значень рівня оксипроліну в крові підслідних тварин при лікуванні модельованого остеопорозу за допомогою остеотропних препаратів показало (рис. 3), що через 1 місяць досліджень максимальні значення параметру спостерігали у тварин II групи, яким не проводили корекцію остеопоротичних явищ – 99,24±2,16 мг/л, а отримане значення було на 56,77 % вище, ніж у кролів I

контрольної групи, $p < 0,001$. Найменше значення рівня оксипроліну в крові визначали у V групі, у якій експериментальний остеопороз лікувався за допомогою комплексу препаратів «OsteoPro + Вітрум Остеомаг» 76,85±1,77 мг/л, а отримане значення було на 21,40 % вище, ніж у тварин I контрольної групи, $p < 0,001$.

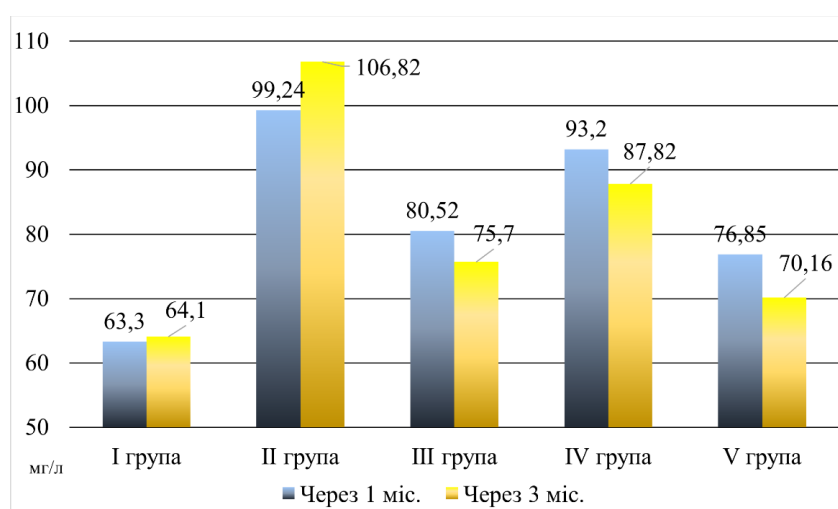


Рис. 3. Значення вмісту оксипроліну (мг/л) у крові експериментальних тварин залежно від способу корекції остеопоротичних явищ у різні терміни спостереження

Через 3 місяці досліджень у II групі підслідних кролів значення рівня оксипроліну спостерігалась тенденція до подальшого зростання, на 68,75 % вище стосовно даних у тварин контрольної групи ($p < 0,001$). У решті групах концентрація оксипроліну у крові знижувалась відносно значень попереднього терміну досліджень, проте була вище, ніж у тварин I контрольної групи: на 19,59 % – у III групі ($p < 0,01$), на 38,73 – у IV групі ($p < 0,001$) та на 10,83 % – у V групі ($p < 0,05$).

Обговорення отриманих результатів. Розвиток остеопорозу супроводжується порушенням внутрішніх кісткових механізмів моделювання і ремоделювання, які тісно пов'язані з гістогенезом клітин і кальційрегулюючої гормональної системи [4, 13-16]. Ключова роль у багатьох біохімічних процесах, що протікають в організмі, належить кальцію та фосфору, вміст яких у крові регулюється за рахунок дії ПТГ та активної форми вітаміну D. Зменшення рівня Са у крові призводить до підвищення секреції ПТГ, який, у свою чергу, знижує секрецію Са з сечею, але посилює секрецію P з сечею та стимулює резорбцію кісток [4, 13, 17].

Узагальнена оцінка співвідношення Са/P показала (рис. 4), що в інтактних тварин значення даного параметру становило $2,02 \pm 0,03$ і було вище, ніж у тварин з модельованим остеопорозом: у II групі – на 8,60 % ($p \geq 0,05$), у III групі – на 9,19 % ($p < 0,001$), у IV групі – на 10,99 % ($p < 0,01$) та у V групі – на 13,48 %, $p < 0,01$, що свідчить про резорбційні процеси в кістковій тканині при остеопоротичних явищах, та корелює із даними, оприлюдненими іншими дослідниками [4, 15, 20].

Одним із найпоширеніших маркерів кісткоутворення вважається лужна фосфатаза, а її зростання вказує на активацію процесів ремоделювання кісткової тканини. У кістковій тканині ЛФ синтезується остеобластами та їх клітинами-попередниками і бере участь у мінералізації кісткового матриксу. До специфічних біохімічних маркерів резорбції кістки відносяться або продукти деградації колагену I типу (вільні амінокислоти і різні типи пептидів), що утворюються в результаті руйнування кісткового матриксу під впливом остеокластів, або ферменти, що беруть участь у цьому процесі, зокрема кисла фосфатаза (КФ) [13, 14].

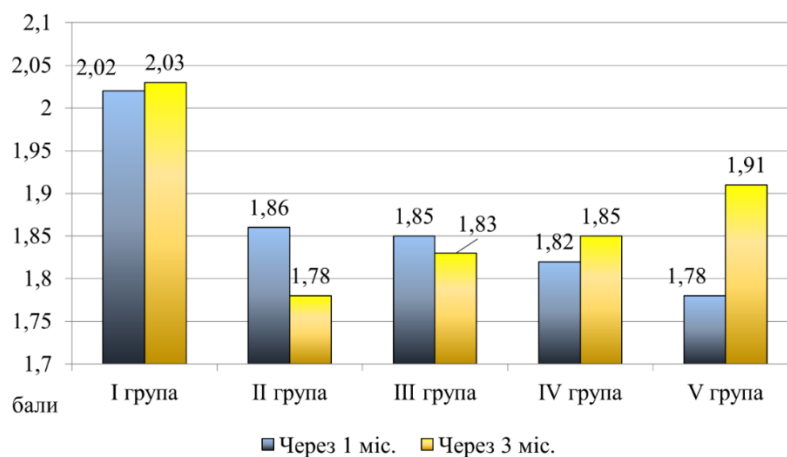


Рис. 4. Узагальнена оцінка співвідношення Ca/P у крові експериментальних тварин у результаті корекції остеопоротичних явищ

На основі отриманих даних нами був розрахований узагальнений індекс мінералізації кісткової тканини (ЛФ/КФ), який показав, що в інтактних тварин контрольної групи значення цього показника становило $12,79 \pm 0,55$ бала (рис. 5). У піддослідних тварин II групи, лікування остеопоротичних явищ яких не проводилось, значення ЛФ/КФ було на 17,20 % нижче стосовно даних у тварин I групи ($p < 0,01$). У тварин IV групи, лікування модельованого остеопорозу яких проводилось за допомогою препарату «Вітрум

Остеомаг», значення ЛФ/КФ було на 4,14 % нижче, ніж у кролів I контрольної групи ($p > 0,05$). Найвище значення індексу мінералізації досліджували у експериментальних тварин III групи, при лікуванні модельованого остеопорозу яких використовували препарат «OsteoPro» ($16,71 \pm 0,36$ бала), і в піддослідних тварин V групи курація остеопоротичних явищ проводилась комбінацією препаратів «OsteoPro + Вітрум Остеомаг» ($19,28 \pm 0,39$ бала).

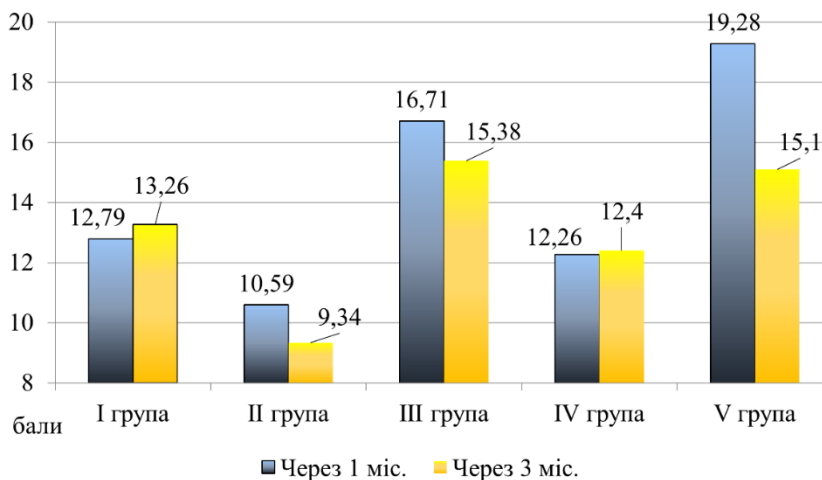


Рис. 5. Узагальнена оцінка значень індексу мінералізації кісткової тканини в експериментальних тварин у результаті корекції остеопоротичних явищ

Відомо, що чисельні патологічні стани і захворювання, у тому числі кісткової тканини, супроводжуються структурно-метаболічними розладами сполучної тканини, для оцінки стану якої досліджують колагенолітичну активність (КЛА) сироватки крові. Джерелом КЛА сироватки крові можуть бути фермент колагеназа й інші протеази тканин, органів травлення, селезінки та формених елементів крові. Відомо, що колагеназа відіграє пускову роль у розщепленні колагену. Для оцінки резорбції кістки застосовується показник рівня оксипроліну у біологічних рідинах. Характерною рисою всіх колагенів є присутність у їх первинній структурі гідроксипроліну і гідроксилізіну. Незважаючи на недостатню специфічність, відсутність явних розходжень між утворенням і

резорбцією кісткової тканини та наявністю сторонніх впливів, визначення оксипроліну є показником, який найчастіше використовують для оцінки обміну речовин у кістковій тканині [15, 18-20]. Результати проведених досліджень показали підвищення рівня колагенолітичної активності плазми крові та оксипроліну у тварин з модельованим остеопорозом, а застосування коригуючої терапії позитивно впливало на динаміку біохімічних маркерів утворення і резорбції кісткової тканини, що підкреслювалось нормалізацією значень.

Висновки. Аналізуючи отримані дані, можемо стверджувати, що застосування поєданого комплексу препаратів «OsteoPro+Вітрум Остеомаг» дозволяє значно покращити біохімічні параметри крові тварин, які обумовлюють складний каскад

ремоделювання кісткової тканини. Застосування вищезгаданих препаратів поодиноці, при курації модельованого остеопорозу, не викликали переконливого покращення значень маркерів кісткового ремоделювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці комплексу медикаментозних засобів для стабілізації дентальних імплантів у хворих із низькою мінеральною щільністю кісткової тканини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Dental implants inserted in male versus female patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2015; 42(9):709-722. <https://doi.org/10.1111/joor.12308>
2. Kern M, Behrendt C, Fritzer E, et al. 5-year randomized multicenter clinical trial on single dental implants placed in the midline of the edentulous mandible. *Clinical Oral Implants Research*. 2021; 32(2):212-221. <https://doi.org/10.1111/clr.13692>
3. Makeev V, Krupnyk A-S, Vares Ya, Krupnyk N. Dental implantation in prosthetic rehabilitation of dental arches small defects in adolescents. *Suchasna stomatolohiia*. 2017; 3:70-73. (In Ukrainian). http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2017_3_17.
4. Prots HB. Biokhimichni markery kistkovoho remodeliuvannia v prohnouzovanni rezultativ dentalnoi implantatsii. *Terapevtyka*. 2021; 2(1):22-26. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.22>
5. Aydemir CA, Arisan V. Accuracy of dental implant placement via dynamic navigation or the freehand method: A split-mouth randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2020; 31(3):255-263. DOI: 10.1111/clr.13563. Epub 2019 Dec 29.
6. Leles CR, Dias DR, Nogueira TE, McKenna G, Schimmel M, Jordão LM. Impact of patient characteristics on edentulous subjects' preferences for prosthodontic rehabilitation with implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2019; 30(3):285-292. Available from: <https://doi.org/10.1111/clr.13414>
7. Muller F, Al-Nawas B, Storelli S, et al. Small-diameter titanium grade IV and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: Ten-year results from a double-blind, randomised controlled split-mouth core-trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2024; 35(1):77-88. Available from: <https://doi.org/10.1111/clr.14199>
8. Khaletska V, Komarytsia O. Modern technologies and methods of dental implant placement. *Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*. 2024; 5(14):108-114. (In Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-5-18>
9. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 world workshop on the classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018; 45(Suppl 20):286-291. Available from: <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
10. Chappuis V, Avila-Ortiz G, Araújo M G, et al. Medication-related dental implant failure: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2018; 29(Suppl 16):55-68. Available from: <https://doi.org/10.1111/clr.13137>
11. de Resende GP, Jordão LMR, de Souza JAC, et al. Single versus two-implant mandibular overdentures using early-loaded titanium-zirconium implants with hydrophilic surface and ball attachments: 1-year randomized clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2021; 32(3):359-368. Available from: <https://doi.org/10.1111/clr.13707>
12. Naseri R, Yaghini J, Feizi A. Levels of smoking and dental implants failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2020; 47(4):518-528. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13257>
13. Albeshri S, Alblaiheh A, Niazy AA, Ramalingam S, Sundar C, Alghamdi HS. Biomarkers as Independent Predictors of Bone Regeneration around Biomaterials: A Systematic Review of Literature. *J Contemp Dent Pract*. 2018; 19(5):605-618. PMID: 29807974
14. Hodovana OI. Modern principles of etiology and pathogenesis of generalized dystrophic-inflammatory periodontal diseases with concomitant systemic osteopenia. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017; 1(137):35-41. (in Ukrainian). Available from: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/1803/1/Hodovana_Modern_principles_of_etiology.pdf
15. Luchynskyi VM, Balaban TI, Luchynskyi MA, Luchynska YuI, Stakhanska OO, Zmarko YuK. Stan metabolizmu kistkovoї tkanyny u khvorykh iz zakhvoriuvanniamy tkanyn parodonta. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2024; 2:30-34. (in Ukrainian). DOI: 10.32782/2226-2008-2024-1
16. Shcherba V, Machogan V, Luchynskyi V, Korda M, Delibashvili D, Svanishvili N. Correlation between connective tissue metabolism and thyroid dysfunction in rats with periodontitis. *Georgian Medical News*. 2019; 297(12):145-149.
17. Halling Linder C, Ek-Rylander B, Krumpel M, al. Bone Alkaline Phosphatase and Tartrate-Resistant Acid Phosphatase: Potential Co-regulators of Bone Mineralization. *Calcif Tissue Int*. 2017; 101(1):92-101. DOI: 10.1007/s00223-017-0259-2
18. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. 2016;82:42-9. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.046.
19. Hosseini S, Naderi-Manesh H, Vali H, Eslaminejad M, Sayahpour F, Sheibani S, Faghihi S. Contribution of osteocalcin-mimetic peptide enhances osteogenic activity and extracellular matrix mineralization of human osteoblast-like cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019; 173:662-671. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.10.035
20. Kohli N, Ho S, Brown S, Sawadkar P, Sharma V, Snow M, Garcia-Gareta E. Bone remodelling in vitro: Where are we headed?: A review on the current understanding of physiological bone remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials in vitro. *Bone*. 2018; 110:38-46. DOI: 10.1016/j.bone.2018.01.015

UDC 616.314.17-008.1:611.018.4]616.71-007.234
BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE MINERAL DENSITY IN THE BLOOD OF EXPERIMENTAL ANIMALS WITH MODELED OSTEOPOROSISV.M. Luchynskiy¹, Iu.I. Luchynska²¹I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ukrainian Ministry of Health, Department of Dentistry, Ternopil, Ukraine²I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ukrainian Ministry of Health, Department of Pediatric Dentistry, Ternopil, Ukraine

ORCID ID: 0000-0002-9339-2589,

Scopus ID: 57215285824,

e-mail: lyshunskiyvm@tdmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0001-8622-7334,

Scopus ID: 57218654264,

e-mail: luchynska@tdmu.edu.ua

Abstract. One of the most important components of evidence-based medicine is conducting experimental studies on animals. This allows us to identify the mechanisms of disease development, the effects of drugs, and their toxicity.

The aim of our study was to study changes in biochemical markers of bone mineral density in blood in experimental animals with induced osteoporosis when using different osteotropic therapies. In our experimental study, we used 141 rabbits to model glucocorticoid-induced osteoporosis. Osteotropic therapy, developed by us, was carried out starting from the 7th day after the end of osteoporosis modeling. Animals with simulated osteoporotic phenomena were divided into groups depending on the use of pharmacological drugs for reparative osteogenesis: Group I - intact; Group II - without correction of osteoporotic phenomena; Group III - correction of osteoporotic phenomena with the drug "OsteoPro"; Group IV - correction of osteoporosis was performed with the drug "Vitrum Osteomag"; Group V - received a complex of drugs "OsteoPro" + "Vitrum Osteomag". We studied metabolic markers in bone tissue, in particular, the concentration of calcium (Ca) and phosphorus (P), their ratio (Ca/P), the activity of oxyproline, alkaline phosphatase (ALP), acid

phosphatase (AP), their ratio, and collagenolytic activity (KA) of blood.

The analyzing the obtained data of biochemical markers of bone tissue in experimental animals with modeled osteoporosis, it is possible to state that the use of the combined complex of drugs "OsteoPro + Vitrum Osteomag" allows to significantly improve the biochemical parameters of the blood of animals, which determine the complex cascade of bone tissue remodeling, which was confirmed by the positive dynamics of the parameters studied, both in relation to the data in intact animals and in the intergroup comparison.

Thus, a generalized assessment of the Ca/P ratio showed that in intact animals the value of this parameter was 2.02 ± 0.03 and was higher than in animals of other experimental groups: group II – by 8.60 % ($p \geq 0.05$), group III – by 9.19 % ($p < 0.01$), group IV – by 10.99 % ($p < 0.01$) and group V – by 13.48 %, $p < 0.01$, which indicates resorption processes in bone tissue in osteoporotic phenomena. The generalized bone mineralization index (AIP/AcP) showed that in intact animals of the control group the value of this indicator was 12.79 ± 0.55 points. In experimental animals of group II, where treatment of osteoporotic phenomena was not carried out, the value of AIP/AcP was 17.20 % lower compared to the data in animals of group I ($p < 0.01$). In animals of group IV, where treatment of simulated osteoporosis was carried out using the drug "Vitrum Osteomag", the value of AIP/AcP was 4.14 % lower than in rabbits of the control group I ($p > 0.05$). The highest value of the mineralization index was studied in experimental animals of group V, where treatment of osteoporotic phenomena was carried out with a combination of drugs "OsteoPro + Vitrum Osteomag" - 19.28 ± 0.39 points. These processes were also confirmed results of studies of the level of collagenolytic activity of blood plasma and oxyproline in animals with modeled osteoporosis.

The use of the above-mentioned drugs separately in the treatment of modeled osteoporosis did not cause a convincing improvement in the values of bone remodeling markers.

Keywords: periodontium, bone tissue, bone metabolism, osteoporosis.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 27.02.2025 р.

Стаття прийнята до друку 01.06.2025 р