

*На правах рукописи*

**Бибик Валерий Васильевич**

**СТРУКТУРНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ПОДВИЖНОГО КОМПЛЕКСА  
ЗУБО-ЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ НАНЕСЕНИЯ  
ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ НА ФОНЕ 60-СУТОЧНОГО  
ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА  
(анатомио-экспериментальное исследование)**

3.3.1. Анатомия и антропология  
(медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Донецк – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Лузин Владислав Игоревич**

**Официальные оппоненты:**

**Удочкина Лариса Альбертовна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Путалова Ирина Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

**Яшина Ирина Николаевна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анатомии человека федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится 27 марта 2026 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.400.01 при ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, ДНР, г.о. Донецкий, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, e-mail: [ds21.2.400.01@mail.ru](mailto:ds21.2.400.01@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 и с авторефератом на сайте <http://dnmu.ru/>

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.400.01  
канд. мед. наук, доцент

Ракитская Ирина Валериевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Пищевые добавки – это химические вещества, которые добавляют в пищу, чтобы оптимизировать её различные характеристики (Ikarashi Y. et al., 2010; Warner, J.O., 2024). С середины 20-го века использование пищевых добавок стало широко распространенным и постоянно увеличивается для каждой группы продуктов питания с целью улучшения консистенции, вкуса, привлекательности, цвета и более длительного срока хранения пищевых продуктов (Raposa V. et al., 2016; Christy L.D. et al., 2024). Рынок пищевых добавок в 2020 году оценивался в 5 миллиардов у.е. и, по экспертным оценкам, может вырасти до 6,8 миллиардов у.е. за 5 лет, с темпом роста совокупного производства 5,4% (Whelan K. et al., 2024). Наиболее широко используемыми среди них являются тартразин и натрия бензоат (Novais C. et al., 2022).

Натрия бензоат (по международной номенклатуре – E211, НБ) благодаря своим противогрибковым и антибактериальным свойствам является консервантом (Минченко Л.А., 2021), допустимой границей его потребления считается 0-5 мг/кг массы тела (Lennerz V. et al., 2016). Как правило, натрия бензоат применяется для консервирования пищевых продуктов с кислым рН, его добавляют в газированные напитки, соусы, майонезы, маргарины, томатную пасту, фруктовые консервы. В естественном виде он также присутствует в корице, грибах, клюкве, чернике и гвоздике (Shahmohammadi M. et al., 2016).

Тартразин (E102, ТТЗ), в свою очередь, представляет собой пищевой краситель, который широко используется в пищевой, кожевенной, косметической, фармацевтической и текстильной промышленности (Rovina K.A. et al., 2017), а допустимой границей его потребления считается 0–7,5 мг/кг массы тела (Amin K.A., Al-Shehri F.S., 2018). Тартразин содержится в различных продуктах питания, таких как чипсы, фруктовые соки, пирожные, кукурузные хлопья, супы, конфеты, мороженое и жевательные резинки (Barciela P. et al., 2023). Кроме того, он используется в шампунях и других средствах по уходу за волосами (de Oliveira Z.V. et al., 2024).

Официально натрия бензоат и тартразин считаются относительно безвредными, но содержание их в продуктах питания строго регламентируется нормативно-правовыми актами с учетом предельно допустимых суточных доз (Сарафанова Л.А., 2004). Однако в последние годы появляются сведения об их вредном влиянии на организм человека (Sambu S. et al., 2022; Ahmadova L.B., Mustafayeva V.S., 2023; Canani R.B., et al., 2024).

В основе неблагоприятного действия натрия бензоата и тартразина лежит прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что ведет к развитию явлений окислительного стресса и нарушению синтеза АТФ в клетках организма (Amin K.A., Al-Shehri F.S., 2018; El-Shennawy L. et al., 2020). Также, тартразин выступает еще и как хелатообразующий агент с молекулами меди, цинка и марганца в тонкой кишке (Visweswaran B., Krishnamoorthy G., 2012), а, следовательно, связывает их, тем самым создавая

условия для истощения ферментных систем, обеспечивающих энергетические процессы (Almeida M., O'Brien Ch.A., 2013; Fakharian P. et al., 2024).

В результате избыточное употребление натрия бензоата и тартразина может вызывать аллергические реакции (Zhao K. et al., 2019; Lemoine A., 2020), сопровождаться мутагенными и генотоксическими эффектами (Hashem M.M. et al., 2018; Krikun E.N. et al., 2018), синдромом дефицита внимания и гиперактивности, некоторыми кардиологическими и онкологическими заболеваниями, ожирением (Saatci C. et al., 2016; Abo-El-Sooud K. et al., 2018; Öztürk O. et al., 2024; Aldabayan Y.S., 2025). Имеются сведения и о том, что при избыточном употреблении натрия бензоата и тартразина может нарушаться структурно-функциональное состояние органов эндокринной, пищеварительной, мочеполовой и нервной систем (Лузин В.И. и соавт. 2013-2025; Морозов В.Н. и соавт., 2013-2024; Huda J.M., Saadeya A.A., 2022; Thanh D.D. et al., 2024), гормональный баланс, рост и развитие организма (Raposa V. et al., 2016).

Все вышеперечисленные факторы негативно сказываются на состоянии костной системы и являются факторами риска развития низкоэнергетических переломов (Мироманов А.М., Гусев К.А., 2021). Повреждение скелета сопровождается комплексом реакций, направленных на обеспечение процессов репаративной регенерации кости и мобилизации кальция и фосфора из всех минерализованных тканей организма (Osipov V. Et al., 2018), а также развитием явлений окислительного стресса (Sandukji A. et al., 2010; Торба А.В. и соавт., 2021). То есть, на повреждение даже одной из костей с целью обеспечения процесса остеорепарации организм в целом отвечает комплексом реакций со стороны практически всех органов и систем (Ben-Menachem E., Cooper D.J., 2018; Osipov V. Et al., 2018; Соловьева И.В., 2022, 2024).

Достаточно подробно изучены морфологические реакции в ответ на перелом и со стороны зубо-челюстной системы (Астраханцев Д.А., Лузин В.И., 2015, 2019; Лузин В.И. и соавт., 2014). Однако сведений о морфологической реакции зубо-челюстной системы в ответ на повреждение одной из костей скелета у биологических объектов, длительно употреблявших высокие дозы красителей и консервантов в доступной литературе нет.

Морфологические изменения различных органов и систем организма при избыточном употреблении натрия бензоата и тартразина требуют поиска путей их профилактики, и, возможно, фармакологической коррекции с обязательным учетом механизмов действия неблагоприятного фактора на организм. Это позволяет целенаправленно осуществить подбор лекарственного средства, особенности фармакодинамики которого способны нарушить реализацию ключевых звеньев патогенеза (Луцкий М.А. и соавт., 2014; Chen P. Et al., 2018). Поскольку основным механизмом неблагоприятного действия натрия бензоата и тартразина на биологические объекты является индукция явлений окислительного стресса и нарушение синтеза АТФ в клетках организма (Shahmohammadi M. et al., 2016; Khoshnoud M.J. et al., 2018; Popazova O. et al., 2023), в качестве потенциальных корректоров были избраны мексидол и тиотриазолин – препараты с мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами (Kastanayan A.A. et al., 2020; Belenichev I.F. et

al., 2022). Следует учитывать и то, что повреждение скелета также сопровождается возрастанием уровня явлений окислительного стресса (Osipov V. et al., 2018; Торба А.В. и соавт., 2021).

**Степень разработанности темы исследования.** В доступной литературе имеются единичные сведения о том, что избыточное употребление тартразина во время беременности сопровождается нарушениями процессов костеобразования и терратогенными эффектами в период пренатального онтогенеза (Afshar M. et al., 2014; Floriano J.M. et al., 2018; El-Desoky G.E. et al., 2020; da Silva J., Fracacio R., 2021). Также имеются сведения и о том, что длительное употребление натрия бензоата в дозах 500 мг/кг/сутки и 1000 мг/кг/сутки, а также тартразина в дозах 750 мг/кг/сутки и 1500 мг/кг/сутки сопровождается нарушением структурно-функционального состояния костей осевого и добавочного скелета (Лукьянцева Г.В. и соавт., 2015, 2017; Лузин В.И. и соавт., 2019, 2020). Доказано также, что повреждение большеберцовых костей после длительного употребления натрия бензоата и тартразина в высоких дозах сопровождается усугублением угнетения морфофункциональной активности эпифизарных хрящей и надкостницы, нарушения процессов минерализации в костях и ультраструктуры костного биоминерала (Лукьянцева Г.В., 2014-2016). Имеются и сведения о нарушении процессов репаративной регенерации в этих условиях (Morozov V., Luzin V., 2023; Krikun E.N. et al., 2018, Luzin V.I. et al., 2023).

Также имеются и отдельные сведения о корректирующем влиянии мексидола и селенита натрия на темпы восстановления как структурно-функционального состояния скелета, так и процессов репаративной регенерации кости после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина (Лукьянцева Г.В., 2014, 2016; Мовенко А.В., 2023; Морозов В.Н., 2023).

Сведения же об особенностях морфогенеза как зубо-челюстной системы в целом, так и морфогенеза ее отдельных компонентов и комплексов после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина, а также о возможности коррекции возникающих при этом изменений в доступной литературе отсутствуют.

**Цель исследования** – изучить особенности морфогенеза основных компонентов подвижного комплекса зубо-челюстной системы – нижней челюсти и нижнего резца – у белых крыс репродуктивного возрастного периода после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина, а также оценить возможность коррекции возникающих при этом изменений введением препаратов с антиоксидантным действием – мексидола и тиотриазолина.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности роста, строения, формообразования, химического состава и ультраструктуры биоминералов ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца, а также прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть у белых крыс-самцов после 60-суточного введения натрия бензоата.

2. Проанализировать особенности роста, строения, формообразования,

химического состава и ультраструктуры биоминералов ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца, а также прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть у белых крыс-самцов после 60-суточного введения тартразина.

3. Определить динамику структурных преобразований в нижней челюсти и нижнем резце у белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата.

4. Исследовать динамику структурных преобразований в нижней челюсти и нижнем резце у белых крыс половозрелого возраста после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения тартразина.

5. Сравнить степень влияния 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на исследуемые морфологические параметры нижней челюсти и нижнего резца при нанесении дефекта большеберцовых костей.

6. Оценить количественно степень влияния нанесения дефекта большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на изменение морфологических показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние нижней челюсти и нижнего резца.

7. Исследовать возможность коррекции изменений структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца, возникающих после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина, путем применения мексидола либо тиотриазолина.

8. Оценить возможность коррекции изменений структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца, возникающих после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина, путем применения мексидола либо тиотриазолина.

**Научная новизна.** Впервые на значительном экспериментальном материале (490 белых крыс репродуктивного возрастного периода) раскрыты основные закономерности структурных преобразований основных компонентов подвижного комплекса зубо-челюстной системы - нижней челюсти и нижнего резца у белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина. Впервые с помощью комплекса современных морфологических методов исследования (органометрического, гистоморфометрического), биохимического, рентгеноструктурного, биомеханического, статистического получены данные, характеризующие особенности изменений роста, структуры и прочностных характеристик нижней челюсти и нижнего резца, а также химического состава и ультраструктуры биоминералов костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца после завершения 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина. Впервые определены морфологические направления реадaptационных изменений в подвижном комплексе зубо-челюстной системы после прекращения введения натрия бензоата либо тартразина.

Впервые описана морфофункциональная картина изменений гистоструктуры мышечковых хрящей нижней челюсти и одонтобластов нижнего резца, а также ультраструктуры биоминералов костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца, возникающих после нанесения

дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина. Впервые доказана целесообразность использования мексидола и тиотриазолина с целью коррекции неблагоприятных изменений морфогенеза подвижного комплекса зубо-челюстной системы, возникающих после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина. Впервые проведена количественная оценка степени влияния контролируемых факторов (введения натрия бензоата либо тартразина, а также повреждения большеберцовых костей) на морфофункциональное состояние мышечных хрящей нижней челюсти и одонтобластов нижнего резца, а также ультраструктуры биоминералов кости и дентина в зависимости от длительности периода восстановления.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Данные, полученные в ходе выполнения исследования, дают возможность определить характер воздействия внутрижелудочного введения натрия бензоата и тартразина на морфогенез основных компонентов подвижного комплекса зубо-челюстной системы - нижней челюсти и нижнего резца у половозрелых белых крыс. В результате проведенного исследования установлены однонаправленные изменения морфогенеза нижней челюсти и нижнего резца после нанесения дефекта в большеберцовых костях. Показано, что введение тартразина сопровождается более выраженным воздействием на морфогенез подвижного комплекса зубо-челюстной системы, чем введение натрия бензоата. Доказан корригирующий эффект применения мексидола и тиотриазолина – препаратов с антиоксидантным механизмом действия на исследуемые морфологические показатели нижней челюсти и нижнего резца. Полученные результаты расширяют сведения о морфологических основах механизмов структурных преобразований в подвижном комплексе зубо-челюстной системы после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина и подтверждают возможности их восстановления в период реадaptации.

Результаты исследования могут быть использованы в научной деятельности кафедр анатомии человека; топографической анатомии и оперативной хирургии; гистологии, цитологии и эмбриологии; медицинской биологии; внутренней медицины и стоматологии, а также в практической деятельности врачей–стоматологов, терапевтов и профпатологов для прогнозирования неблагоприятных изменений в зубо-челюстной системе, возникающих после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина и разработке возможных путей их фармакологической профилактики и коррекции.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой диссертационной работы послужил принцип системности, явившийся фундаментом для структурно-логической последовательности изучения структурно-функциональных преобразований костных структур нижней челюсти и дентин-секретирующих структур нижнего резца в эксперименте. Методология работы заключалась в аналитико-статистической обработке литературных данных по теме диссертационного исследования, постановке

эксперимента, использовании методов научного познания. Были применены общие эмпирические методы (наблюдение, описание, измерение, сравнение), теоретические методы (анализ, синтез, классификация знаний, абстрагирование, индукция, дедукция), комплекс специальных морфологических методов (органометрия, световая микроскопия, гистоморфометрия), биохимических методов (весовой, фотоколориметрия, атомно-абсорбционная спектрофотометрия), рентгеноструктурный анализ, биоспромат, математические и статистические методы, позволившие изучить костные структуры нижней челюсти и дентинсекретирующие структуры нижнего резца на разных уровнях их структурной организации.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Внутривенное введение подопытным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождается угнетением структурно-функционального состояния подвижного комплекса зубо-челюстной системы. После прекращения введения изменения являются максимальными к 3 суткам периода реадaptации, однако к 45-м суткам практически полностью восстанавливаются.

2. Внутривенное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток в сравнении с группой, в которой вводился натрия бензоат, сопровождается усугублением нарушения структурно-функционального состояния подвижного комплекса зубо-челюстной системы. После прекращения введения изменения максимальны к 3-м суткам периода реадaptации, а к 45 суткам сохраняются статистически значимые отличия большинства исследуемых показателей от контроля.

3. Нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата в сравнении с группой без костного дефекта сопровождается усугублением нарушения структурно-функционального состояния подвижного комплекса зубо-челюстной системы. Изменения достигают максимума, как правило, к 24 суткам после операции, затем восстанавливаются, но и к 45 суткам после операции статистически значимые отличия от группы сравнения в некоторых случаях сохраняются.

4. Нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения тартразина в сравнении с группой без костного дефекта сопровождается более выраженным усугублением структурно-функционального состояния нижних челюстей и нижних резцов, чем после введения натрия бензоата. Изменения достигают максимума, как правило, к 24 суткам после операции, затем восстанавливаются, но к 45 суткам после операции статистически значимые отличия от группы без костного дефекта в большинстве случаев сохраняются.

5. По результатам двухфакторного дисперсионного анализа введение натрия бензоата либо тартразина, как первый контролируемый фактор, достоверно влияет на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции. Сила влияния тартразина на изменение основных морфологических показателей, характеризующих состояние подвижного комплекса зубо-челюстной системы

выше, чем степень влияния натрия бензоата.

6. Нанесение дефекта большеберцовых костей после введения натрия бензоата либо тартразина, как второй контролируемый фактор, влияет на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции, а сила влияния в большинстве случаев является максимальной к 24-м суткам. Степень влияния нанесения дефекта большеберцовых костей как после введения натрия бензоата, так и тартразина, при прочих равных условиях соизмерима.

7. Внутривентрикулярное введение подопытным животным мексидола так же, как и введение тиотриазолина на фоне введения натрия бензоата либо тартразина как при нанесении дефекта большеберцовых костей, так и без него, сглаживало негативное влияние условий эксперимента на морфогенез нижней челюсти и нижнего резца. Выраженность и длительность корригирующего эффекта тиотриазолина была выше, чем при применении мексидола.

**Личный вклад автора в исследование.** Диссертация является результатом самостоятельной работы автора. Автор самостоятельно определил и сформулировал цель, задачи и методы исследования, осуществил подробный обзор отечественной и иностранной литературы по теме диссертации, провел постановку эксперимента, все морфологические исследования, осуществил их анализ, на основании чего представил результаты собственных исследований и их обсуждение, а также выводы и практические рекомендации.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Дизайн исследования, экспериментальная модель и выбранные методы соответствуют поставленной цели и задачам. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых групп (490 белых крыс репродуктивного периода онтогенеза), применением комплекса современных морфологических методов исследования минерализованных органов и тканей (остеометрического, гистологического, гистоморфометрического), биохимического, рентгеноструктурного и биомеханического, адекватностью математических методов обработки данных (вариационная статистика, двухфакторный дисперсионный анализ) поставленным задачам. Результаты получены с применением сертифицированного оборудования. Сформулированные выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Основные результаты диссертационной работы представлены в виде тезисов и докладов на следующих научных форумах: World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Milan, Italy, 2015); 4th Joint Meeting of ECTS and IBMS (Rotterdam, Netherlands, 2015); IOF Regionals 3rd Middle East & Africa Osteoporosis Meeting (Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2015); World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases Malaga, Spain, 2016); 43rd Annual European Calcified Tissue Society Congress (Rome, Italy, 2016); Итоговой межвузовской студенческой научной конференции «СНО-2023» (Луганск, 2023); Открытой студенческой научной конференции «Актуальные вопросы биологии и медицины» (Луганск, 2023); XVIII

Международной научно-практической конференции “Наука, образование, инновации: актуальные вопросы и современные аспекты” (Пенза, 2023); Международной научно-практической конференции “Формирование и развитие новой парадигмы науки в условиях постиндустриального общества” (Уфа, 2023); LVI международной научно-практической конференции «EurasiaScience» (Москва, 2023); 2024 IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (London, 2024); I Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы биологии и медицины» (Луганск, 2024); XIII Всероссийской неделе науки с международным участием WeRuS-2024, посвященной Национальному дню донора (Саратов, 2024); XI Всероссийском Приоровском форуме, посвященном 100-летию профессора К.М. Сиваша (Москва, 2024); VIII Международном медицинском форуме Донбасса «НАУКА ПОБЕЖДАТЬ... БОЛЕЗНЬ» (Донецк, 2024); V Дальневосточном научном медицинском конгрессе (Хабаровск, 2024); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни остеопороза в Санкт-Петербурге» (СПб., 2025); World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and Musculoskeletal diseases (Rome, Italy, 2025); Всероссийской научной конференции «Достижения отечественной морфологии» (Сибирский морфологический форум-2025), посвященной 50-летию кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск, 2025); IX Всероссийском съезде анатомов, гистологов и эмбриологов России с международным участием «Фундаментальная и прикладная морфология в XXI веке» (Оренбург, 2025).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты представленной диссертационной работы (основные положения, выводы и практические рекомендации) внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу кафедры анатомии человека; топографической анатомии и оперативной хирургии; кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России, кафедры анатомии человека им. проф. Н.Д. Довгялло и кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО ДГМУ им. М. Горького Минздрава России, а также на кафедре лабораторной диагностики, анатомии и физиологии ФГБОУ ВО ЛГПУ.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе, 19 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных результатов на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (из них 4 – в журналах категории К2, 1 – индексируемая в базе данных GeoRef=K1). 11 работ опубликовано без соавторов, 7 статей в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 422 страницах компьютерного набора, состоит из: введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейших исследований, списка условных сокращений, списка литературы и шести приложений. Содержит 36 таблиц на 79 страницах,

иллюстрирована 56 микрофотографиями, 39 рисунками. Список литературы содержит 370 источников, 206 из которых – зарубежные.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Материал и методы исследования.** Исследование было проведено на 490 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 200–210 г. Все манипуляции над экспериментальными животными проводились в соответствии с «Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Схема исследования была согласована и утверждена комиссией по вопросам биоэтики при ФГБОУ ВО «ЛГМУ им. Свт. Луки» Минздрава России (протокол № 8 от 12.12.2024).

Эксперимент проведен в осенне-зимний период. В пределах каждого из возрастных периодов все животные были распределены на 14 групп: группу КПК – контроль; группы НБ1000 и ТТ31500 – крысы, которым внутрижелудочно вводили натрия бензоат в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразин в дозе 1500 мг/кг/сутки; группы НБ1000М, НБ1000Т, ТТ31500М и ТТ31500Т – крысы, которым одновременно с затравкой натрия бензоатом либо тартразином внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки; группу ДБК – крысы, которым в срок, соответствующий окончанию 60-суточной затравки, наносили сквозной дырчатый дефект в проксимальном отделе диафиза обеих большеберцовых костей. Наконец, группы НБ1000Д и ТТ31500Д составили крысы, которым по окончании 60-суточной затравки натрия бензоатом либо тартразином наносили дефект большеберцовых костей, а группы НБ1000ДМ, НБ1000Т, ТТ31500ДМ и ТТ31500ДТ – крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с затравкой натрия бензоатом либо тартразином внутрибрюшинно вводили мексидол либо тиотриазолин.

Использовали натрия бензоат (производитель «Eastman Chemical BV», Нидерланды); тартразин (производитель Roha Dychem Pvt ltd (A/44 & A45, Road № 2, MIDC Andheri (East), Mumbai-400093, India); мексидол (производитель ООО Медицинский центр «Эллара», Российская Федерация, регистрационное свидетельство № UA/1348/02/01) и тиотриазолин (производитель ООО «Озон», Российская Федерация, № ЛП-006907-070421). Введение препаратов осуществляли вышеуказанным путём 1 раз в сутки ежедневно, в течение 60-ти суток утром с 7 до 8 часов. Учитывая положительную динамику роста животных, в конце каждой недели установленного срока проводилась коррекция дозы.

Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток после завершения введения препаратов, что соответствует выделенным стадиям процесса репаративной регенерации кости (Корж Н.А., Дедух Н.В., 2003). В ходе эксперимента проводились наблюдения за динамикой массы тела крыс, их общим состоянием и поведением. По истечении сроков эксперимента проводили эвтаназию животных в соответствии с «Международными рекомендациями по

поводу медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных». Выделяли нижнюю челюсть и нижний резец, взвешивали их на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 1 мг и проводили их остеометрию штангенциркулем ШЦ-1-0,05 с точностью до 0,05 мм (Лузин В.И., 2003).

Для гистологического исследования мышечковый отросток нижней челюсти и нижний резец на уровне 3-го большого коренного зуба фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости, а затем заливали в парафин; срезы толщиной 6-8 мкм окрашивали гематоксилин-эозином (Саркисов Д.С., Перов Ю.Л., 1996). Исследовали зональное строение мышечковых хрящей, в зоне субхондрального остеогенеза определяли содержание первичной спонгиозы и количество остеобластов (Автандилов Г. Г., 2002). На поперечных срезах нижнего резца измеряли ширину слоя одонтобластов, предентина и дентина, а также мезио-дистальный размер (Kuipers M. H. et al., 1996). Гистологические препараты исследовали на цифровом морфометрическом комплексе на базе микроскопа Olympus BX 41 с помощью программы «Master of Morphology» («Свідощтво про реєстрацію авторського права № 9604», авторы; В.В, Овчаренко, В.В. Маврич, 2004).

Для химического исследования фрагменты ветви нижней челюсти и нижний резец, с которого отделяли эмаль и цемент, исследовали весовым методом. 10 мг полученной золы растворяли в 2 мл 0,1 Н соляной кислоты, в растворах определяли содержание натрия, калия, фтора, кальция, меди, магния, марганца, цинка и железа на атомно-абсорбционном фотометре типа «Сатурн-2» в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени (Брицке Э. М., 1982), а также содержание фосфора колориметрически по Бриггсу на электрофотокolorиметре КФК-3 (Колб В.Г., Камышников В.С., 1972).

Рентгеноструктурное исследование биоминералов костного вещества и дентина проводили на базе НИИ Углеобогащения (г. Луганск) (зав. лаб. – мл. науч. сотр. О.В. Моисеенко) на дифрактометре ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5, использовали  $K\alpha$  излучение меди с длиной волны 0,1542 нм. Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке составляли 30 кВ и 10 мА. Дифрагированные рентгеновские лучи регистрировали в диапазоне от 3 до 37-ми со скоростью записи 10 мм в 1 мин (Миркин Л. И., 1981).

Прочность комплекса нижний резец-нижняя челюсть определяли при изгибе на универсальной нагрузочной машине Р-0,5 со скоростью нагружения 0,25 мм/мин до разрушения. Использовали трехточечную модель нагружения с расстоянием между опорными точками в 10 мм (Ковешников В. Г., Лузин В. И., 2003).

Все использованные числовые данные были приведены в соответствие с Международной системой единиц и обработаны методами вариационной статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel и Statistica 5.11. Полученные цифровые данные подвергали анализу на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую достоверность отклонений от контроля оценивали с использованием параметрического метода сравнения двух

независимых выборок – критерия Стьюдента (в случае нормального распределения). В случае ненормального распределения использовали непараметрический метод сравнения двух независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Различие считали достоверным при вероятности ошибки 5% ( $p < 0,05$ ) (Лапач С. Н., 2001).

С целью выявления силы влияния контролируемых факторов (введение натрия бензоата либо тартразина, как первый контролируемый фактор, и хирургическое повреждение большеберцовых костей, как второй контролируемый фактор) на результирующие признаки, характеризующие структурно-функциональное состояние нижней челюсти и нижнего резца, проводили двухфакторный дисперсионный анализ (Макарова Н.В, Трофимец В.А., 2002). По завершении вычисляли коэффициент детерминации ( $\eta^2$ ) (квадрат корреляционного отношения) для каждого из контролируемых факторов, который при умножении на 100% показывал силу (степень) влияния контролируемого фактора на изменение результирующего признака (Лапач С.Н. и соавт., 2000).

**Результаты собственных исследования и их обсуждение.** 60-суточное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось однотипными изменениями на органном уровне – угнетением процессов роста нижней челюсти и нижнего резца.

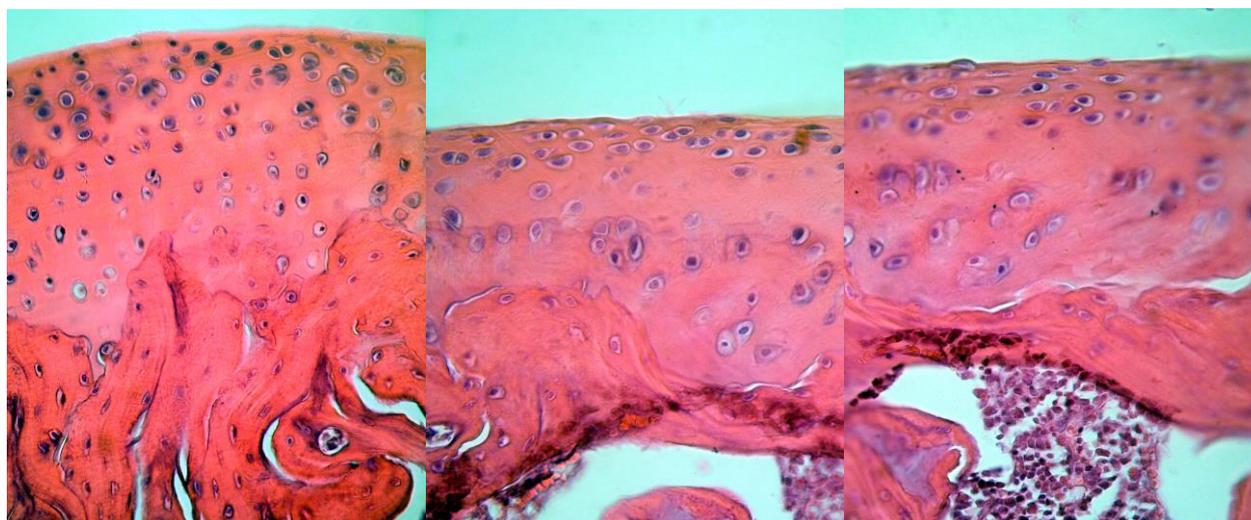
В группе НБ1000 высота ветви нижней челюсти отставала от показателей группы КПК с 3 по 45-е сутки после окончания затравки на 10,04%, 9,06%, 7,78%, 7,29% и 5,24%, а высота альвеолярного отростка – на 8,98%, 7,65%, 6,86%, 5,65% и 5,49%. Для группы ТТ31500 аналогичные отклонения составили 12,40%, 12,94%, 10,69%, 9,25% и 8,29%, и 11,38%, 11,76%, 10,29%, 7,91% и 7,69% соответственно. Для нижнего резца в группе НБ1000 максимальная длина с 3 по 24-е сутки после окончания затравки оставалась меньше значений группы КПК на 6,03%, 5,90%, 6,10% и 5,32%, а в группе ТТ31500 с 3 по 45 сутки – на 7,52%, 7,71%, 7,36%, 6,74% и 4,16%.

Угнетение темпов роста нижней челюсти и нижнего резца после введения натрия бензоата либо тартразина в течение 60-ти суток было обусловлено снижением морфофункциональной активности их основных реактивных отделов – мышечковых хрящей и одонтобластов.

В группе НБ1000 с 3 по 24-е сутки после окончания затравки ширина зоны субхондрального остеогенеза отставала от контроля на 8,36%, 7,25%, 6,65% и 5,76%, а удельное количество первичной спонгиозы и количество остеобластов в ней – на 6,74%, 6,51%, 5,61% и 4,81%, и на 7,10%, 6,77%, 5,41% и 4,47% (Рисунки 1-2). В группе ТТ31500 статистически значимые отличия от значений группы КПК сохранялись дольше – с 3 по 45-е сутки периода реадaptации, аналогичные отклонения составили 11,26%, 11,05%, 10,42%, 8,42% и 5,78%, 8,63%, 8,46%, 7,70%, 6,56% и 4,65%, а также 10,46%, 10,47%, 9,01%, 7,17% и 4,96% соответственно.

На поперечном срезе нижнего резца в группе НБ1000 с 3 по 24-е сутки после окончания затравки ширина слоя одонтобластов была меньше значений группы КПК на 9,42%, 5,84%, 5,15% и 6,64%, а мезио-дистальный размер резца к 10 и 15-м суткам – на 4,09% и 4,33% (Рисунки 3-4). В группе ТТ31500

ширина слоя одонтобластов с 3 по 45-е сутки оставалась меньше значений группы КПК на 11,21%, 8,20%, 6,59%, 6,82% и 5,20%, а мезио-дистальный размер нижнего резца с 3 по 24 сутки - на 4,85%, 4,76%, 4,91% и 4,65%.



а б в

Рисунок 1 – Поперечный срез мышечкового хряща крыс группы КПК (а), НБ1000 (б) и ТТ31500 (в) на уровне 3 моляра (3 сутки эксперимента).

Гематоксилин-эозин. Увеличение 400<sup>x</sup>

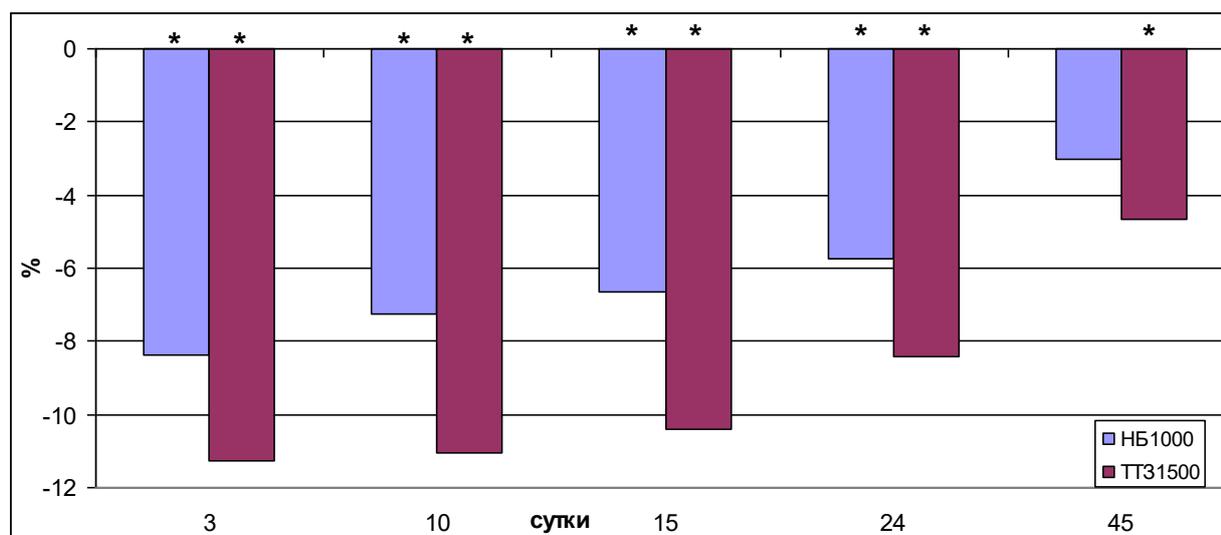


Рисунок 2 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

Примечание: \* – здесь и далее обозначает статистически значимые отличия от показателей группы КПК/

Изменения гистологического строения мышечкового хряща нижней челюсти и нижнего резца после введения натрия бензоата либо тартразина в течение 60-ти суток сопровождались и дестабилизацией химического состава костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижних резцов.

Доля минеральных веществ в ветви нижней челюсти в группе НБ100 с 3 по 45 сутки периода реадaptации оставалась меньше значений группы КПК на 7,23%, 7,40%, 6,70%, 5,15% и 5,27%, а в группе ТТ31500 – на 10,09%, 10,22%, 10,02%, 5,14% и 4,05%.

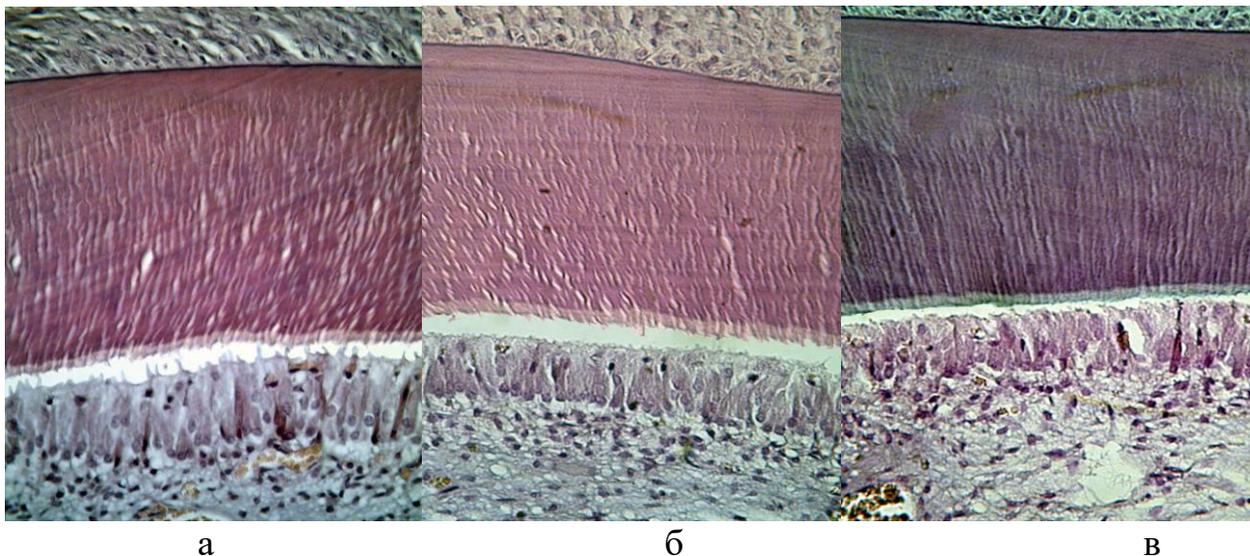


Рисунок 3 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы КПК (а), НБ1000 (б) и ТТ31500 (в) на уровне 3 моляра (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400<sup>х</sup>

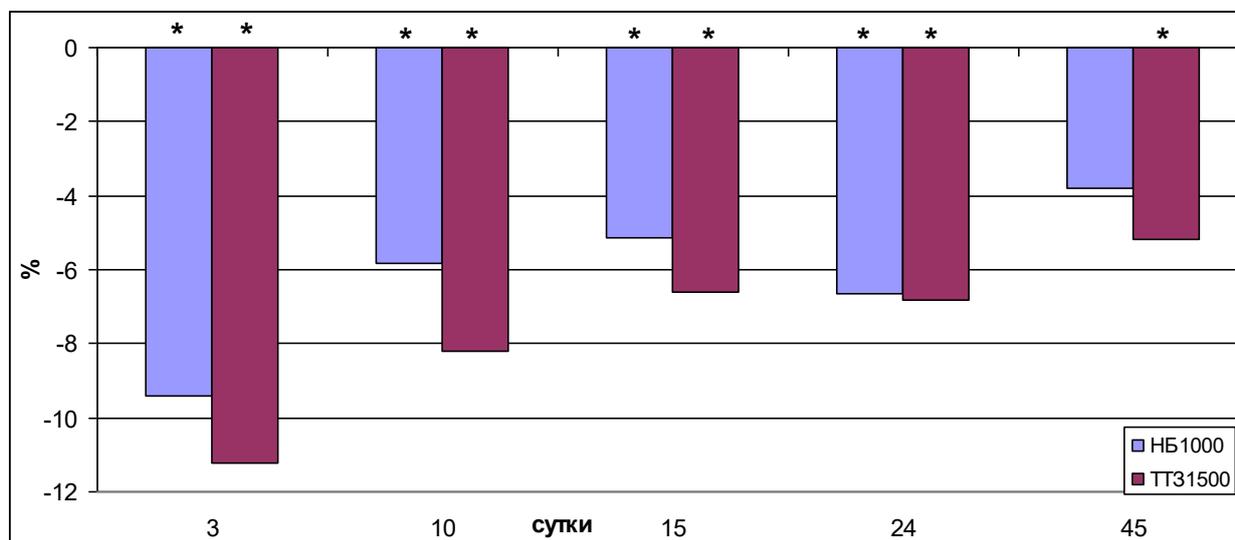


Рисунок 4 – Динамика ширины слоя одонтобластов в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

В группе НБ1000 в костной золе с 3 по 45-е сутки периода реадaptации содержание кальция было меньше значений группы КПК на 5,73%, 9,03%, 9,16%, 11,24% и 8,30%, а соотношение кальций/фосфор – на 9,88%, 13,25%, 9,58%, 11,71% и 7,27%. При этом содержание цинка с 3 по 45-е сутки периода реадaptации оставалось меньше значений группы КПК на 7,65%, 7,19%, 7,87%, 6,65% и 5,88%, содержание меди с 3 по 24-е сутки – на 13,69%, 7,65%, 16,99% и 6,87%, а содержание марганца с 10 по 45-е сутки – на 6,30%, 7,13%, 12,72% и 7,35% соответственно.

У животных группы ТТ31500 содержание кальция было меньше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 5,27%, 9,13%, 8,66%, 11,59% и 4,42%, а соотношение кальций/фосфор – на 9,70%, 13,56%, 11,59%, 12,51% и 3,43%. С 3 по 45-е сутки периода реадaptации содержание меди в костной золе было меньше значений группы КПК на 14,01%, 6,78%,

17,61%, 7,07% и 5,04%, содержание марганца – на 6,51%, 10,69%, 7,71%, 8,35% и 8,37%, а содержание цинка – на 8,12%, 10,86%, 9,29%, 7,29% и 5,83% соответственно. В дентине нижнего резца животных группы НБ1000 с 3 по 45-е сутки после окончания затравки содержание минеральных веществ было меньше значений группы КПК на 4,07%, 3,62%, 3,90%, 2,93% и 2,64%, а в группе ТТ31500 – на 3,96%, 4,16%, 4,03%, 4,49% и 4,26%.

В золе дентина животных группы НБ1000 содержание кальция и соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки после окончания затравки было меньше значений группы КПК на 7,49%, 5,81%, 6,89%, 4,68% и 4,78%, а также на 10,59%, 8,11%, 8,87%, 8,02% и 6,88%. Содержание марганца и цинка было меньше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки после окончания затравки на 10,24%, 8,58%, 7,52%, 4,25% и 4,11%, и на 10,20%, 9,61%, 8,22%, 5,04% и 5,29%, а содержание меди с 3 по 24-е сутки – на 7,08%, 7,31%, 8,14% и 5,04%.

В группе ТТ31500 содержание кальция и соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки периода реадaptации были меньше значений группы КПК на 7,53%, 9,40%, 10,07%, 7,61% и 5,48%, и на 11,05%, 11,81%, 12,02%, 8,98% и 6,77%. При этом содержание меди и цинка с 3 по 45-е сутки отставало от значений группы КПК на 9,25%, 9,90%, 8,79%, 6,72% и 5,59%, и на 10,65%, 9,67%, 8,49%, 6,10% и 5,97%, а содержание марганца с 3 по 24-е сутки – на 10,60%, 8,77%, 8,08% и 5,79%.

Изменения химического состава крыс групп НБ1000 и ТТ31500 сопровождалась дестабилизацией ультраструктуры биоминералов кости и дентина. В группе НБ1000 коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти был меньше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 8,38%, 7,80%, 8,43%, 6,82% и 5,57%, а размеры блоков когерентного рассеивания с 3 по 15-е сутки возрастали на 5,83%, 6,55% и 5,13%.

После введения тартразина размеры кристаллитов костного биоминерала превышали значения группы КПК с 3 по 45-е сутки на 7,72%, 8,37%, 7,79%, 7,17% и 5,86%. а коэффициент микротекстурирования в те же сроки понижался на 10,65%, 10,66%, 10,15%, 9,73% и 7,86%. Аналогичным образом, в группе НБ1000 размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца превышали значения группы КПК с 3 по 24-е сутки периода реадaptации на 6,06%, 7,88%, 6,58% и 4,08%, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45-е сутки понижался на 8,23%, 6,53%, 8,12%, 6,77% и 4,90%.

В группе ТТ31500 размеры кристаллитов биоминерала дентина также превышали значения группы КПК, но с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 7,70%, 8,79%, 8,08%, 7,84% и 4,82%, а коэффициент микротекстурирования в те же сроки понижался на 9,72%, 8,37%, 10,19%, 9,66% и 7,44%.

Дестабилизация химического состава и ультраструктуры ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина находила отражение и в нарушении прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть.

В группе НБ1000 предел прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть был меньше значений группы КПК с 3 по 24-е сутки реадaptации на

6,88%, 5,61%, 4,23% и 4,73%, а минимальная работа разрушения с 3 по 15-е сутки – на 8,09%, 6,34% и 6,24% (Рисунок 5). После введения тартразина с 3 по 45-е сутки реадaptации предел прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть был меньше значений группы КПК на 11,10%, 11,62%, 9,09%, 7,06% и 6,47%, а минимальная работа разрушения – на 12,99%, 10,63%, 10,34%, 7,29% и 6,47%.

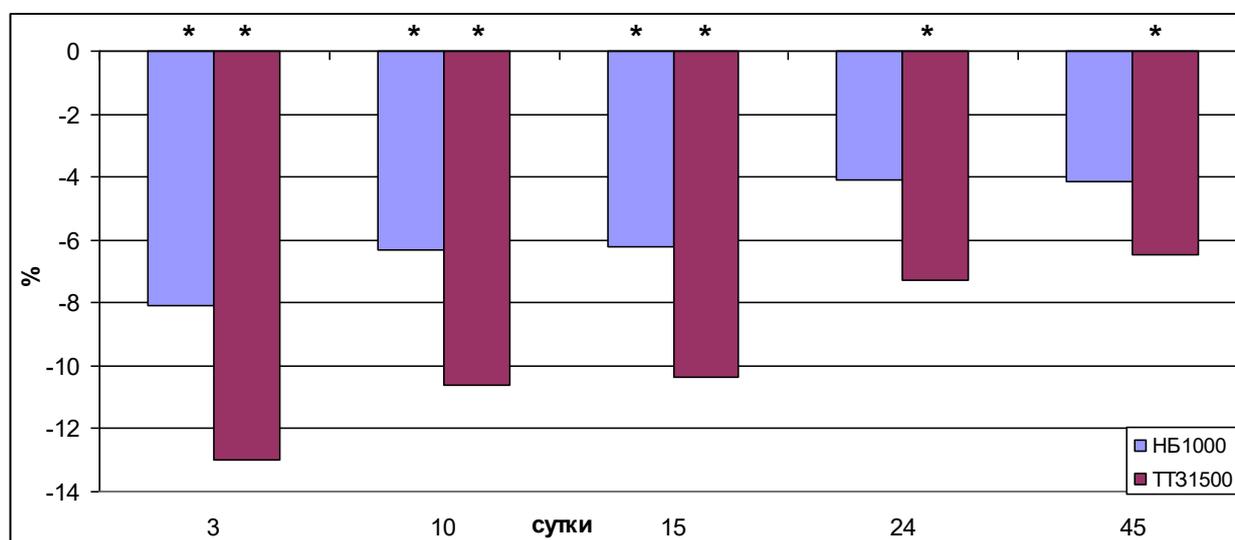


Рисунок 5 – Динамика минимальной работы разрушения комплекса нижний-резец-нижняя челюсть в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК)

Таким образом, 60-суточное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки оказывает негативное влияние на морфогенез подвижного комплекса зубочелюстной системы. Воздействие натрия бензоата и тартразина заключается в угнетении темпов роста нижней челюсти и нижнего резца и морфофункциональной активности мышечного хряща нижней челюсти и одонтобластов нижнего резца, в снижении содержания минеральных веществ в костном веществе ветви нижней челюсти и дентине нижнего резца с пропорциональным дисбалансом их макро- и микроэлементного состава, дестабилизацией кристаллической решетки их биоминералов, а также в снижении прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть. Данные изменения максимальны на 3-и сутки после окончания затравки, после чего постепенно сглаживаются. Воздействие введения тартразина сопровождается более выраженными и более длительными изменениями, чем воздействие введения натрия бензоата.

Полученные результаты могут быть следствием того, что и натрия бензоат, и тартразин, ингибируют антиоксидантные ферменты, снижают уровень глутатиона и повышают уровень оксида азота, интерлейкина-6 и TNF $\alpha$  (Amin K.A., Al-Shehri F.S., 2018), то есть индуцируют проявления окислительного стресса (El-Shennawy L. et al., 2020). Активные формы кислорода, образующиеся при этом, активируют процессы остеокластической резорбции, в отличие от активности остеобластов, которую они подавляют (Sandukji A. et al., 2010). Также натрия бензоат и тартразин, оказывают влияние на индукцию апоптоза (Shahmohammadi M. et al., 2016), и нарушают внутриклеточный синтез АТФ

(Gonzalez-Hunt C.P. et al., 2018). В результате нарушается морфофункциональное состояние хондробластов мышечковых хрящей нижней челюсти и одонтобластов нижнего резца, что сказывается на процессах минерализации костного вещества и дентина, приводит к дестабилизации их ультраструктуры и химического состава. В результате нарушаются процессы роста и формообразования нижней челюсти и нижнего резца, а также нарушается прочность комплекса нижний резец-нижняя челюсть.

В то же время тартразин выступает еще и как хелатообразующий агент с молекулами меди, цинка и марганца (Visweswaran V., Krishnamoorthy G., 2012), а, следовательно, связывает их. Указанные микроэлементы выступают как кофакторы различных ферментов и энергетических циклов (Almeida M., O'Brien Ch.A., 2013; Fakharian P. et al., 2024). В результате их недостаток усугубляет негативное влияние тартразина на морфофункциональную активность хондробластов мышечковых хрящей нижней челюсти и одонтобластов нижнего резца. Поэтому восстановление морфологических характеристик нижней челюсти и нижнего резца после завершения введения тартразина происходит медленнее.

Нанесение дефекта большеберцовых костей после завершения 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением нарушения морфофункционального статуса нижней челюсти и нижнего резца.

У животных группы НБ1000Д к 15 и 45-м суткам после операции высота альвеолярного отростка нижней челюсти была меньше значений групп НБ1000 на 5,52% и 5,23%, а высота ветви нижней челюсти к 30-м суткам – на 4,67%. В группе ТТ31500Д высота альвеолярного отростка к 24 и 45 суткам отставала от значений группы ТТ31500 на 4,91% и 4,76%, а высота ветви нижней челюсти к 24-м суткам - на 4,53%.

Максимальная длина нижнего резца у животных группы НБ1000Д статистически значимо от показателей группы НБ1000 не отличалась, а в группе ТТ31500Д к 45-м суткам отставала от значений группы ТТ31500 на 4,18%.

Угнетение ростовых процессов сопровождалось усугублением нарушения структурно-функционального состояния мышечковых хрящей нижней челюсти и одонтобластов нижнего резца.

В группе НБ1000Д с 10 по 45-е сутки после операции ширина зоны субхондрального остеогенеза была меньше значений группы НБ1000 – на 4,13%, 7,80%, 10,50% и 7,46%, а количество остеобластов в ней - на 4,95%, 8,75%, 10,39% и 7,12% (Рисунок 6). Доля первичной спонгиозы с 15 по 45-е сутки была меньше значений группы НБ1000 на 6,64%, 10,06% и 7,94%. В то же время у животных группы ТТ31500Д с 15 по 45-е сутки после операции ширина зоны субхондрального остеогенеза была меньше значений группы ТТ31500 на 4,44%, 9,55% и 8,25%, а количество первичной спонгиозы и количество остеобластов в ней - на 4,81%, 9,45% и 8,73%, и на 6,73%, 8,73% и 8,70%.

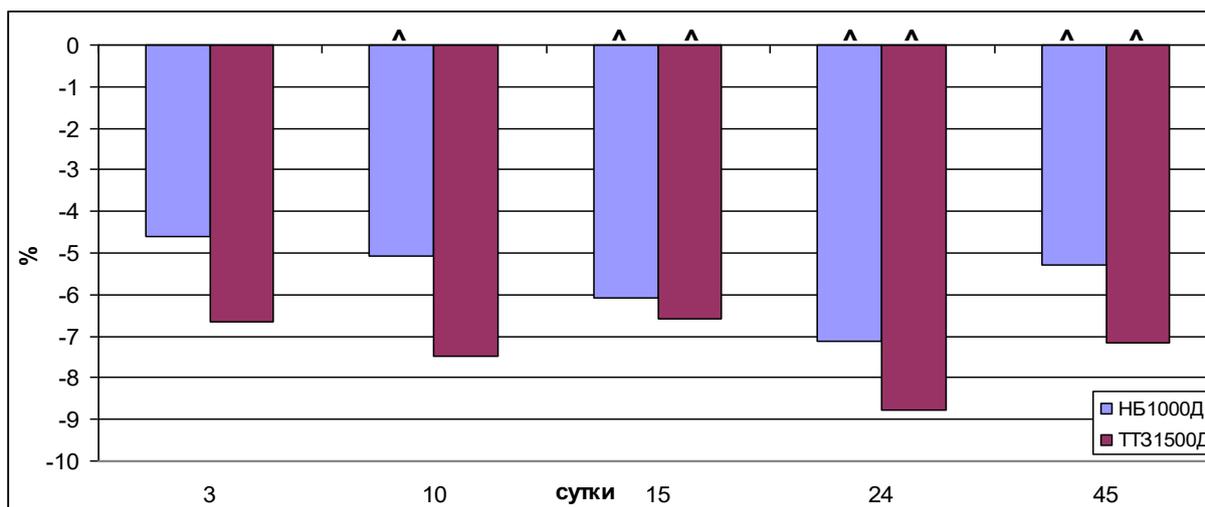


Рисунок 6 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

Примечание: ^ - здесь и далее обозначает статистически значимые отличия от показателей группы ДБК

В сравнении с группой НБ1000 у животных группы НБ1000Д ширина слоя одонтобластов была меньше к 15-м суткам на 5,59%, а мезио-дистальный размер нижнего резца к 24-м суткам – на 5,00% (Рисунки 7-8). В группе ТТ31500Д ширина слоя одонтобластов с 15 по 45-е сутки после операции отставала от значений группы ТТ3150 на 6,88, 6,53% и 5,48%, а мезио-дистальный размер нижнего резца с 10 по 45-е сутки - на 4,35%, 4,49%, 4,30% и 4,75%.

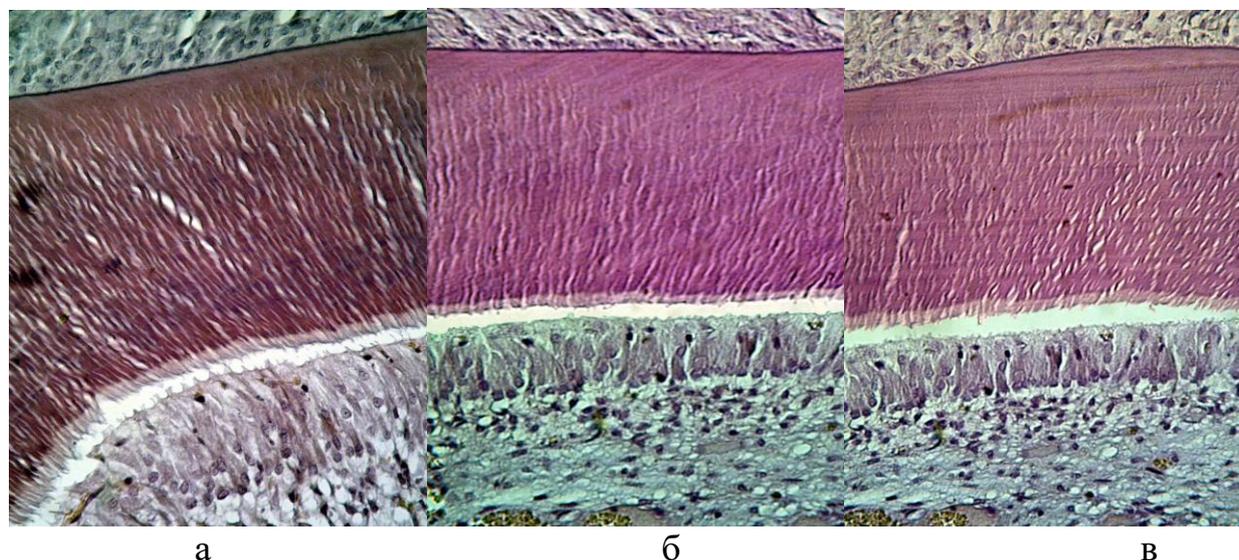


Рисунок 7 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы ДБК (а), НБ1000Д (б) и ТТ31500Д (в) на уровне 3 моляра (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400<sup>x</sup>

Изменения гистологического строения мышечкового хряща нижней челюсти и нижнего резца после введения натрия бензоата либо тартразина в течение 60-ти суток сопровождались и усугублением дестабилизации их химического состава. В группе НБ1000Д содержание минеральных веществ к 24-м суткам после операции было меньше значений группы НБ1000 на 4,75%, а

в группе ТТ31500Д к 24 и 45-м суткам меньше значений группы ТТ31500 на 5,07% и 5,09%. При этом содержание в дентине нижнего резца животных группы НБ1000Д содержание минеральных веществ меньше значений группы НБ1000 к 10, 15 и 45-м суткам на 1,69%, 2,62% и 1,73%, а в группе ТТ31500Д с 3 по 45-е сутки - меньше значений группы ТТ31500 на 2,91%, 3,98%, 4,33%, 3,87% и 2,88%.

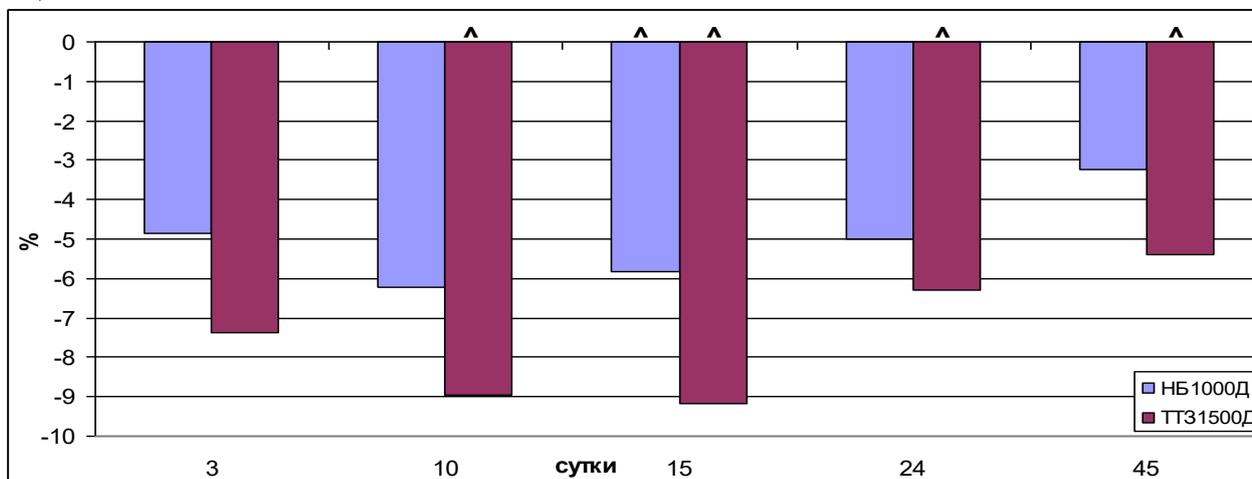


Рисунок 8 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

Содержание кальция и соотношение кальций/фосфор в костной золе лишь в группе ТТ31500Д к 45 суткам после операции были меньше значений группы ТТ31500 на 5,16% и 6,59%, а в группе НБ1000Д статистически значимых изменений не было. При этом, в группе НБ1000Д содержание цинка в ветви нижней челюсти с 10 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы НБ1000 на 5,68%, 7,31%, 9,35% и 5,28%, содержание марганца к 10 и 15-м суткам – на 7,54% и 8,51%, а содержание меди к 15 и 45-м суткам – на 8,02% и 4,78%. В группе ТТ31500Д содержание меди и цинка в золе ветви нижней челюсти с 10 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы ТТ31500 на 5,12%, 7,42%, 5,70% и 5,66%, и на 6,93%, 8,50%, 9,82% и 7,78% соответственно, а содержание цинка к 10 и 15-м суткам – на 7,05% и 10,44%.

В золе дентина нижнего резца животных группы НБ1000Д содержание кальция было меньше значений группы НБ1000 с 3 по 24-е сутки после операции на 7,19%, 8,55%, 7,67% и 6,22%, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки – на 10,99%, 13,84%, 8,41%, 7,64% и 3,86%. Наконец, в золе дентина животных группы НБ1000Д к 3 и 10-м суткам содержание меди было меньше значений группы НБ1000 на 6,67% и 7,89, содержание марганца – на 8,26% и 5,56%, а содержание цинка – на 7,10% и 6,09%. В группе ТТ31500Д в золе дентина содержание кальция с 3 по 45-м сутки после операции было меньше значений группы ТТ31500 на 9,59%, 10,49%, 10,67%, 9,85% и 8,41%, а соотношение кальций/фосфор - на 14,89%, 15,42%, 14,90%, 11,85% и 9,34%. Наконец, в золе дентина группы ТТ31500Д содержание цинка с 3 по 45-е сутки было меньше значений группы ТТ31500 на 7,57%, 4,65%, 6,78%, 8,13% и

7,32%, содержание меди с 3 по 24-е сутки – на 7,68%, 8,46%, 7,40% и 5,39%, а содержание марганца с 3 по 15-е сутки – на 9,19%, 7,34% и 5,12%.

Дестабилизация химического состава при повреждении большеберцовых костей после введения натрия бензоата либо тартразина находила отражение и в дестабилизации ультраструктуры биоминералов кости и дентина.

У крыс группы НБ1000Д размеры кристаллитов костного биоминерала с 15 по 45-е сутки после операции превышали значения группы НБ1000 на 6,63%, 8,11% и 5,02%, а коэффициент микротекстурирования был меньше их на 3,64%, 4,92% и 4,59%. Размеры кристаллитов биоминерала дентина с 15 по 45-е сутки после операции превышали значения группы НБ1000 на 4,47%, 7,23% и 4,75%, а коэффициент микротекстурирования был меньше их на 2,70%, 4,60% и 5,01%.

В группе Т1500Д размеры кристаллитов костного биоминерала с 10 по 45-е сутки после операции были больше значений группы Т1500 на 3,73%, 5,37%, 7,28% и 5,42%, а коэффициент микротекстурирования с 15 по 45-е сутки понижался на 4,75%, 5,09% и 4,10%. При этом размеры кристаллитов биоминерала дентина к 24 и 45-м суткам превышали значения группы ТТ31500 на 4,45% и 4,91%, а коэффициент микротекстурирования был меньше с 15 по 45-е сутки на 3,11%, 4,02% и 5,10%.

Дестабилизация химического состава и ультраструктуры нижней челюсти и дентина нижнего резца в группах НБ1000Д и ТТ31500Д находила отражение и в нарушении прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть.

В группе НБ1000Д при сравнении с показателями группы НБ1000 минимальная работа разрушения комплекса нижний резец-нижняя челюсть с 10 по 45-е сутки после операции была меньше на 4,38%, 5,39%, 11,50% и 7,34%, а предел прочности с 15 по 45-е сутки после операции – на 7,48%, 13,63% и 4,97% (Рисунок 9). В группе ТТ31500Д предел прочности был меньше значений группы ТТ31500 с 15 по 45-е сутки – на 5,98%, 10,19% и 5,96%, а минимальная работа разрушения с 24 по 45-е сутки – на 9,42% и 6,81%

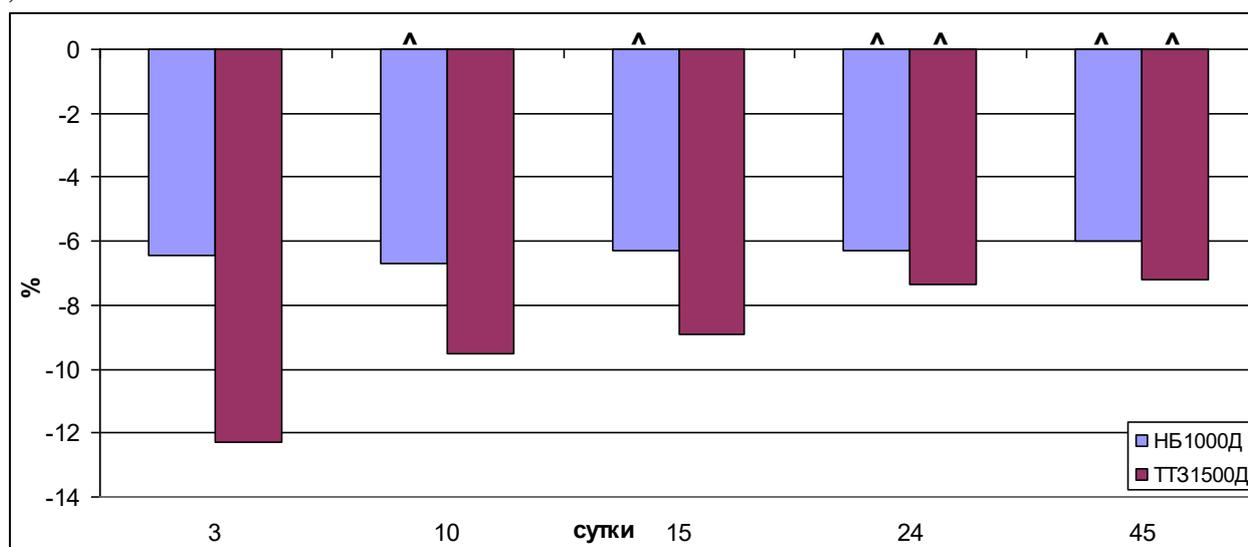


Рисунок 9 – Динамика минимальной работы разрушения комплекса нижний резец-нижняя челюсть в зависимости от сроков после операции (в % по отношению к группе КПК).

Таким образом, повреждение большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождается усугублением негативного влияния на морфогенез подвижного комплекса зубочелюстной системы. Это заключается в усугублении угнетения темпов роста нижней челюсти и нижнего резца и морфофункциональной активности мышечного хряща нижней челюсти и одонтобластов нижнего резца, снижения содержания минеральных веществ в ветви нижней челюсти и дентине нижнего резца с пропорциональным дисбалансом их химического состава, дестабилизации кристаллической решетки их биоминералов, а также снижения прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть. Введение тартразина сопровождается более выраженными и более длительными изменениями, чем введение натрия бензоата.

При повреждении одной из костей, в том числе и хирургическом, провоцируется комплекс реакций, направленных на обеспечение процессов остеорепарации и мобилизации кальция и фосфора из депо – всех минерализованных тканей организма (Osipov V. et al., 2018). Также, ишемически-реперфузионные процессы, возникающие после перелома, сопровождаются развитием окислительного стресса (Торба А.В. и соавт., 2021). Более того, воспалительная реакция, возникающая при формировании костного регенерата, сопровождается перепроизводством свободных радикалов, что также отражается на уровне целостного организма (Sandukji A. et al., 2010). В частности, в этих условиях угнетается и дентинсекретирующая активность одонтобластов нижнего резца, и костеобразовательная функция хондробластов мышечного хряща нижней челюсти, что ведет к нарушению процессов минерализации биоминералов кости и дентина, а в дальнейшем ростовых процессов и прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть.

И натрия бензоат, и тартразин оказывают влияние на индукцию апоптоза (Shahmohammadi M. et al., 2016), а также ингибируют антиоксидантные ферменты, снижает уровень глутатиона и повышает уровень оксида азота, интерлейкина-6 и TNF $\alpha$  (El-Shennawy L. et al., 2020). Поэтому повреждение большеберцовых костей после 60-суточной заправки натрия бензоатом либо тартразином ведёт к усугублению явлений окислительного стресса, а следовательно, и угнетению дентинсекретирующей активности одонтобластов нижнего резца и костеобразовательной функции хондробластов мышечного хряща, что ведет к манифестации выявленных морфологических изменений. Поскольку тартразин выступая как хелатообразующий агент, связывает молекулы меди, цинка и марганца (Visweswaran B., Krishnamoorthy G., 2012), а следовательно, и кофакторы энергетических циклов (Almeida M., O'Brien Ch.A., 2013; Fakharian P. et al., 2024), их недостаток усугубляет негативное влияние тартразина на морфофункциональную активность хондробластов мышечных хрящей нижней челюсти и одонтобластов нижнего резца.

Проведенный двухфакторный дисперсионный анализ подтвердил выявленные методами описательной статистики заключения. При нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата, являясь первым контролируемым фактором, оказывало достоверное

влияние на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции (Рисунки 10-11). Максимальная степень влияния введение натрия бензоата регистрировалась преимущественно к 3-м суткам на изменение ширины зоны пролиферации мышечкового хряща нижней челюсти ( $\eta_1^2=0,659$ ), ширины зоны субхондрального остеогенеза ( $\eta_1^2=0,535$ ) и количества остеобластов в ней ( $\eta_1^2=0,368$ ), ширины слоя предентина ( $\eta_1^2=0,428$ ), соотношения кальций/фосфор и марганца в дентине нижнего резца ( $\eta_1^2=0,862$  и  $\eta_1^2=0,702$ ), коэффициента микротекстурирования биоминерала дентина ( $\eta_1^2=0,778$ ), минимальной работы разрушения ( $\eta_1^2=0,510$ ).

В случае нанесения дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения тартразина, определялось его достоверное влияние на изменение структуры нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции. Максимальная степень влияния введения тартразина регистрировалась также, в большинстве случаев к 3-м суткам на: изменение ширины зоны пролиферации мышечкового хряща нижней челюсти ( $\eta_1^2=0,756$ ), количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза ( $\eta_1^2=0,671$ ), ширины слоя предентина ( $\eta_1^2=0,673$ ), соотношения кальций/фосфор и содержания меди в ветви нижней челюсти ( $\eta_1^2=0,596$  и  $\eta_1^2=0,687$ ), соотношения кальций/фосфор в дентине нижнего резца ( $\eta_1^2=0,867$ ), коэффициента микротекстурирования биоминерала дентина ( $\eta_1^2=0,805$ ), минимальной работы разрушения ( $\eta_1^2=0,764$ ).

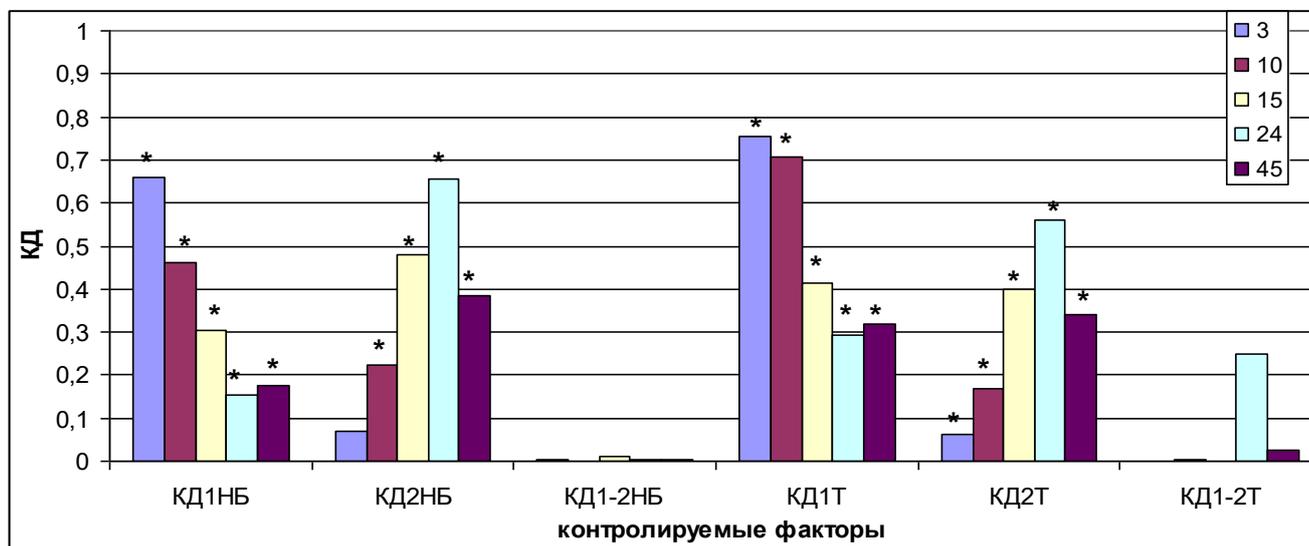


Рисунок 10 – Динамика силы влияния контролируемых факторов на изменение ширины зоны субхондрального остеогенеза

Примечание: \* – здесь и далее обозначает, что  $F$  критическое превышает  $F$  расчетное; КД1 – коэффициент детерминации первого контролируемого фактора; КД2 – коэффициент детерминации второго контролируемого фактора; КД1-2 – взаимодействие контролируемых факторов

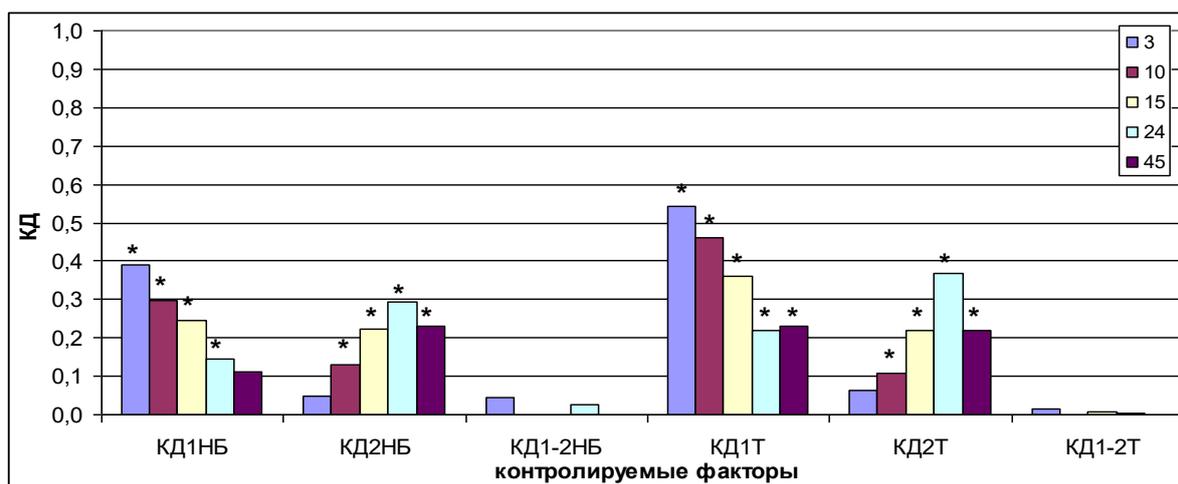


Рисунок 11 – Динамика силы влияния контролируемых факторов на изменение ширины слоя одонтобластов

Нанесение дефекта большеберцовых костей после введения натрия бензоата, как второй контролируемый фактор, влияло на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции. Максимальное проявление степени влияния второго контролируемого фактора наблюдалось в большинстве случаев к 24-м суткам после операции на изменение ширины зоны субхондрального остеогенеза ( $\eta^2=0,717$ ), количества остеобластов в ней ( $\eta^2=0,368$ ), содержания марганца в дентине нижнего резца ( $\eta^2=0,444$ ), размеров кристаллитов биоминералов кости и дентина ( $\eta^2=0,608$  и  $\eta^2=0,434$ ) и минимальной работы разрушения комплекса нижняя челюсть/нижний резец ( $\eta^2=0,567$ ).

После введения тартразина нанесение дефекта большеберцовых костей на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца влияло также с 3 по 45-е сутки после операции. Максимальное проявление степени влияния второго контролируемого фактора наблюдалось также в большинстве случаев к 24-м суткам после операции на изменение ширины зоны гипертрофического хряща ( $\eta^2=0,599$ ), количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза ( $\eta^2=0,534$ ), ширины слоя предентина ( $\eta^2=0,378$ ), соотношения кальций/фосфор в ветви нижней челюсти ( $\eta^2=0,309$ ), содержания марганца в дентине нижнего резца ( $\eta^2=0,442$ ), размеров кристаллитов костного биоминерала ( $\eta^2=0,509$ ), размеров элементарных ячеек биоминерала дентина вдоль оси *c* ( $\eta^2=0,354$ ) и удельной стрелы прогиба комплекса нижняя челюсть/нижний резец ( $\eta^2=0,678$ ).

Выявленные после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина структурные изменения, требуют поиска возможных путей их профилактики и фармацевтической коррекции. Поскольку основным механизмом неблагоприятного действия натрия бензоата и тартразина на биологические объекты является индукция явлений окислительного стресса и нарушение синтеза АТФ в клетках организма (El-Desoky G.E. et al., 2020; Shahmohammadi M. et al., 2016), в качестве потенциальных корректоров были избраны мексидол

и тиотриазолин – препараты с мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами (Боголепова А.Н., 2020). Следует учитывать и то, что повреждение скелета также сопровождается возрастанием уровня явлений окислительного стресса (Торба А.В. и соавт., 2021).

В группе НБ1000М высота ветви нижней челюсти к 24 и 45-м суткам эксперимента была больше значений группой НБ1000 на 5,17% и 4,21%. В группе НБ1000Т высота ветви нижней челюсти превышала значения группы НБ1000 с 3 по 45-е сутки на 4,99%, 5,30%, 4,53%, 6,03% и 4,81%, высота альвеолярного отростка к 45-м суткам – на 4,65%, а длина нижнего резца к 45-м суткам – на 4,01%. Высота ветви нижней челюсти у животных группы ТТ31500М с 10 по 45-м сутки превышала значения группы ТТ31500 на 5,00%, 5,33%, 5,28% и 4,55%. В группе ТТ31500Т высота ветви нижней челюсти подопытных животных превышала значения группы ТТ31500 к 3, 10, 24 и 45-м суткам на 4,72%, 5,00%, 6,67% и 4,42%, высота альвеолярного отростка с 3 по 45-е сутки - на 5,41%, 6,67%, 6,37%, 9,20% и 8,33%, а длина нижнего резца к 24 и 45-м суткам – на 4,66% и 3,81%.

Восстановление темпов роста нижней челюсти и нижнего резца после одновременного введения натрия бензоата либо тартразина и корректоров было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышечковых хрящей и одонтобластов.

В группе НБ1000М ширина зоны субхондрального остеогенеза превышала значения группы НБ1000 к 3 и 10-м суткам после окончания затравки на 4,32% и 4,33%, доля первичной спонгиозы в ней к 15 и 24-м суткам – на 4,56% и 4,04%, а количество остеобластов к 10-м суткам – на 4,64% (Рисунок 12). В группе НБ1000Т ширина зоны субхондрального остеогенеза превышала значения группы НБ1000 к 3, 10, 15 и 45-м суткам – на 4,29%, 4,96%, 4,41% и 3,79%, а количество первичной спонгиозы к 15 и 24-м суткам – на 4,66% и 4,13%.

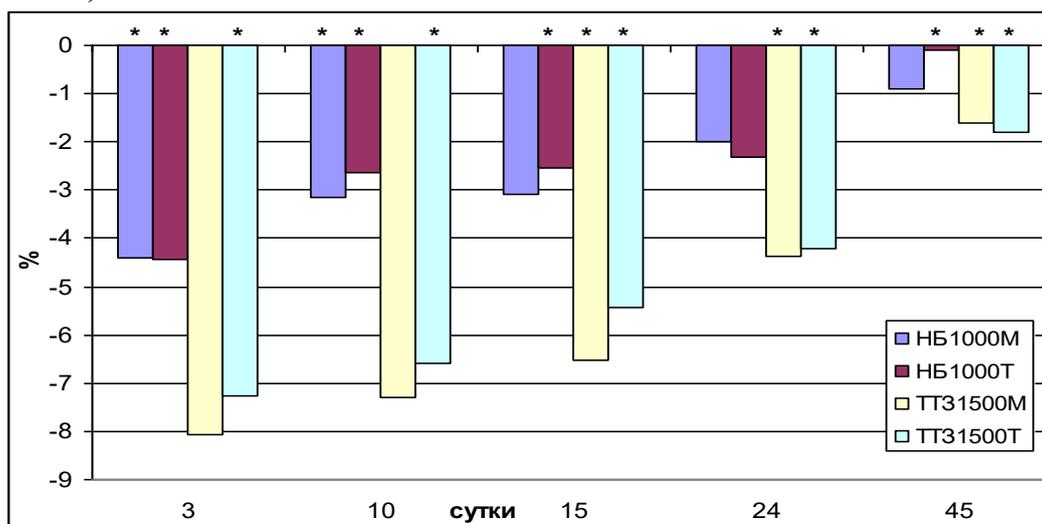


Рисунок 12 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

Примечание: \* - на этом и последующих рисунках обозначает статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) отличие от показателей аналогичной группы без коррекции

У животных группы НБ1000М статистически значимые отличия ширины слоя одонтобластов и мезио-дистального размера резца не определялись, а в группе НБ1000Т ширина слоя одонтобластов к 3 и 24-м суткам периода реадaptации превышала значения группы НБ1000 на 5,03% и 5,45%, а мезио-дистальный размер нижнего резца к 10 и 15-м суткам - на 4,46% и 4,78%.

В группе ТТ31500М ширина зоны субхондрального остеогенеза с 15 по 45-е сутки периода реадaptации превышала значения группы ТТ31500 на 4,35%, 4,43% и 4,35%, количество остеобластов к 3-м суткам – на 5,95%, а доля первичной спонгиозы к 15 и 24-м суткам – на 4,76% и 4,35%. При коррекции мексидолом ширина слоя одонтобластов превышала значения группы ТТ31500 к 10-м суткам на 5,56%, а мезио-дистальный размер резца статистически значимо не изменялся. В группе ТТ31500Т с 3 по 45-е сутки ширина зоны субхондрального остеогенеза была больше значений группы ТТ31500 – на 4,49%, 5,02%, 5,56% и 4,20%, количество остеобластов к 10 и 24-м суткам - на 6,22% и 4,81%, а доля первичной спонгиозы к 15 и 24-м суткам – на 4,95% и 6,13%. Также при коррекции тиотриазолином лишь мезио-дистальный размер нижнего резца к 10 и 24-е суткам превышал значения группы ТТ31500 на 3,92% и 4,84%.

В костной золе животных группы НБ1000М содержание кальция превышало значения группы НБ1000 с 15 по 45-м сутки эксперимента на 6,55%, 8,52% и 8,58%, а соотношение кальций/фосфор в те же сроки – на 4,27%, 8,43% и 8,66%. При этом содержание меди с 3 по 45-е сутки эксперимента было больше значений группы НБ1000 на 12,90%, 6,06%, 4,73%, 5,64% и 5,00%, содержание марганца к 3, 24 и 45-м суткам – на 6,92%, 14,58% и 6,39%, а содержание цинка к 15 и 24-м суткам – на 5,30% и 4,85%. Содержание минеральных веществ в дентине резца к 15-м суткам периода реадaptации было больше значений группы НБ100 на 2,92% и 4,42%, содержание кальция к 3 и 15-м суткам – на 7,20% и 4,80%, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 24-е сутки – на 7,11%, 4,41%, 4,69% и 3,31%. Наконец, содержание марганца в золе дентина к 3 и 10-м суткам было больше значений группы НБ1000 на 5,50% и 6,12%, а содержание меди к 10-м суткам и содержание цинка к 15-м суткам – на 5,10% и 6,19%.

В группе НБ1000Т содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти к 24 и 45-м суткам было больше значений группы НБ1000 на 5,11% и 5,38%. При этом в костной золе содержание кальция превышало значения группы НБ1000 к 24 и 45-м суткам эксперимента на 8,70% и 8,84%, а соотношение кальций/фосфор к 3, 24 и 45-м суткам – на 3,56%, 8,58% и 9,04%. Содержание марганца с 3 по 45-е сутки было больше значений группы НБ1000 8,55%, 6,92%, 6,22%, 13,21% и 7,93%, содержание меди с 3 по 24-е сутки – на 14,22%, 6,95%, 6,23% и 7,24%, а содержание цинка к 10, 24 и 45-е суткам – на 7,69%, 5,87% и 4,83%. Содержание минеральных веществ в дентине резца с 10 по 45-е сутки превышало значения группы НБ1000 на 3,08%, 4,04%, 2,87% и 2,09%, а содержание кальция и соотношение кальций/фосфор с 3 по 45 сутки – на 7,59%, 4,46%, 6,55%, 4,31% и 4,74%, и на 8,46%, 4,77%, 7,01%, 6,85% и 5,05%. При этом, содержание цинка с 3 по 45-е сутки превышало значения

группы НБ1000 на 7,39%, 7,13%, 7,18%, 4,75% и 5,73%, а содержание меди и марганца с 3 по 15-е сутки – на 4,95%, 4,88% и 6,94%, и на 6,72%, 7,14% и 5,28%.

В условиях группы ТТ31500М содержание марганца в ветви нижней челюсти к 3, 10 и 45-м суткам превышало значения группы ТТ31500 на 6,54%, 4,70% и 6,46%, содержание цинка к 10 и 45-м суткам – на 4,90% и 4,48%, а содержание меди к 3-м суткам – на 10,69%. Содержание минеральных веществ в дентине с 10 по 45-е сутки возрастало на 2,68%, 4,12%, 3,73% и 3,09%, содержание кальция с 3 по 24-е сутки - на 5,21%, 6,19%, 9,63% и 5,54%, а соотношение кальций/фосфор к 3, 10, 15 и 45-м суткам – на 4,96%, 4,09%, 7,79% и 2,55%. Также содержание меди и марганца превышало значения группы ТТ31500 к 10-м суткам реадaptации на 4,80% и 4,91%.

При коррекции тиотриазолином доля минеральных веществ в ветви нижней челюсти превышала значения группы ТТ31500 к 3, 15 и 24-м суткам на 5,72%, 5,88% и 5,25, а к 45-м суткам содержание кальция и соотношение кальций/фосфор - на 4,24 и 4,25%. При этом содержание марганца в костной золе превышало значения группы ТТ31500 к 3, 10, 24 и 45-м суткам на 8,23%, 7,91%, 8,03% и 7,57%, содержание меди с 3 по 24-е сутки – на 12,34%, 4,76%, 5,83% и 5,08%, а содержание цинка с 10 по 24-е сутки – на 6,51%, 5,21% и 6,37%.

В сравнении с группой ТТ31500 у животных группы ТТ31500Т содержание воды в дентине резца было меньше с 3 по 45-е сутки на 16,16%, 19,70%, 25,16%, 28,36% и 21,62%, а содержание органических веществ к 15 и 24-м суткам – больше на 8,01% и 7,80%. В золе дентина резца содержание минеральных веществ было больше значений группы ТТ31500 с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 2,55%, 3,56%, 3,81%, 4,57% и 3,50%, а содержание кальция и соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 6,46%, 7,86%, 8,89%, 5,98% и 4,12%, и на 6,76%, 8,38%, 8,12%, 4,59% и 3,38%. Наконец, содержание цинка в дентине нижнего резца к 3, 10, 15 и 45-м суткам было больше значений группы ТТ31500 на 7,07%, 6,00%, 6,35% и 5,20%, содержание меди с 3 по 15-е сутки – на 6,11%, 6,90% и 6,11%, а содержание марганца к 3-м суткам – на 4,70%.

У животных НБ1000Т группы коэффициент микротекстурирования костного биоминерала превышал значения группы НБ1000 с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 5,97%, 6,25%, 5,74%, 5,97% и 5,87%, а размеры кристаллитов с 10 по 45-е сутки были меньше их на 4,80%, 5,38%, 9,15% и 5,25%. Размеры кристаллитов биоминерала дентина с 3 по 15-е сутки были меньше значений группы НБ1000 на 3,87%, 5,23% и 4,80%, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45-е сутки возрастал на 2,76%, 3,43%, 3,83%, 4,09% и 3,33%.

В сравнении с группой ТТ31500 в группе ТТ31500М размеры кристаллитов биоминерала дентина к 15 и 24-м суткам периода реадaptации были меньше на 3,89% и 4,09%, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45-е сутки возрастал на 3,44%, 4,17%, 4,90%, 6,16% и 5,16%. Размеры кристаллитов биоминерала дентина к 15 и 24-м суткам были меньше значений

группы ТТ31500 на 3,89% и 4,09%, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45-е сутки увеличивался на 3,44%, 4,17%, 4,90%, 6,16% и 5,16%.

У крыс группы ТТ31500Т размеры кристаллитов костного биоминерала с 10 по 45-е сутки периода реадaptации были меньше значений группы ТТ31500 на 4,80%, 5,38%, 9,15% и 5,25%, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45-е сутки возрастал на 5,97%, 6,25%, 5,74%, 5,97% и 5,87%. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 24-е сутки периода реадaptации также были меньше значений группы ТТ31500 на 5,16%, 5,10%, 5,37% и 6,07%, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45-е сутки возрастал на ТТ31500 на 4,01%, 4,70%, 5,54%, 6,58% и 5,84%.

Применение корректоров сопровождалось и восстановлением прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть. В группе НБ1000М эффективность коррекции была незначительна, а в группе НБ1000Т предел прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть превышал значения группы НБ1000 с 10 по 45-е сутки на 4,83%, 4,14%, 4,54% и 4,87% (Рисунок 13).

У животных группы ТТ31500Т предел прочности превышал значения группы ТТ31500 с 10 по 45 сутки на 6,19%, 5,89%, 4,19% и 4,34%. В группе ТТ31500Т минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть была больше значений группы ТТ31500 с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 6,40%, 5,80%, 5,76%, 4,82% и 5,51%, а предел прочности с 10 по 45-е сутки – на 7,89%, 7,34%, 5,30% и 5,63%.

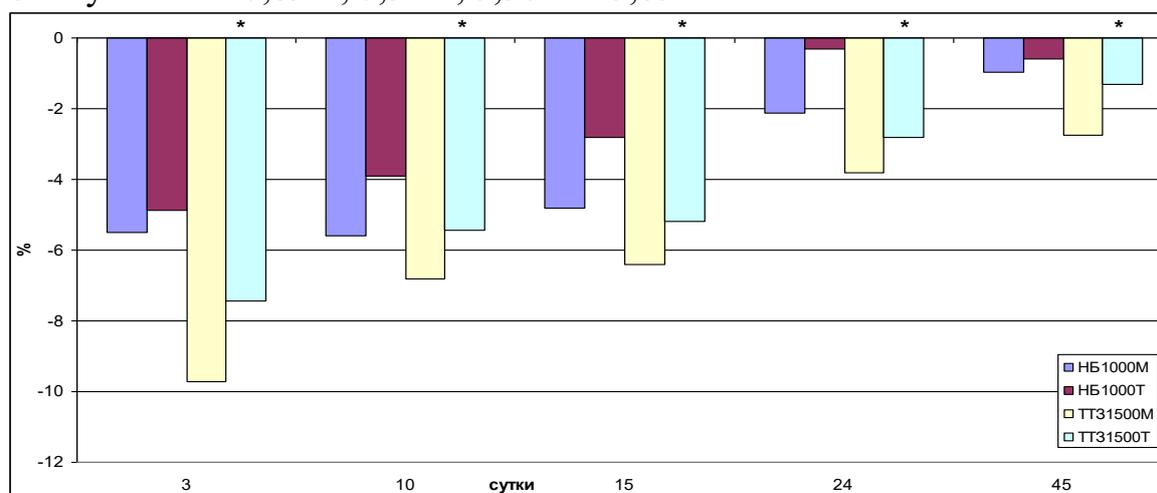


Рисунок 13 – Динамика минимальной работы разрушения комплекса нижний резец-нижняя челюсть при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки либо тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток одновременно внутривенным введением натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождается признаками восстановлением темпов роста нижней челюсти и нижнего резца, обусловленное восстановлением гистологического строения мышечных хрящей и дентин-секретирующих структур нижнего резца. Это сопровождается в сравнении с группой без коррекции признаками восстановления химического состава и кристаллической решетки биоминералов ветви нижней челюсти и

дентина нижнего резца, а также прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть. Применение тиотриазолина в качестве корректора было более эффективным, чем применение мексидола.

Использование мексидола либо тиотриазолина в качестве корректоров при нанесении дефекта большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина также сопровождалось восстановлением исследуемых морфологических характеристик подвижного комплекса зубо-челюстной системы. В группе НБ1000ДМ лишь высота альвеолярного отростка к 15 суткам была больше значений группы НБ1000Д на 6,49%. У животных группы НБ1000ДТ высота ветви нижней челюсти с 15 по 45 сутки после операции превышала значения группы НБ1000Д на 3,78%, 4,65% и 3,88%, а высота альвеолярного отростка к 15 суткам – на 9,74%. Темпы роста нижнего резца практически не восстанавливались. Высота ветви нижней челюсти у животных группы ТТ31500ДМ превышала значения группы ТТ31500Д к 10 и 45-м суткам коррекции на 4,36% и 4,63%, а темпы роста нижнего резца практически не восстанавливались. В группе ТТ31500ДТ высота ветви нижней челюсти с 10 по 45-е сутки превышала значения сравнения на 5,04%, 4,97%, 5,80% и 6,38%, а высота альвеолярного отростка к 24-м суткам – на 5,16%. Следует отметить, что длина нижнего резца к 24-м суткам коррекции также превышала значения группы Т1500Д на 3,72%. Восстановление темпов роста нижней челюсти и нижнего резца было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышечковых хрящей и одонтобластов.

В группе НБ1000ДМ к 15-м суткам ширина зоны субхондрального остеогенеза превышала значения группы НБ1000Д на 4,34%. У животных группы НБ1000ДТ к 3 и 15-м суткам ширина зоны субхондрального остеогенеза превышала значения группы НБ1000Д – на 4,16% и 6,35%, а к 24-м суткам доля первичной спонгиозы в ней – на 5,00%. Мезиодистальный размер резца к 15 и 24-м суткам превышал значения группы НБ1000Д на 4,30% и 4,54% (Рисунок 14).

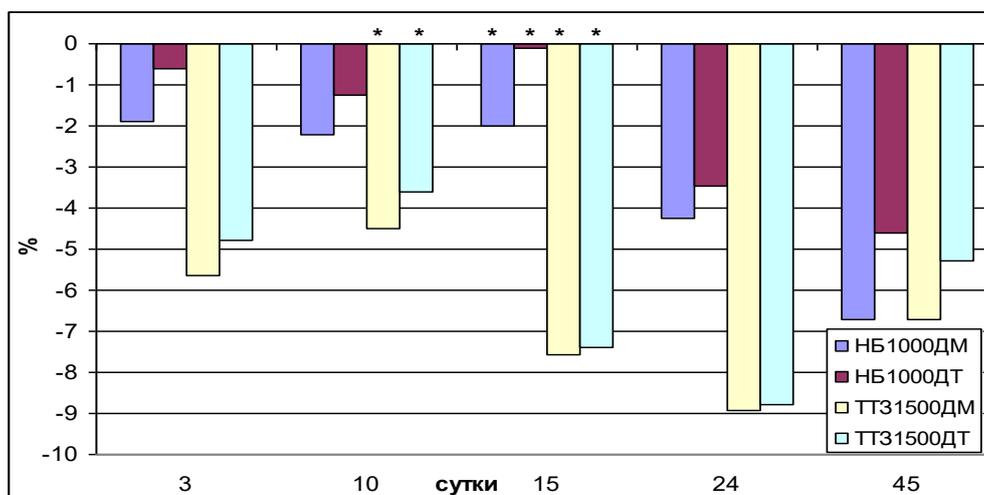


Рисунок 14 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах с костным дефектом (в % по отношению к группе КПК)

В группе ТТ31500ДМ ширина зоны субхондрального остеогенеза и объём её структурных компонентов от значений группы ТТ31500Д статистически значимо не отличались. Ширина слоя одонтобластов превышала значения группы ТТ31500Д к 45-м суткам – на 4,51%. В группе ТТ31500ДТ ширина зоны субхондрального остеогенеза к 3 и 10-м суткам превышала значения группы ТТ31500Д – на 4,22% и 4,14%. Ширина слоя одонтобластов к 10, 15 и 45-м суткам превышала значения группы ТТ31500Д на 4,68%, 4,63% и 4,37%, а мезио-дистальный размер нижнего резца с 15 по 45-е сутки - на 4,62%, 4,12% и 5,47%.

Восстановление морфо-функционального состояния мышечковых хрящей и одонтобластов сопровождалось и восстановлением химического состава костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца.

В группе НБ1000ДМ содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти к 24-м суткам коррекции превышало значения группы НБ1000Д – на 4,98%, а содержание кальция к 45-м суткам – на 5,40%. Содержание марганца в костной золе к 10, 15 и 45-м суткам после операции было больше значений группы НБ1000Д на 7,27%, 5,75% и 4,92%, содержание цинка к 10 и 24-м суткам – на 6,08% и 5,41%, а содержание меди к 15-м суткам – на 7,10%. Содержание минеральных веществ в дентине животных группы НБ1000ДМ было больше значений группы НБ1000Д с 15 по 45-м сутки на 2,80%, 2,45% и 2,79%, содержание кальция к 10 и 45-м суткам – на 5,68% и 4,22%, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-м сутки – на 6,49%, 10,08%, 5,10%, 5,75% и 2,21%. Также содержание цинка в дентине превышало значения группы НБ1000 к 15-м суткам на 4,47%, а содержание марганца к 24-м суткам – на 4,48%.

После коррекции тиотриазолином содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти к 3, 15 и 24-м суткам после операции превышало значения группы НБ1000Д на 5,81%, 5,14% и 6,43%, а содержание кальция и соотношение кальций/фосфор к 24 и 45-м суткам – на 5,46% и 5,41%, и на 6,64% и 6,04%. Также содержание меди превышало значения группы НБ1000Д к 3, 10, 15 и 45-м суткам на 5,31%, 5,81%, 7,29% и 5,25%, содержание цинка с 10 по 45-е сутки – на 9,37%, 7,76%, 9,69% и 8,15%, а содержание марганца с 10 по 24-е сутки – на 6,83%, 9,98% и 8,28%. В дентине содержание минеральных веществ с 10 по 45-е сутки после операции превышало значения группы НБ1000Д на 2,91%, 2,97%, 3,69% и 3,49%, содержание кальция с 3 по 24-е сутки - на 4,61%, 6,58%, 6,42% и 5,36%, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки – на 7,02%, 10,25%, 6,84%, 7,72% и 4,70%. Также содержание марганца и цинка с 3 по 24-е сутки превышало значения группы НБ1000Д на 4,29%, 4,41%, 4,68% и 5,76%, и на 5,29%, 6,05%, 6,19% и 8,35%, а содержание меди к 24-м суткам – на 6,86%.

В группе ТТ31500ДМ содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти превышало значения группы ТТ31500Д с 3 по 15-е сутки после операции на 5,87%, 5,90% и 5,81%, содержание кальция к 45-м суткам - на 5,21%, а соотношение кальций/фосфор к 3 и 45-м суткам – на 4,22% и 6,82%. Также, содержание меди и цинка к 10-м суткам превышало значения группы

ТТ31500Д на 4,37% и 7,19%, а содержание марганца к 45-м суткам – на 5,77%. Содержание минеральных веществ в дентине резца превышало значения группы ТТ31500Д с 10 по 45-е сутки после операции на 3,75%, 3,57%, 4,33% и 2,66%, содержание кальция с 10 по 45-е сутки – на 6,42%, 6,48%, 6,31% и 5,70%, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки – на 5,36%, 8,04%, 8,07%, 7,32% и 9,50%. Также содержание марганца превышало значения группы ТТ31500Д к 10 и 24-м суткам на 4,71% и 4,62%, а содержание цинка к 24 и 45-м суткам – на 8,77% и 7,06%.

Содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти животных группы ТТ31500ДТ с 3 по 15-е сутки после операции было больше значений группы ТТ31500Д на 5,93%, 8,66% и 6,16%, содержание кальция к 24 и 45-м суткам – на 5,58% и 5,40%, а соотношение кальций/фосфор к 3, 24 и 45-м суткам – на 3,95%, 5,51% и 6,98%. Также, содержание меди к 3, 10, 15 и 45-м суткам было больше значений группы ТТ31500Д на 9,79%, 4,14%, 5,73% и 4,69%, содержание цинка с 15 по 45-е сутки – на 7,77%, 6,45% и 6,56%, а содержание марганца к 10-м суткам – на 11,72%. Содержание минеральных веществ в дентине резца превышало значения группы ТТ31500Д с 10 по 45-е сутки после операции на 4,86%, 4,42%, 5,03% и 2,95%, а содержание кальция и соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки - на 5,58%, 7,37%, 7,59%, 6,68% и 8,16%, и на 8,35%, 8,41%, 9,60%, 7,59% и 9,88%. Также содержание меди с 10 по 45-е сутки превышало значения группы ТТ31500Д на 4,79%, 5,27%, 6,98% и 4,77%, содержание марганца к 10 и 24-м суткам – на 4,50% и 6,15%, а содержание цинка с 15 по 45-е сутки – на 6,81%, 8,93% и 7,44%.

Это сопровождалось и восстановлением кристаллической решетки их биоминералов. В группе НБ1000ДМ коэффициент микротекстурирования костного биоминерала с 15 по 45-е сутки после операции превышал значения группы НБ1000Д на 4,33%, 3,84% и 3,86%. Коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина превышал значения группы НБ1000Д с 10 по 45-е сутки после операции на 2,75%, 3,31%, 3,64% и 3,32%. Размеры кристаллитов костного биоминерала в группе НБ1000ДТ с 15 по 45-е сутки отставали от значений группы НБ1000Д на 3,89%, 5,38% и 3,94%, а коэффициент микротекстурирования с 10 по 45-е сутки превышал их на 3,56%, 4,80%, 5,16% и 4,19%. Также размеры кристаллитов биоминерала дентина с 3 по 24-е сутки были меньше значений группы НБ1000Д на 4,04%, 4,18%, 5,25% и 4,84%, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45-е сутки превышал их на 3,43%, 3,93%, 5,26%, 5,34% и 2,82%.

В группе ТТ31500ДМ коэффициент микротекстурирования костного биоминерала с 3 по 45-е сутки после операции был больше значений группы ТТ31500Д на 5,11%, 6,48%, 6,39%, 6,09% и 4,59%, а размеры кристаллитов с 15 по 45-е сутки после операции были меньше на 3,50%, 4,91% и 5,20%. Размеры кристаллитов биоминерала дентина также были больше значений группы ТТ31500Д, но к 10 и 15-м суткам после операции – на 4,37% и 4,30%, а коэффициент микротекстурирования биоминерала с 3 по 45-е сутки превышал их на 3,10%, 3,69%, 7,06%, 6,29% и 5,12%.

Коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти

в группе ТТЗ1500ДТ с 3 по 45-е сутки был больше значений группы ТТЗ1500 на 5,43%, 6,59%, 7,66%, 7,32% и 5,80%, а размеры кристаллитов с 10 по 45-е сутки – на 3,77%, 4,92%, 5,52% и 5,65%. Для биоминерала дентина размеры кристаллитов с 10 по 24-е сутки были меньше значений группы ТТЗ1500Д на 4,79%, 5,27% и 4,28%, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45-е сутки превышал их на 3,92%, 5,08%, 7,46%, 6,70% и 5,45%.

Применение корректоров сопровождалось и восстановлением прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть. В группе НБ1000ДМ лишь минимальная работа разрушения к 45-м суткам была больше значений группы НБ1000Д на 4,78%. У животных группы НБ1000ДТ предел прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть превышал значения группы НБ1000Д с 10 по 45-е сутки на 4,40%, 4,27%, 5,81% и 5,52%, а минимальная работа разрушения с 15 по 45-е сутки – на 5,95%, 5,86% и 4,69%. Минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть у животных группы ТТЗ1500ДМ была больше значений группы ТТЗ1500Д к 3, 10 и 24-м суткам на 4,80%, 4,89% и 4,50%, а предел прочности к 24-м суткам – на 4,52%. В группе ТТЗ1500ДТ предел прочности и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец/нижняя челюсть с 3 по 45-е сутки превышали значения группы ТТЗ1500Д на 6,24%, 5,71%, 5,82%, 5,365 и 4,99%, и на 5,76%, 5,77%, 5,29%, 6,72% и 4,12% (Рисунок 15).

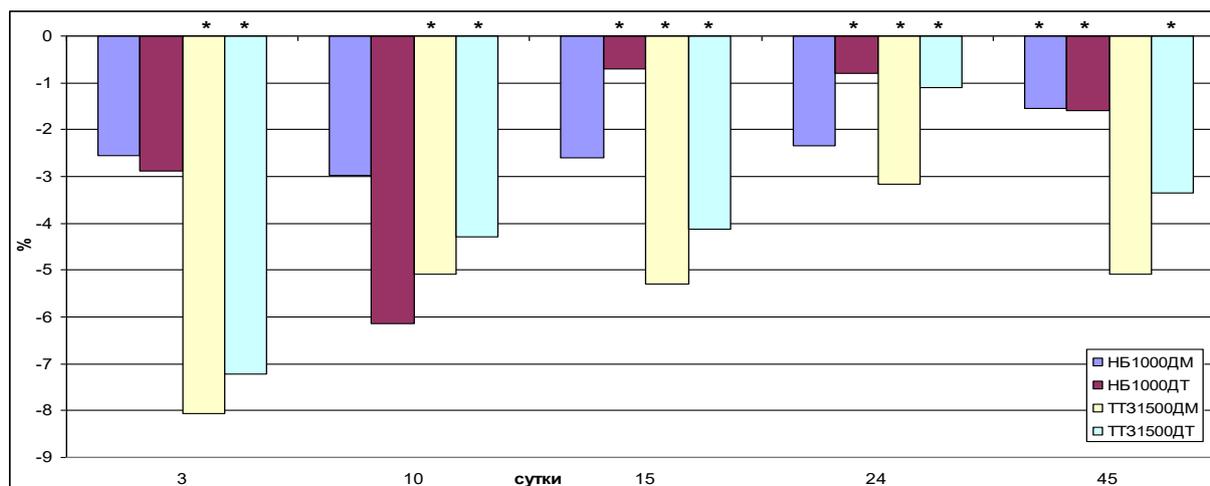


Рисунок 15 – Динамика минимальной работы разрушения комплекса нижний резец-нижняя челюсть при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах с костным дефектом (в % по отношению к группе КПК)

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола либо тиотриазолина в течение 60-ти суток одновременно внутривентрикулярным введением натрия бензоата либо тартразина после нанесения дефектов большеберцовых костей в сравнении с группой без коррекции сопровождается признаками восстановлением темпов роста нижней челюсти и нижнего резца, обусловленным восстановлением строения мышечковых хрящей и дентин-секретирующих структур нижнего резца. Это сопровождается признаками восстановления химического состава и кристаллической решетки биоминералов ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца, а также прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть.

Применение тиотриазолина в качестве корректора и в этом случае было более эффективным, чем применение мексидола. Следует полагать, что введение мексидола оказывает корригирующее влияние на исследуемые морфологические показатели подвижного комплекса зубо-челюстной системы благодаря его мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами (Алашеев А.М., Ланцова Е.В., 2024). При этом аналогичные свойства тиотриазолина являются более выраженными (Беленичев И.Ф. и соавт., 2019), что обуславливает его более выраженный корригирующий эффект на исследуемые показатели.

## ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и практическое решение актуальной научной проблемы в области медицины – установлены закономерности структурных преобразований подвижного комплекса зубо-челюстной системы после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина, а также обоснована возможность коррекции возникающих при этом изменений введением препаратов с антиоксидантным действием – мексидола и тиотриазолина.

1. Внутривентрикулярное введение подопытным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождается угнетением темпов роста нижней челюсти и нижних резцов, снижением морфо-функциональной активности мышечных хрящей и одонтобластов, дисбалансом химического состава ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца, дестабилизацией кристаллической решетки их биоминералов, а также нарушением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть. После прекращения введения натрия бензоата выявленные изменения были максимальными к 3-м суткам периода реадaptации, когда ширина зоны субхондрального остеогенеза и слоя одонтобластов были меньше контроля на 8,36 % и 9,42 %. К 45-м суткам периода реадaptации выявленные отклонения практически полностью восстанавливаются.

2. Внутривентрикулярное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток в сравнении с группой, в которой вводился натрия бензоат, сопровождается усугублением нарушения структурно-функционального состояния нижних челюстей и нижних резцов. После прекращения введения тартразина выявленные изменения были максимальными к 3-м суткам периода реадaptации, когда ширина зоны субхондрального остеогенеза и слоя одонтобластов были меньше контроля на 11,26 % и 11,21 %. Выявленные изменения сохранялись на одном уровне до 15-х суток периода реадaptации, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам сохранялись статистически значимые отличия большинства исследуемых показателей от контроля.

3. Нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата в сравнении с группой без костного дефекта сопровождается усугублением: угнетения темпов роста нижней челюсти и нижних резцов, нарушений гистологического строения мышечных хрящей и

нижних резцов, дисбаланса химического состава и дестабилизацией ультраструктуры биоминералов ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца, снижения прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть. Изменения достигали максимума, как правило, к 24-м суткам после операции, когда ширина зоны субхондрального остеогенеза и слоя одонтобластов были меньше контроля на 10,50 % и 6,64 %. В дальнейшем изменения восстанавливались, но к 45-м суткам после операции статистически значимые отличия от группы без костного дефекта в некоторых случаях сохранялись.

4. Нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в сравнении с группой без костного дефекта сопровождается выраженным усугублением угнетения структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижних резцов. Изменения достигали максимума, как правило, к 24-м суткам после операции, когда ширина зоны субхондрального остеогенеза и слоя одонтобластов были меньше контроля на 9,55 % и 6,82 %. В дальнейшем изменения восстанавливались, но к 45-м суткам после операции статистически значимые отличия от группы без костного дефекта в большинстве случаев сохранялись.

5. По результатам двухфакторного дисперсионного анализа введение натрия бензоата либо тартразина, как первый контролируемый фактор, достоверно влияло на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции. Максимальная сила влияния натрия бензоата регистрировалась к 3-м суткам на изменение ширины зоны субхондрального остеогенеза и количества остеобластов в ней, ширины слоя предентина, соотношения кальций/фосфор и марганца в дентине, коэффициента микротекстурирования биоминерала дентина, а также минимальной работы разрушения ( $\eta_1^2=0,368\div 862$ ).

Максимальная сила влияния тартразина регистрировалась также к 3-м суткам на изменение количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза, ширины слоя предентина, соотношения кальций/фосфор и содержания меди в ветви нижней челюсти, соотношения кальций/фосфор в дентине, коэффициента микротекстурирования дентина, минимальной работы разрушения ( $\eta_1^2=0,596\div 867$ ). Следовательно, сила влияния тартразина на изменение основных морфологических показателей, характеризующих состояние подвижного комплекса зубо-челюстной системы, была выше, чем степень влияния натрия бензоата.

6. Нанесение дефекта большеберцовых костей после введения натрия бензоата либо тартразина, как второй контролируемый фактор, влияло на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции, а сила влияния в большинстве случаев была максимальной к 24-м суткам.

Сила влияния второго контролируемого фактора после введения натрия бензоата была максимальной для ширины зоны субхондрального остеогенеза, количества остеобластов в ней, содержания марганца в дентине, размеров кристаллитов биоминералов кости и дентина и минимальной работы разрушения ( $\eta_2^2=0,368\div 717$ ). После введения тартразина сила влияния второго

контролируемого фактора была максимальной для количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза, ширины слоя предентина, содержания марганца в дентине, размеров кристаллитов костного биоминерала и удельной стрелы прогиба ( $\eta_2^2=0,378\div 678$ ). Из этого следует, что степень влияния нанесения дефекта большеберцовых костей как после введения натрия бензоата, так и тартразина, при прочих равных условиях, была соизмеримой.

7. Внутривентральное введение подопытным животным мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток так же, как и внутривентральное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки на фоне введения натрия бензоата либо тартразина как при нанесении дефекта большеберцовых костей, так и без него, сглаживало негативное влияние условий эксперимента на морфогенез нижней челюсти и нижнего резца. Выраженность и длительность корригирующего эффекта тиотриазолина была выше, чем при применении мексидола.

8. В сравнении с группой без коррекции к 45-м суткам по окончании введения натрия бензоата после применения тиотриазолина высота альвеолярного отростка и длина нижнего резца оставались больше на 4,65 % и 4,01 %, соотношение кальций/фосфор в костном веществе и дентине – на 9,04 % и 5,05 %, а коэффициенты микротекстурирования биоминералов кости и дентина – на 5,87 % и 3,33 %. После введения мексидола к 45-м суткам реадaptации лишь соотношение кальций/фосфор в костной золе оставалось больше значений группы без коррекции на 8,66 %, а коэффициент микротекстурирования дентина – на 3,31 %.

По окончании введения тартразина, после применения тиотриазолина, высота альвеолярного отростка и длина нижнего резца к 45-м суткам превышали значения группы без коррекции на 8,33 % и 3,81%, соотношение кальций/фосфор костного вещества и дентина – на 4,25 % и 3,38 %, а коэффициенты микротекстурирования кости и дентина – на 5,87 % и 5,84 %. После введения мексидола на фоне затравки тартразином лишь ширина зоны субхондрального остеогенеза к 45-м суткам эксперимента оставалась больше значений группы без коррекции на 4,35 %, соотношение кальций/фосфор в дентине – на 2,55 %, а коэффициенты микротекстурирования кости и дентина – на 5,16 % и 5,16 %. Наконец, к 45-м суткам предел прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть все ещё превышал значения сравнения на 4,34 %.

9. При нанесении костного дефекта после одновременного введения натрия бензоата и тиотриазолина высота ветви нижней челюсти к 45-м суткам после операции оставалась больше значений группы без коррекции на 3,88 %, соотношение кальций/фосфор в ветви нижней челюсти и дентине – на 6,04 % и 4,70 %, а коэффициенты микротекстурирования кости и дентина – на 4,19 % и 2,82 %. При нанесении дефекта большеберцовых костей после одновременного введения натрия бензоата и мексидола лишь соотношение кальций/фосфор к 45-м суткам оставалось больше значений группы без коррекции на 2,21 %, а коэффициент микротекстурирования биоминералов кости и дентина – на 3,86 % и 3,32 %.

При нанесении дефекта большеберцовых костей после одновременного

введения тартразина и тиотриазолина к 45-м суткам после операции ширина слоя одонтобластов и мезио-дистальный размер нижнего резца оставались больше значений группы без коррекции на 4,37 % и 5,47 %, соотношение кальций/фосфор в ветви нижней челюсти и дентине нижнего резца – на 6,98 % и 9,88 %, а коэффициенты микротекстурирования биоминералов кости и дентине – 5,80 % и 5,45 %. При нанесении костного дефекта после одновременного введения тартразина и мексидола ширина слоя одонтобластов к 45-м суткам после операции оставалась больше значений группы без коррекции на 4,51 %, соотношение кальций/фосфор в ветви нижней челюсти и дентине нижнего резца – на 6,82 % и 9,50 %, а коэффициенты микротекстурирования биоминералов кости и дентина – на 4,59 % и 5,12 %.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Сведения о структурно-функциональных и компенсаторно-приспособительных изменениях в нижнем резце и нижней челюсти белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина дополняют, расширяют и углубляют представления о реакции зубо-челюстной системы на воздействие факторов внешней среды и позволяют оценить общую направленность адаптационных изменений в её структурных компонентах. Полученные результаты дополняют соответствующие разделы учебного материала на кафедрах анатомии человека; гистологии, цитологии и эмбриологии; профессиональной патологии; внутренней медицины; стоматологии, а также травматологии и ортопедии.

2. Поскольку длительное внутрижелудочное введение натрия бензоата либо тартразина сопровождается неблагоприятными изменениями в подвижном комплексе зубо-челюстной системы, лицам, контактирующим с данными пищевыми добавками, следует осуществлять контроль за состоянием зубо-челюстного аппарата.

3. Выявленные в данном исследовании угнетение темпов роста ветви нижней челюсти, а также уменьшение толщины мышечелковых хрящей нижней челюсти, а следовательно, и формообразования мышечелкового отростка, и снижение прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть дают основание полагать, что длительное внутрижелудочное введение натрия бензоата либо тартразина может сопровождаться и нарушениями функции височно-нижнечелюстного сустава, что следует учитывать при проведении профилактических мероприятий у лиц, употребляющих данные пищевые добавки, особенно при сочетании в костными травмами.

4. Внутрибрюшинное введение подопытным животным мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток, так же, как и внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки на фоне введения натрия бензоата либо тартразина как при нанесении дефекта большеберцовых костей, так и без него, в значительной степени сглаживает негативные изменения в подвижном комплексе зубо-челюстной системы. Это позволяет рекомендовать рассмотреть возможность применения мексидола и тиотриазолина для профилактики и

лечения осложнений со стороны зубо-челюстной системы у лиц, длительно употребляющих натрия бензоат и тартразин как при повреждении одной из костей скелета, так и без него.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Результаты, полученные в диссертационной работе, послужат основой для дальнейшего исследования структурных компонентов подвижного комплекса зубо-челюстной системы (нижняя челюсть, нижние зубы). Комплекс использованных в работе морфологических методов исследования минерализованных тканей и задействованный в работе статистический аппарат позволяют оценить состояние зубо-челюстной системы на органном, тканевом, клеточном и ультраструктурном уровнях организации и могут быть использованы для исследования структурных преобразований скелета и зубо-челюстной системы под влиянием самых разных внутрисредовых и экоантропогенных факторов. Подтверждённая экспериментально эффективность тиотриазолина и мексидола послужит обоснованием для возможного использования аналогичных схем введения и доз данных препаратов в качестве корректоров при наличии изменений в подвижном комплексе зубо-челюстной системы при длительном употреблении натрия бензоата и тартразина как при повреждении одной из костей скелета, так и без него.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бибик, В.В. Рост и формообразование нижней челюсти у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина / В.В. Бибик // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2022. – №3. – С. 90-94 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**].
2. Бибик, В.В. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на рост и формообразование нижней челюсти у белых крыс и некоторые возможности их коррекции / В.В. Бибик, В.И. Лузин, Л.Д. Савенко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Выпуск 5 (173). – С. 22-30 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**].
3. Бибик, В.В. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата на строение нижнего резца у белых крыс и возможности его коррекции / В.В. Бибик // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2022. – Выпуск 6 (174). – С. 16-24 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**].
4. Бибик, В.В. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на рост и формообразование нижних зубов у белых крыс / В.В. Бибик, В.И. Лузин // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2023. – Том 8, №1. – С. 61-67 [**ВАК ДНР = ВАК РФ**].

5. Бибик, В.В. Прочность комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс после 60-суточного введения тартразина и нанесения дефекта в большеберцовой кости / В.В. Бибик, В.И. Лузин // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Том 32, № 2. – С. 22-27 [**ВАК ДНР = ВАК РФ**].

6. Бибик, В.В. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения бензоата натрия на прочность комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс / В.В. Бибик, В.И. Лузин // Университетская клиника. – 2023. – № 2 (47). – С. 14-19 [**ВАК ДНР = ВАК РФ**]

7. Бибик, В.В. Структура мышечного хряща нижней челюсти белых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина / В.В. Бибик // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2023. – Том 21, №2. – С. 102-107 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**].

8. Бибик, В.В. Строение нижнего резца у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина и возможности его коррекции / В.В. Бибик // Вестник Луганского государственного педагогического университета. Серия 4. Биология. Медицина. Химия. – 2023. – № 3 (106). – С. 20-26 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**]

9. Бибик, В.В. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата на макроэлементный состав ветви нижней челюсти у белых крыс и некоторые возможности его коррекции / В.В. Бибик, В.И. Лузин, С.Н. Федченко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2023. – Том 21, №3. – С. 9-14 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**]

10. Бибик, В.В. Макроэлементный состав нижней челюсти у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина и возможности его коррекции / В.В. Бибик, В.И. Лузин, Л.Д. Савенко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2023. – Том 21, №4. – С. 3-10 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**]

11. Бибик, В.В. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата на макроэлементный состав ветви нижней челюсти у белых крыс и некоторые возможности его коррекции / В.В. Бибик, В.И. Лузин, С.Н. Федченко // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2023. – Выпуск 3 (177). – С. 136-145 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**]

12. Бибик, В.В. Применение мексидола и тиотриазолина для коррекции морфологических изменений нижнего резца у белых крыс на фоне экспериментального дефекта большеберцовой кости / В.В. Бибик, В.Д. Висягина // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2023. – Выпуск 4 (178). – С. 138-147 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**].

13. Лузин, В.И. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата на макроэлементный состав дентина нижнего резца у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости и возможности его коррекции / В.И. Лузин, В.В. Бибик // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2023. – Выпуск 4 (178). – С. 155-165 [**ВАК ЛНР = ВАК РФ**]

14. Бибик, В.В. Структура мышечного хряща нижней челюсти белых крыс после нанесения дефекта большеберцовых костей по завершении 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина / В.В. Бибик // Университетская клиника. – 2024. – № 1 (50). – С. 10-15 [ВАК РФ, К2].

15. Бибик, В.В. Влияние натрия бензоата на ультраструктуру биоминерала дентина нижнего резца крыс и возможности его коррекции / В.В. Бибик // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2024. – № 3 (97). – С. 24-28. [ВАК РФ, К2].

16. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина преобразования химического состава дентина нижнего резца белых крыс и возможности его коррекции / В.В. Бибик, Н.А. Мосягина, И.В. Соловьева [и соавт.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2024. – Том 14, № 3. – С. 10-15 [ВАК РФ, К3].

17. Ультраструктура биоминерала дентина нижнего резца у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина и возможности её коррекции / В.В. Бибик, В.И. Лузин, Н.А. Мосягина, А.В. Самойлов // Университетская клиника. – 2024. – № 4 (53). – С. 12-18 [ВАК РФ, К2].

18. Сравнение результатов биомеханических исследований костей различных отделов скелета с использованием трехточечной модели нагружения / Н.А. Мосягина, В.В. Бибик, В.Е. Нижельский, М.С. Труфанова // Современные проблемы науки и образования. – 2025. – № 2 2025; URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33978> (дата обращения: 28.03.2025) [ВАК РФ, К2].

19. Бибик, В.В. Ультраструктура остеоапатита ветви нижней челюсти крыс после 60-суточной заправки натрия бензоатом либо тартразином и коррекции препаратами мексидол либо тиотриазолин / В.В. Бибик, В.И. Лузин, Н.А. Мосягина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2025. – Т. 21, № 2. – С. 206-210 [ВАК РФ, К2].

20. Бибик, В.В. Прочностные характеристики комплекса нижняя челюсть/резец у белых крыс с дефектом большеберцовой кости после 60-дневного применения тартразина / В.В. Бибик, В.И. Лузин, Н.А. Мосягина // Международный научно-исследовательский журнал. — 2025. — №3 (153). — URL: <https://research-journal.org/archive/3-153-2025-march/10.60797/IRJ.2025.153.126> (дата обращения: 21.04.2025). — DOI: 10.60797/IRJ.2025.153.126 [К1].

21. Бибик, В.В. Оценка силы влияния нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата на изменение структуры реактивных отделов подвижного комплекса зубочелюстной системы / В.В. Бибик, В.И. Лузин // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2024. – Том 22, №1. – С. 3-8.

22. Бибик, В.В. Оценка силы влияния нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина на изменение структуры реактивных отделов подвижного комплекса зубочелюстной системы / В.В. Бибик // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2024. –

Том 22, №2. – С. 3-9.

23. Бибик, В.В. Оценка силы влияния нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата на изменение химического состава и микроструктуры биоминералов подвижного комплекса зубочелюстной системы / В.В. Бибик // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2024. – Том 22, №4. – С. 3-10.

24. Бибик, В.В. Оценка силы влияния нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина на изменение химического состава и микроструктуры биоминералов подвижного комплекса зубочелюстной системы / В.В. Бибик // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2025. – Том 23, №1. – С. 12-19.

25. Бибик, В.В. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата на ультраструктуру биоминерала дентина нижнего резца у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости и некоторые возможности её коррекции / В. В. Бибик // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2025. – Том 23, №2. – С. 8-14.

26. Лузин, В.И. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата и тартразина на строение мышечного хряща нижней челюсти белых крыс / В.И. Лузин, В.В. Бибик, Н.А. Мосягина // Оренбургский медицинский вестник. – 2025. – Том XIII, № 2 (50), Приложение. – С. 206-207.

27. Бибик, В.В. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина на макроэлементный состав ветви нижней челюсти у белых крыс / В.В. Бибик, В.И. Лузин, С.А. Коваленко // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием дни остеопороза в Санкт-Петербурге. Сборник тезисов – электронное издание. – СПб.: 2025 г. – С. 21-22.

28. Macroelemental composition of the mandibular ramus in white rats with a defect in the tibia after 60-day tartrazine intake / V. Bibik, V. Luzin, T. Gorbatykh, M. Miroshnichenko // World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and Musculoskeletal diseases. – Rome, Italy, 2025. – April 10-13, 2025. – Abstract Book. - P. 874.

29. Формообразование и рост нижнего резца у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина / В.В. Бибик, В.И. Лузин, Т.Д. Горбатов Н.С., Музычук // Достижения отечественной морфологии: материалы Всероссийской научной конференции (г. Томск, 03-04 апреля 2025 г.); под ред. И.В. Мильто. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2025. – С. 53-55.

30. Lukyantseva, G.V. Macroelemental structure of the skeletal bones in rats after 60-day application of sodium benzoate / G.V. Lukyantseva, V.I. Luzin, V.V. Vybyk // Osteoporosis International - 2015. - Vol. 26, Suppl. 1. – P433.

31. Histological structure of humerus shaft after formation of defect in tibia and 60-day tartrazine intake / G. Lukyantseva, V. Luzin, V. Vybyk, V. Morozov // Osteoporos. Int. – 2015. – Vol. 26, (Suppl. 2). – P. S467.

32. The effect of defect in tibia after 60-day intake of tartrazine on phase contents of biomineral of the hip bone in rats / G.V. Lukyantseva, V.I. Luzin, V.V. Vybyk, V.N. Morozov // Osteoporosis International. – 2016. - Volume 27, Supplement

1. – P. P473.

33. Ultrastructure of the hipbone biomineral in white rats with defect of the tibia after 60-day administration of sodium benzoate / G. Lukyantseva, V. Luzin, V. Vybyk, V. Morozov // Bone Abstracts. – 2016. – Vol. 5. – P. P344.

34. Lukyantseva, G. Histological Structure of the Proximal Epiphyseal Cartilage of Humerus after 60-Day Application of Tartrazine / G.V. Lukyantseva, V.I. Luzin, V.V. Vybyk // IBMS BoneKEy. – 2015. – Vol. 13 (673). - P. 88-89.

35. Резниченко, Г.Р. Строение мышечного хряща нижней челюсти белых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата и некоторые возможности его коррекции / Г.Р. Резниченко, В.В. Бибик // Материалы итоговой межвузовской студенческой научной конференции «СНО-2023». - Луганск, 2023. – С. 8.

36. Бибик, В.В. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на структуру мышечного хряща нижней челюсти белых крыс и некоторые возможности его коррекции / В.В. Бибик // Актуальные вопросы биологии и медицины: материалы Открытой студенческой научной конференции (Луганск, 11 апреля 2023 года) – 2023. – С. 51-57.

37. Бибик, В.В. Корригирующее влияние мексидола и титриазолина на прочность комплекса нижний резец/нижняя челюсть у белых крыс на фоне введения тартразина и дефекта большеберцовой кости / В.В. Бибик, В.Д. Висягина // В сборнике: Наука, образование, инновации: актуальные вопросы и современные аспекты. Сборник статей XVIII Международной научно-практической конференции. - Пенза, 2023. - С. 186-190.

38. Бибик, В.В. Исследование мексидола и тиотриазолина в качестве потенциальных средств для коррекции структуры нижнего резца у белых крыс после 60 - суточного введения тартразина и экспериментального дефекта большеберцовой кости / В.В. Бибик, И.Е. Юрченко // В сборнике: Формирование и развитие новой парадигмы науки в условиях постиндустриального общества. Сборник статей Международной научно-практической конференции. - Уфа, 2023. - С. 68-72.

39. Бибик, В.В. Исследование потенциальных методов восстановления структуры мышечного хряща нижней челюсти белых крыс на фоне применения химических консервантов / В.В. Бибик, Г.Р. Резниченко // В сборнике: EurasiaScience. Сборник статей LVI международной научно-практической конференции. - Москва, 2023. - С. 19-22.

40. Influence of tartrazine on histological structure of the mandibular condylar cartilage / V. Bibik, V. Luzin, N. Mosyagina [et al.] // 2024 IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (London, April 11-14, 2024). Abstract book. – P. 728.

41. Бибик, В.В. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости на рост и формирование нижних зубов крыс после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина / В.В. Бибик, И.Я. Кожемяка, Г.Р. Резниченко // Актуальные вопросы биологии и медицины: сборник научных трудов по материалам конференции I Регионал. науч-практ. конф. (г. Луганск, 11 апреля 2024 г.). - Луганск, Издательство ЛГПУ, 2024 – С. 25-28.

42. Бибик, В.В. Макроэлементный состав ветви нижней челюсти у белых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата и некоторые возможности его коррекции / В.В. Бибик, В.И. Лузин, И.В. Соловьёва // Остеопороз и остеопатии. - 2024. - Том 27 (S1). - С. S105- S106.

43. Бибик, В.В. Микроэлементный состав дентина нижнего резца у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина и возможности его коррекции / В.В. Бибик, В.И. Лузин, Г.Ю. Решетько // Актуальные вопросы морфологии [Электронный ресурс]: сб. науч. ст., посвящённый 100-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Петра Фёдоровича Степанова: ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия, 2024 г. – Смоленск: СГМУ, 2024. – С. 17-19.

44. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата на микроскопическое строение мышечного хряща нижней челюсти белых крыс и некоторые возможности его коррекции / М.А. Мирошниченко, Н.А. Мосягина, В.В. Бибик, В.И. Лузин // Week of Russian science (WeRuS-2024) : сборник материалов XIII Всероссийской недели науки с международным участием WeRuS-2024, посвященной Национальному дню донора, Саратов, 16–19 апреля 2024 года. - Саратов, 2024. - С. 306-307.

45. Бибик, В.В. Микроэлементный состав нижней челюсти у белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина и возможности его коррекции / В.В. Бибик, О.А. Чурилин, Г.Р. Резниченко // Сборник работ XI Всероссийского Приоровского форума, посвященного 100-летию профессора К.М. Сиваша. Под редакцией профессора Очкуренко А.А., Москва, 13-14 декабря 2024 года. – М., 2024. – С. 38-40.

46. Бибик, В.В. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на строение мышечного хряща нижней челюсти белых крыс в период реадaptации / В.В. Бибик, В.И. Лузин, Т.Д. Горбатов // Университетская клиника. - 2024. - Специальный выпуск № 2. - С. 114.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

группа ДБК	- крысы, которым наносили дефект большеберцовых костей;
группа КПК	- контрольные животные;
группа НБ1000	- крысы, которым внутривенно вводили 1 мл натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки;
группа НБ1000Д	- крысы, которым по окончании затравки бензоатом натрия наносили дефект большеберцовых костей;
группы НБ1000ДМ	- крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с бензоатом натрия вводили мексидол;
группа НБ1000ДТ	- крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с бензоатом натрия вводили тиотриазолин;

- группа НБ1000М - крысы, которым одновременно с бензоатом натрия внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки;
- группа НБ1000Т - крысы, которым вместе с бензоатом натрия вводили тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки;
- группа ТТ31500 - крысы, которым внутрижелудочно вводили 1 мл тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки;
- группа ТТ31500Д - крысы, которым по окончании затравки тартразином наносили дефект большеберцовых костей;
- группа ТТ31500ДМ - крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с тартразином вводили мексидол;
- группа ТТ31500ДТ - крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с тартразином вводили тиотриазолин;
- группа ТТ31500М - крысы, которым одновременно с затравкой тартразином внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки;
- группа ТТ31500Т - крысы, которым одновременно с тартразином вводили тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки;
- НБ - натрия бензоат;
- ТТЗ - тартразин.