

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

(анатомо-экспериментальное исследование)

3.3.1. Анатомия и антропология

(медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

Лузин Владислав Игоревич,

доктор медицинских наук,

профессор

Луганск – 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ .....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	20
1.1 Морфогенез зубо-челюстной системы человека и белых крыс на различных этапах постнатального онтогенеза .....	20
1.2 Современные представления о биологических эффектах натрия бензоата.	32
1.3 Применение красителя тартразина в пищевой промышленности и его влияние на организм человека .....	43
1.4 Общая характеристика фармакологического действия мексидола и его применение в медицине .....	50
1.5 Особенности биологического действия тиотриазолина и его применение в медицине .....	57
1.6 Репаративный остеогенез и ответные реакции на уровне целостного организма .....	67
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	72
2.1 Объект исследования .....	72
2.2 Методы исследования .....	75
2.2.1 Органометрический метод .....	76
2.2.2 Гистоморфометрический метод .....	76
2.2.3 Биохимические методы .....	77
2.2.4 Метод рентгеноструктурного анализа .....	77
2.2.5 Биомеханические методы .....	78
2.2.6 Статистические методы .....	78
ГЛАВА 3. МОРФОГЕНЕЗ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА .....	80
3.1 Морфогенез нижней челюсти половозрелых белых крыс контрольной группы .....	80

3.2 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата и возможности его коррекции .....	84
3.2.1 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки .....	85
3.2.2 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора мексидола .....	89
3.2.3 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора тиотриазолина .....	94
3.3 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина .....	99
3.3.1 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки .....	99
3.3.2 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора мексидола .....	103
3.3.3 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора тиотриазолина .....	109
ГЛАВА 4. МОРФОГЕНЕЗ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА С МОМЕНТА НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА .....	115
4.1 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях .....	115
4.2 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата и возможности его коррекции .....	120

4.2.1 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки .....	120
4.2.2 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора мексидола .....	126
4.2.3 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора тиотриазолина .....	130
4.3 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина .....	134
4.3.1 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки .....	134
4.3.2 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора мексидола .....	141
4.3.3 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора тиотриазолина .....	146
ГЛАВА 5. МОРФОГЕНЕЗ НИЖНЕГО РЕЗЦА У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА .....	152
5.1 Морфогенез нижнего резца у половозрелых белых крыс контрольной группы .....	152

5.2 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата и возможности его коррекции .....	155
5.2.1 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки .....	155
5.2.2 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора мексидола .....	160
5.2.3 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора тиотриазолина .....	166
5.3 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина .....	171
5.3.1 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки .....	171
5.3.2 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора мексидола .....	176
5.3.3 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора тиотриазолина .....	181
ГЛАВА 6. МОРФОГЕНЕЗ НИЖНЕГО РЕЗЦА У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА С МОМЕНТА НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА .....	188
6.1 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях .....	188
6.2 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата и возможности его коррекции .....	192

6.2.1 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки .....	192
6.2.2 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора мексидола .....	199
6.2.3 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора тиотриазолина .....	203
6.3 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина и возможности его коррекции .....	208
6.3.1 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки .....	208
6.3.2 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора мексидола .....	215
6.3.3 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применении в качестве корректора тиотриазолина .....	220
ГЛАВА 7. ДВУХФАКТОРНЫЙ ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ В ХОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТА .....	227
7.1 Оценка влияния 60-суточного введения натрия бензоата и нанесения дефектов большеберцовых костей на структурно-функциональное состояние нижней челюсти и нижнего резца .....	227

7.2 Оценка влияния 60-суточного введения тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей на структурно-функциональное состояние нижней челюсти и нижнего резца .....	236
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	245
ВЫВОДЫ.....	292
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	297
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	299
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	300
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	301
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	344
ПРИЛОЖЕНИЕ Б .....	347
ПРИЛОЖЕНИЕ В .....	363
ПРИЛОЖЕНИЕ Г .....	379
ПРИЛОЖЕНИЕ Д .....	393
ПРИЛОЖЕНИЕ Е .....	407

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Пищевые добавки — это химические вещества, которые добавляют в пищу, чтобы оптимизировать её различные характеристики [242; 366]. 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 [232; 243]. Рынок пищевых добавок в 2020 году оценивался в 5 миллиардов у.е. и, по экспертным оценкам, может вырасти до 6,8 миллиардов у.е. уже через 5 лет, с темпом роста совокупного производства 5,4 % [359]. Наиболее широко используемыми среди них являются тартразин и натрия бензоат [283].

Натрия бензоат (по международной номенклатуре – E211, НБ), благодаря своим противогрибковым и антибактериальным свойствам, является консервантом [97], допустимой границей его потребления считается 0-5 мг/кг массы тела [219]. 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 [318].

Тартразин (E102, ТТЗ), в свою очередь, представляет собой пищевой краситель, который широко используется в пищевой, кожевенной, косметической, фармацевтической и текстильной промышленности [315], а допустимой границей его потребления считается 0-7,5 мг/кг массы тела [177]. Тартразин содержится в различных продуктах питания, таких как: чипсы, фруктовые соки, пирожные, кукурузные хлопья, супы, конфеты, мороженое и жевательные резинки [183]. Кроме того, он используется в шампунях и других косметических средствах по уходу за волосами [334].

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 [129]. Однако в последние годы появляются сведения об их вредном влиянии на организм человека [171; 356; 358].

В основе неблагоприятного действия натрия бензоата и тартразина лежит прямое повреждение молекулы ДНК митохондрий, что ведет к развитию явлений окислительного стресса и к нарушению синтеза АТФ в клетках организма [177; 212]. Также тартразин выступает еще и как хелатообразующий агент с молекулами меди, цинка и марганца в тонкой кишке [363], а следовательно связывает их, тем самым создавая условия для истощения ферментных систем, обеспечивающих энергетические процессы [174; 250].

В результате избыточное употребление натрия бензоата и тартразина может вызывать аллергические реакции [169; 199; 215], сопровождаться мутагенными и генотоксическими эффектам [223; 346], синдромом дефицита внимания и гиперактивности, некоторыми кардиологическими и онкологическими заболеваниями, ожирением [172; 181; 185; 214; 227]. 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 [82; 103-106; 111; 113; 239; 349], гормональный баланс, рост и развитие организма [232].

Все вышеперечисленные факторы негативно сказываются на состоянии костной системы и являются факторами риска развития низкоэнергетических переломов [99]. Повреждение скелета сопровождается комплексом реакций, направленных на обеспечение процессов репаративной регенерации кости и мобилизации кальция и фосфора из всех минерализованных тканей организма [292], а также развитием явлений окислительного стресса [119; 293]. 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 [146-147; 186; 292].

Достаточно подробно изучены морфологические реакции в ответ на перелом и со стороны зубо-челюстной системы [7-8; 83]. 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 [5; 202]. Поскольку основным механизмом неблагоприятного действия натрия бензоата и тартразина на биологические объекты является индукция явлений окислительного стресса и нарушение синтеза АТФ в клетках организма [196; 217-218; 318], в качестве потенциальных корректоров были избраны мексидол и тиотриазолин – препараты с мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [256; 286; 300]. Следует учитывать и то, что повреждение скелета также сопровождается возрастанием уровня явлений окислительного стресса [119; 186; 292].

**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 [229; 251; 313; 321; 335]. 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 [48; 66; 92]. 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, нарушением процессов минерализации в костях и ультраструктуры костного биоминерала [86-87; 89-90]. Имеются и сведения о

нарушении процессов репаративной регенерации в этих условиях [108; 279; 346; 360].

Также имеются и отдельные сведения о корригирующем 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 [85; 88; 101-102; 107].

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:**

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 мышечковых 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 реадаптации.

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 дентинсекретирующих 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. Внутрижелудочное 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-м суткам периода реадaptации, однако к 45-м суткам практически полностью восстанавливаются.

2. Внутрижелудочное ведение 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-м 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-м суткам после операции, затем восстанавливаются, но и к 45-м 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-м суткам после операции, затем восстанавливаются, но к 45-м 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. Внутривентральное 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 корректирующего 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 кафедр анатомии человека; топографической анатомии и оперативной хирургии; гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России, кафедры анатомии человека им. профессора 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.

**Объём 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.

### **1.1 Морфогенез зубо-челюстной системы человека и белых крыс на различных этапах постнатального онтогенеза**

Анализируя многочисленные данные литературных источников относительно онтогенеза, становится очевидным, что развитие зубочелюстной системы человека и крысы имеет множество различий, при этом, этапы морфогенеза подчиняются единой последовательности. Так, большинство исследователей [78; 123; 152] используют определения зубо-челюстной системы, как «жевательный аппарат», «зубо-челюстная система», что включает в себя височно-нижнечелюстной сустав, верхнюю и нижнюю челюсти, жевательные мышцы, зубы, нёбные, носовые, скуловые кости, нёбо, язык, слюнные железы, щеки, губы. Хотя единого мнения в определении данного структурно-функционального образования до сих пор не существует. Это дает повод для сомнений в правильности того, что зубо-челюстную систему рассматривают в качестве составной части жевательного аппарата с точки зрения анатомии.

Некоторые авторы [59] описывают единые источники кровоснабжения, лимфоснабжения, иннервации зубо-челюстной системы, доказывая тем самым, что взаимосвязь челюстей, зубов и иных структур, которые в свою очередь свидетельствует в пользу единого анатомо-функционального комплекса. При этом дисфункция одного из её компонентов является причиной или следствием структуры или функции другой составляющей.

С другой точки зрения имеет место сложная полиуровневая многокомплексная биомеханическая система [96; 153]. В области височно-нижнечелюстных суставов существует подвижный мышечно-скелетный комплекс, состоящий из нижних зубов, и неподвижный дентоальвеолярный комплекс, состоящий из верхней челюсти (у крыс – резцовой костью) и верхних зубов, которые соединяются зубными дугами верхней и нижней челюстей.

По единому мнению большинства авторов [9; 114; 115] у людей, проживающих в крупном промышленном регионе, антропогенное воздействие на зубо-челюстную систему, в том числе на организм в целом, не вызывает сомнений; загрязненная биосфера негативно влияет на постнатальный онтогенез в течение всего периода развития комплекса одонтоцитов [120]. Таким образом, одним из основных научно-исследовательских интересов на сегодняшний день является постоянно функционирующий комплекс зубо-челюстной системы, постоянно находящийся под нагрузкой [152].

Костной частью подвижного комплекса зубо-челюстной системы является нижняя челюсть, которая относится к лицевой части черепа, и состоит в основном из костной ткани, основными клеточными компонентами которой являются остеобласты, остеоциты и остеокласты [67].

Под влиянием негативных факторов нижняя челюсть обладает способностью к ремоделированию [116; 166; 197-198; 200; 237; 247; 277].

По описанию исследователей [188; 190], в процессе своего развития она представляет собой пару покровных костей, которые формируются на внешней поверхности передней части хряща Меккеля. При этом В.В. Китиль (2006) в своем исследовании отметил, что на 14 день пренатального развития эмбрионов белых крыс экстрактированные компоненты представлены недифференцированными и активно профилирующими мезенхимальными клетками, между которыми находятся тонкостенные кровеносные сосуды и нервные волокна. В середине каждого экспланта визуализируется образованное молодыми хондроцитами начало хряща Меккеля [368]. Однако популяция мезенхимальных клеток находится за его пределами [67].

Нижнечелюстной отросток полностью инфильтрируется хрящом Меккеля до 15-16 дня эмбрионального развития крысы, а затем по средней линии роstralного отростка левый и правый хрящи соединяются [193]. В это время визуализируются признаки вестибулярной пластинки и пластинки Меккеля переднего придатка. Кнаружи от хряща Меккеля, кзади от резцового отверстия, видна полоска кости и минерализованная костная цепочка, которая формирует

резцовый канал. Остальная часть нижней челюсти, вблизи хряща Меккеля, образована мезенхимой [303].

Вверх и вниз от первичного центра минерализации трабекулы тело нижней челюсти вместе с хрящом Меккеля простирается вентрально и дорсально. Эмалевый орган резцового зуба формируется вентрально от корня нижней челюсти, а эмалевый орган, сосочек и капсула первого моляра формируются центрально над хрящом Меккеля, причем костные фрагменты, заложенные под молярами, лишены надкостницы [278].

В отличие от верхней, ветвь нижней челюсти развивается по направлению кзади вследствие формирования костной ткани. С течением времени верхняя ветвь отходит от Меккелева хряща в связи с образованием в дорсальной части закладок венечного и мышцелкового отростков, которые представляют собой скопление клеток мезенхимы и расположены обособленно от закладки нижней челюсти. В области будущего углового отростка располагаются клетки мезенхимы [368].

Исследователи D. A. Brandini et al. (2011) обнаружили, что закладка 18-дневного эмбриона имеет характерную, почти бесконечную, форму с сформированными ветвями и телом [193]. Тело и большая часть венечного отростка состояли полностью из костной ткани, в то время, как гранулярный и угловой отростки состояли из кости и хряща [331]. Передняя часть хряща Меккеля окружена со всех сторон костными полосками, за исключением роstralного отростка. Здесь видно истончение хряща, а центральная часть хряща не полностью покрыта костной тканью [305]. На язычной поверхности нет костных перекладин. Хрящ Меккеля в этой области сохраняет типичную структуру гиалинового хряща. В мышцелковом, угловом и роstralном отростках нижней челюсти хрящ постепенно замещается костной тканью, подобно процессу эндохондрального формирования в длинных костях [207].

Позже, на 19-21 день эмбрионального развития, мышцелковые и угловые отростки и часть хряща Меккеля в верхнечелюстной ямке вовлекаются в нарастающий процесс эндохондрального окостенения. На этом этапе небольшие

фрагменты хряща определяются как часть венечного отростка. С возрастом хрящ Меккеля сохраняется только на уровне моляров [303].

У новорожденных крыс нижняя челюсть почти полностью состоит из сетчатой волокнистой костной ткани. Хрящевая ткань сохранилась только в мышечковой, угловой и роstralной областях. Тела нижней челюсти несут на себе резцы и три моляра [67].

Макроскопическое строение человека и крысы имеет однотипную структуру. Нижняя челюсть человека – непарная кость лицевой части скелета с горизонтальной частью, телом и восходящей частью, нижнечелюстным таранным отростком.

Нижняя челюсть крысы состоит из тела с зубами и ветви, расположенного сзади, и относится к лицевым костям [122].

Другой важной частью подвижного зубного комплекса у людей и крыс являются нижние зубы. У человека существует четыре различных типа зубов: резцы, клыки, премоляры и моляры, которые позволяют механически обрабатывать пищу в целом. Они, в свою очередь, делятся на два поколения во время постнатального развития человека – временные зубы (молочные) и более поздние постоянные зубы [46].

Зубы крыс являются весьма специфическими, они не бывают молочными и существуют только в одном поколении, то есть являются монофиодонтами. Нижняя челюсть крысы состоит из двух резцов и шести премоляров (моляров), отсутствуют клыки и премоляры [122; 367]. Резцы изогнуты, расположены в альвеолах (глубоко в теле хрусталика зуба), не имеют корней, по размеру крупные, на передней части они имеют толстый слой эмали оранжево-желтого цвета. Премоляры заканчиваются у основания бугорков, располагаясь латерально. Каждый из них имеет корень, шейку и венчик. У первого – четыре корня, у второго и третьего – по три. Все девять жевательных зубов расположены в три ряда, в каждом из которых имеется три железы, окклюзионная поверхность их коронок неровная [123; 210].

Как у человека, так и у крыс гистологическая структура нижней челюсти

микроскопически сложна из-за наличия костной, хрящевой и минерализованных тканей зубов [61; 63; 189; 261].

Кортикальные пластины, образованные удлиненными пластинками и остеоидом, составляют плотный материал. Красный костный мозг и костные трабекулы с костномозговыми полостями представляют собой остов [306]. Пропорция минерального и клеточного материала в различных частях нижней челюсти варьируется в связи с различными функциональными нагрузками на тело и ветви [148; 194; 340].

Альвеолярная дуга тела нижней челюсти включает собственную и поддерживающую ее альвеолярную кость [342]. Альвеолярный гребень представлен тонкой изогнутой пластиной и расположен с внутренней (язычной) и наружной (щечной) стороной, окружая корни больших коренных зубов [67].

Собственно альвеолярная кость образована наружным и внутренним слоями генеральных пластинок и расположенными между ними остеонными, она пронизана Шарпеевскими волокнами периодонта, формирует компактную и губчатую кости [364].

У крыс поддерживающая альвеолярная кость участвует в образовании стенки зубной альвеолы для резца нижней челюсти [275]. В периодонтальном пространстве, расположенном между наружной поверхностью резца и зубной альвеолой, имеются клетки и волокна периодонта [63; 176].

Источником формирования зубов является мезенхима, из которой образуются: дентин, цемент, пульпа и периодонт, а также эпителий ротовой полости, как эмбриональный зачаток эмали. Зубы принимают участие в жевании пищи и формировании звуков как у человека, так и у крысы. Независимо от биологического вида, в любом зубе выделяют коронку, шейку и корень.

В каждом зубе (у человека и у крысы) выделяют коронку зуба, выступающую над поверхностью десны, его суженную часть – шейку и корень, расположенный в зубной альвеоле нижней челюсти. На верхушке корня зуба имеется одно, или (реже) несколько отверстий, которые ведут в полость зуба, заполненную пульпой [260].

Зубы состоят из эмали, дентина, цемента и пульпы как у человека, так и у крысы они имеют много общего по своей форме, строению и по своей сложной функции [348]. Дентин, являясь специализированной минерализованной тканью, имеет наибольшую массу, он содержит – 70 % неорганических веществ, 20 % органических веществ и 10 % воды [79; 201]. Корневая часть покрыта цементом, коронковая снаружи покрыта эмалью. Дентин, являясь безклеточной биологической тканью, состоит из дентинных канальцев, выстланных более минерализованным перитубулярным веществом [45; 61].

Одонтобласты могут иметь разнообразную форму в зависимости от своей функциональной активности. От апикальной части каждой клетки отходит отросток, который находится в дентинных канальцах и доходит до эмалево-дентинного соединения [187]. Одонтобласты синтезируют и выделяют во внеклеточное пространство: коллаген I типа, протеогликаны, гликопротеины, фосфопротены, гликозаминогликаны, фосфорины, остеокальцин и остенин, которые образуют органическую основу дентина (предентин) [61; 234]. Она представляет собой тонкую зону с неровными контурами, расположенную снаружи от слоя одонтобластов, и пронизана отростками этих клеток. В последующем, с целью минерализации, происходит отложение кристаллов гидроксилатапата на поверхности и внутри коллагеновых волокон, а также – между ними в виде округлых масс-калькосферитов, которые, сливаясь друг с другом, образуют однородную обызвествленную ткань [161; 234]. Функция созревания зубной ткани, описанная исследователями выше, называется одонтогенезом (дентиногенезом), который начинается во время формирования и прорезывания зубов. Ему предшествует образование так называемого первичного дентина, которому характерно упорядоченное расположение дентинных трубочек и коллагеновых волокон, а также высокая степень их минерализации. Данный процесс продолжается и после прорезывания зубов, завершается формирование вторичного дентина, обладающего менее совершенной, чем первичный, морфофункциональной организацией. Эти процессы, связанные с синтезом, секрецией предентина одонтобластами и его минерализацией, являются

циклическими – периоды их активности чередуются с периодами покоя. Обнаружение в дентине ростовых линий Оуэна и Эбнера является морфологическим подтверждением этой особенности [189].

Несмотря на сходность видимых свойств и характеристик показателей у крыс и человека, ученые также обнаружили и отличия, например, покрытие цементом и эмалью [333].

Поверхность, обращенная в преддверие полости рта, у крыс покрыта эмалью, а язычная и боковые поверхности – цементом. Место перехода эмали в цемент соответствует цементно-эмалевому соединению. Резцы у крыс, в отличие от резцов человека, способны расти и обновлять свою структуру каждые 40-50 дней за счет пролиферации и дифференцировки одонтобластов, которые расположены в периферических отделах пульпы в области основания резца [264]. Н. Ohshima et al. (1992) описывают, что одонтогенез в резцах крыс начинается в области основания резца, на уровне основания мышцелкового отростка ветви нижней челюсти, усиливается к средней трети зуба, а затем постепенно затормаживается и прекращается на верхушке резца [341]. Исследователями доказана прямая зависимость между высотой одонтобластов и их функциональной активностью [262]. В отличие от человека для крыс характерно постоянное, непрерывное прорезывание резцов и функционирование одонтобластов [63]. Процессы синтеза и секреции этими клетками органической основы дентина (предентина), его минерализации имеют много общего с аналогичными процессами при одонтогенезе у человека [61].

Эмаль зуба, на 95 % состоящая из неорганических веществ, 1-2 % органических и 3-4 % воды, является самой твердой минерализованной тканью в организме [63; 76]. Она образована эмалевыми призмами и межпризменным веществом, но не содержит клеток [67].

Эмалевые призмы, ориентированные в одном направлении и характеризующиеся поперечной исчерченностью в виде чередования светлых и темных полос, состоят из кристаллов гидроксилapatита. Кристаллы в межпризменном веществе гидроксилapatита расположены неупорядоченно и, в

отличие от призм, имеют низкую степень минерализации. Зубная эмаль не способна к регенерации при травматическом повреждении, однако в ней постоянно происходит обмен веществ, которые поступают из слюны и подлежащих тканей [179]. Как у человека, так и у крыс толщина эмалевого слоя в различных участках коронки зуба различается.

Однако энамелогенез существенно отличается в развитии в сравнении с другими твердыми тканями организма, которые имеют мезенхимальное происхождение. Он тесно связан с функциональной активностью энамелобластов, которые происходят из презнамелобластов внутреннего эмалевого эпителия [341]. Процесс энамелогенеза протекает в три стадии: стадия секреции и первичной минерализации эмали, стадия созревания эмали (вторичной минерализации) и стадия окончательного созревания (третичной минерализации) [74]. На пятый месяц эмбрионального развития (первая стадия) происходит синтез и секреция энамелобластами органической основы эмали с последующей быстрой ее минерализацией (в течение нескольких минут), вследствие отложения кристаллов гидроксилapatита. В отличие от одонтогенеза для этой стадии не характерно формирование предэмали. Образованная эмаль является незрелой и содержит 70 % неорганических и 30 % органических веществ [295].

На второй стадии энамелогенеза образуется зрелая эмаль, содержащая 95 % неорганических и 1-2 % органических веществ. Энамелобласты постепенно уменьшаются в размерах после вторичной минерализации эмали, редуцируются и участвуют в образовании редуцированного эмалевого эпителия, который в свою очередь, выполняет защитную функцию до момента прорезывания зуба. Но, тем не менее, в третьей стадии энамелогенеза, особенно в течение первого года жизни, созревание эмали не полностью завершается в зубе до его прорезывания, а продолжается после его прорезывания. Кальций же, фосфор и фтор поступают в эмаль зуба посредством слюны [76].

Очевидно, что энамелогенез имеет место как в пре-, так и постнатальном периодах онтогенеза крыс, находясь под индуцирующим влиянием формирующегося дентина по причине функциональной активности

энамелобластов внутреннего слоя эмалевого органа, который не подвергается дегенеративным процессам на протяжении всей жизни животного. Этот факт бесспорно является отличительной особенностью резцов нижней челюсти крыс от человека [67].

Энамелобласты приобретают кубическую, а затем плоскую форму и соединяются с наружным слоем эмалевого органа, образуя редуцированный эмалевый эпителий, который сливается с эпителием десны. Это происходит при достижении области прорезывания зуба [264; 348]. Процесс образования эмали, при этом, распространяется из области основания резца в направлении его верхушки. Этот факт, связанный с данной особенностью эмали резцов крыс, не позволяет использовать эмаль резцов для моделирования нарушений энамелогенеза при различных заболеваниях и патологических состояниях с целью экстраполяции полученных результатов на человека [344].

Цемент, представляющий собой обызвествленную ткань корневой части зуба, сходную с костью, не имеет сосудов [348]. Он содержит 30-40 % органических и 50-60 % неорганических веществ [45]. Существует первичный (бесклеточный), покрывающий дентин шейки зуба. Он состоит из основного, обызвествленного межклеточного вещества и плотно упакованных коллагеновых волокон. Кроме того, вторичный (клеточный) цемент покрывает часть корня зуба в области его верхушки [333].

Цементобласты, которые обладают синтетической и секреторной активностью, отвечают за постоянное отложение цемента. Цементоциты, расположенные в лакунах, являются дефинитивными клетками. Цемент обеспечивает прикрепление волокон периодонта, защищает дентин корня от повреждений, он является важной составляющей поддерживающего аппарата зуба. Его образование не зависит от индуцирующего влияния формирующегося дентина [63].

Процессы роста и формообразования, по мнению исследователей [96; 260] характерны в постнатальном развитии нижней челюсти человека и крыс, как и для других органов костной системы, хотя данные особенности имеют ряд отличий и

протекают с учетом местоположения и функциональной нагрузки, которой подвергается нижняя челюсть [265]. Ее рост в переднезаднем направлении, увеличение высоты ветви осуществляется благодаря функционированию мышцелкового хряща [178; 254], а поперечный рост нижней челюсти – за счет деятельности остеобластов камбиального слоя надкостницы [281; 290; 294].

Мыщелковый хрящ, имеющий серповидную форму и обладающий рядом характерных особенностей происхождения, способа постнатального роста, гистологического строения, адаптивной перестройкой под действием внешних стимулов, расположен по мнению авторов научных работ [211; 272], на верхушке мышцелкового отростка ветви нижней челюсти человека и крысы. Мыщелковый хрящ в эмбриональном периоде развития появляется позже других суставных хрящей и относится к категории вторичных суставных хрящей [266]. Мыщелковый хрящ функционирует на протяжении всего периода онтогенеза и не подвергается энхондральному окостенению [179; 274]. Он обладает способностью к адаптивной перестройке в ответ на изменение функциональной нагрузки или положения нижней челюсти во время или после завершения своего роста, поскольку происходят изменения хондрогенеза и энхондрального окостенения [267]. Тонкий слой клеток мезенхимы, расположенной под суставной зоной хряща, является источником роста мышцелкового хряща [271]. Аппозиционный способ роста является характерным для мышцелкового хряща, в отличие от эпифизарного хряща, для которого свойственный интерстициальный рост [272].

Наиболее предпочтительной классификацией зонального строения мышцелкового хряща нижней челюсти является классификация G. Shen et al. (2005), поскольку она отражает основные стадии энхондрального окостенения и хондрогенеза. Данная классификация выделяет: суставную зону, зону покоя, пролиферации, гипертрофического хряща, эрозивную и зону субхондральной кости в мышцелковом хряще нижней челюсти крыс [320].

Суставная зона представлена коллагеновыми волокнами и фибробластами, которые лежат параллельно поверхности головки мышцелкового отростка нижней челюсти и является наиболее поверхностно расположенной зоной хряща [267].

Зона покоя состоит из небольших по размерам хондроцитов и незначительного количества хрящевого матрикса [294].

Клетки зоны пролиферации расположены в лакунах, они заполнены зрелыми хондроцитами и хрящевым матриксом. В отличие от эпифизарного хряща клетки этой зоны не формируют «монетных столбиков» [307].

Находясь в зоне гипертрофического хряща, хондроциты достигают крайней степени зрелости, обнаруживаются признаки пикноза [70].

В субхондральной зоне кости происходит замещение хрящевой ткани грубоволокнистой костной по причине завершения хондрогенеза и начала его энхондрального окостенения [308].

Гиалиновый хрящ образует и мышцелковый хрящ нижней челюсти и эпифизарный [63]. Это позволяет провести сравнительный анализ разных зон эпифизарного и мышцелкового хрящей.

Зона покоя клеток мышцелкового хряща является аналогом зоны индифферентного хряща, пролиферации клеток – зоны пролиферативного хряща, гипертрофических хондроцитов – зоны дефинитивного хряща, эрозивная – зоны деструкции хряща [69]. Участок, расположенный под ней, является аналогом зоны первичного остеогенеза эпифизарного хряща. Суставная зона мышцелкового хряща участвует в образовании височно-нижнечелюстного сустава [314].

Местными факторами роста осуществляется регуляция процессов пролиферации и дифференцировки клеток мышцелкового хряща. По утверждению авторов [128; 151; 160; 195], в процессы регуляции дифференцировки клеток мышцелкового хряща включаются системные факторы (соматотропный гормон и др.)

Единственной подвижной костью черепа является нижняя челюсть, которая находится в уникальных биомеханических условиях [148; 184].

А.Т. Бусыгин (1962) считает, что нижняя челюсть человека аналогична двуплечему рычагу, с точкой опоры в височно-нижнечелюстном суставе. При этом жевательная нагрузка, вызывающая напряжение, что возникает при жевательных движениях, передается, в первую очередь, на мышцелковый отросток и суставную головку нижней челюсти, а затем – на височную кость [46]. На

основании анатомических данных и физико-математического моделирования нижней челюсти ученые G. Ferre et al. (1984) рассматривают нижнюю челюсть, как выступающую, механически подвешенную структуру. Согласно этой концепции, мышцы, поднимающие челюсть, не только осуществляют смыкание челюстей, но также образуют подвешивающий аппарат данного органа, который в свою очередь, принимает на себя большую часть напряжений, возникающих при жевании [353].

Ряд авторов убеждены в том, что нижняя челюсть представляет часть еще более обширной системы, образованной лицевым отделом черепа и подъязычным аппаратом и обладает механизмом регуляции управления, который позволяет производить с минимальными усилиями точные движения нижней челюсти во всех плоскостях [220; 274].

Функции зубо-челюстной системы напрямую влияют на особенности строения подвижного комплекса [260]. В то время, когда нижняя челюсть в процессе рагрызания твердой пищи выдвигается вперед и резцы контактируют друг с другом, моляры между собой не соприкасаются. Когда верхние резцы удерживают, нижние разрезают объект. Таким образом моляры не изнашиваются, так как не принимают участия в процессе разгрызания [367].

Основываясь на данных научных исследователей, утверждается, что зубочелюстная система крыс имеет своеобразную морфофункциональную организацию. Это обусловлено наличием постоянно растущих зубов, образом жизни и питания животного, а также постоянно изменяющейся нагрузкой при жевании.

Морфогенез нижней челюсти в постнатальном онтогенезе находится в прямой зависимости от процессов дентиногенеза, роста нижнего резца, высокой морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца и способности реагировать на изменения экзо- и эндогенной среды. Но, тем не менее, зубочелюстной комплекс крыс имеет много особенностей происхождения, макро- и микроскопического строения, роста и развития, сходных с зубочелюстной системой человека. Данное суждение может стать пусковым моментом для применения ее в качестве модели в экспериментальных исследованиях

патологических состояний и различных заболеваний, с последующим анализом данных в сравнении с человеком.

## **1.2 Современные представления о биологических эффектах натрия бензоата**

Пищевые добавки, как вещества естественного, или искусственного происхождения, широко используются в настоящее время в технологии приготовления продуктов питания. Несмотря на тот факт, что человечество ими пользуется более двух столетий, в последнее время их применение резко увеличилось во всем мире [129; 230].

Как известно, они широко применяются с целью усовершенствования технологии приготовления пищи с определенными органолептическими свойствами, но не применяются отдельно в качестве пищи [171; 231].

К пищевым добавкам не относятся витамины, аминокислоты, микроэлементы, которые бы увеличивали пищевую ценность продуктам. По данным [230], по происхождению их условно можно разделить на естественные, их аналоги и искусственные (синтетические). Их добавляют к составу пищевых продуктов еще в период их изготовления, т.е. в процессе производства, консервации, упаковки, перевозки или хранения. Данные компоненты целенаправленно используются с целью увеличения срока годности товара, а также улучшения его вкусовых свойств, что однозначно положительно влияет на его вид и рыночную ценность [171; 232].

По данным [284], при использовании пищевых добавок решаются немаловажные задачи, среди которых создание новых видов малокалорийного питания, искусственных аналогов продуктов, удовлетворение спроса покупателей относительно цвета, вкусовых особенностей, внешнего вида, дешевизны, кроме того, большую роль играет необходимость увеличения длительности транспортировки быстропортящихся продуктов, и другие.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила единую классификацию пищевых продуктов, которая была введена в Кодекс ВОЗ (Codex Alimentarius) в качестве международной цифровой системы кодификации пищевых добавок, с целью стандартизации их использования – Международная система нумерации (INS). Каждой пищевой добавке присвоен числовой и буквенный код с названием функционального класса. В свою очередь, он распределяет их по подклассам по технологическим функциям. Кроме того, данный индекс вместе с номером наименования химического вещества – пищевой добавки. Принято считать, что функция присвоения данной нумерации предполагает проверку на предмет безопасности данного вещества, не изменяет состав продукта и не ухудшает качество [318].

Известно, что пищевые добавки, не являясь эндогенными естественными веществами, не применяются в качестве самостоятельных пищевых продуктов и не могут таким образом употребляться в пищу. Это дает право предполагать наличие скудных данных об органомерических и морфофункциональных изменениях органов и систем организма, что актуализирует научные исследования относительно последствий применения пищевых добавок и возможного негативного влияния на здоровье человека.

Прием пищи человека предполагает употребление здоровой пищи на фоне ее микробиологической безопасности. Первоочередной проблемой является вопрос длительного хранения полуфабрикатов и готовых продуктов в условиях промышленного производства и бытовых условиях. Это решает проблему порчи продуктов, потери органолептических свойств, накопление опасных токсических соединений и сокращение сроков хранения. Без этого возрастает опасность тяжелых отравлений и летальных исходов. Это, в свою очередь, становится триггером для поисков решения проблемы безопасности пищевых продуктов с применением консервантов, предупреждающих рост и развитие микроорганизмов [365].

Очевидно, что в отличие от веществ, обладающих дезинфицирующим действием, консерванты только лишь способны продлить срок хранения

продуктов путем угнетения развития в них микроорганизмов и образования в них токсинов [219; 242]. Данный механизм обусловлен как угнетающим действием на ДНК, активность ферментов, клеточную мембрану, оболочку, синтез белка, транспортную функцию, так и торможение процесса клеточного метаболизма микроорганизма [129].

По данным исследователей [129; 369], кроме прямых консервантов имеют место и вещества, обладающие подобным действием. Так, действие консервантов направлено на клетки микроорганизма, снижая скорость синтеза белка, ферментативных процессов, нарушая целостность клеточных мембран. В то же время вещества, обладающие консервирующим действием, негативно влияют на микроорганизмы за счет снижения уровня рН, концентрации кислорода. Таким образом, целесообразно комбинированное применение различных веществ и консервантов, которые по-разному влияют на развитие микроорганизмов, с параллельным применением физических факторов.

Ученые, исследовавшие данные вопросы, полагают, что выбор консервирующих веществ и дозовый режим зависит от множества факторов, среди которых – бактериальный спектр, степень загрязнения, технология приготовления, а также физико-химические свойства продукта и период его хранения [369].

К наиболее часто используемым консервантам относятся диоксид серы, бензойная и сорбиновая кислота. В концентрации, не превышающей 0,5 %, они не влияют на органолептические свойства. Однако вещества, обладающие консервирующим действием, к которым относятся уксус, сахар, кухонная соль и др., применяют в высоких концентрациях от нескольких десятков до десятков процентов [222].

Например, натрия бензоат – E211 является одним из наиболее часто используемых консервантов во всем мире. Бензойнокислый натрий (натриевая соль бензойной кислоты), имеющий химическую формулу –  $C_6H_5COONa$ , является белым кристаллическим сладко-соленым порошком с запахом бензальдегида, легко растворяющимся в воде до слабощелочного раствора [370].

В природе натрия бензоат содержится в некоторых пряностях, ягодах, яблоках в незначительных количествах [325]. Во многих странах мира E211 разрешен в максимальной суточной дозе для человека – 5 мг/кг [219]. Некоторые соки и морсы также содержат данный консервант с наличием антисептического и бактериостатического действия за счет содержания бензойной кислоты и натрия бензоата [257].

При pH ниже 4,5 натриевая соль бензойной кислоты превращается в свободную бензойную кислоту, действие которой наиболее эффективно в кислой среде; в нейтральных и щелочных растворах ее влияние почти не проявляется. Благодаря способности бензойной кислоты подавлять активность ферментов, осуществляющих окислительно-восстановительные реакции, она оказывает антимикробное действие. Это действие бензойной кислоты направлено на угнетение процессов жизнедеятельности дрожжей и плесневых грибов, включая афлатоксинообразующие микроорганизмы, а также против синегнойной палочки [369].

Как консервант, способный эффективно подавлять жизнедеятельность микробной флоры, вызывающей порчу продуктов, а также предотвращать окисление липидов, натрия бензоат чаще всего используют при производстве мясных продуктов (колбас, котлет и т.д.) и рыбных полуфабрикатов (консервов, пресервов, паст, паштетов, фаршей) [257; 324]. Его также добавляют в бактерицидный лед, который используют для охлаждения и замораживания морепродуктов [369]. Кроме того, для улучшения качества и продления сроков хранения готовой продукции, натрия бензоат добавляют также в состав как свежизготовленных скоропортящихся продуктов, подлежащих срочной реализации (салатов, кондитерских изделий, кисломолочных продуктов и т.д.) [232], так и в состав изделий с длительным периодом годности (плодово-ягодной и овощной консервации, готовых приправ и соусов и т.д.) [243; 370]. Следует отметить, что при этом E211 оказывает стойкий бактерицидный эффект, не изменяет органолептические свойства продукта и повышает безопасность микробной обсемененности [97]. С целью предупреждения развития микробной

флоры, натрия бензоат добавляют не только в состав готового продукта, но и используют в качестве противомикробного агента в структуре нанокompозитных пленок для фасовки продуктов питания, что является эффективным бактерицидным средством по отношению к *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* [231].

Широкое применение натрия бензоат находит не только в пищевой промышленности. Его консервирующие свойства востребованы в производстве разнообразных косметических средств. Как антимикробный агент для подавления роста и размножения микроорганизмов его добавляют в средства по уходу за кожей (мыла, шампуни и т.д.) [218]. В химической промышленности натрия бензоат используют для очистки бензойной кислоты от примесей [245], в процессе получения целлюлозы [242].

Обращаем внимание на достаточно широкое применение натрия бензоата в медицине и фармации. Как консервант – для улучшения микробиологической чистоты, благодаря относительно нейтральному вкусу и запаху, E211 добавляют в состав разнообразных лекарственных средств (мазей, сиропов, гелей, таблетированных форм и т.д.) [257].

В медицине натрия бензоат используют не только как вспомогательный консервирующий фактор, но и в качестве действующего вещества. Сейчас среди широкого спектра мукоактивных препаратов его применяют как синтетический секретомоторный препарат рефлекторного действия для лечения кашля [185]. Натрия бензоат усиливает активность реснитчатого эпителия бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние и ее выведению наружу. Кроме того, натрия бензоат при употреблении внутрь оказывает умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга. Следствием этого является усиление секреции слюнных желез и слизистых желез бронхов, что сопровождается уменьшением вязкости мокроты [324].

Сейчас натрия бензоат используют для лечения острой гипераммониемии при печеночной энцефалопатии как у взрослых пациентов, так и в педиатрии

наряду с другими медикаментозными средствами [167; 323]. Печеночная энцефалопатия является серьезным, но обычно обратимым психоневрологическим осложнением цирроза печени и врожденных пороков метаболизма, связанных с нарушением цикла мочевины. Симптомы могут включать изменения в когнитивных функциях, нервно-мышечной активности, нарушения сна и тому подобное. Основное действие натрия бензоата при коррекции печеночной энцефалопатии направлено на снижение степени гипераммониемии путем связывания токсичных метаболитов, в частности, аммиака, в кровеносном русле. Это делает возможным применение натрия бензоата для лечения пациентов с врожденными дефектами ферментов орнитинового цикла [168; 317]. В таком случае натрия бензоат связывается с глицином и в виде безопасной для здоровья гиппуровой кислоты в составе мочи выводится из организма [245]. Учитывая вышесказанное, приходим к выводу, что в синдромах с гипераммониемией, вторичной, по отношению к ферментативному нарушению синтеза мочевины, натрия бензоат может выступать как альтернативное средство выведения азота в виде мочевого гиппурата. Эта способность натрия бензоата дала основания предложить его как терапевтическую альтернативу для больных печеночной энцефалопатией для поддержания гомеостаза азота [214; 228]. Впрочем, результаты некоторые экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что хроническая натрия бензоат терапия не связана с постоянным уровнем элиминации гиппурата. Подобная изменчивость может привести к неправильному удалению аммиака, потенцирует его токсичность, подавляет синтез мочевины *in vitro* [318].

Несмотря на достаточно широкое применение натрия бензоата как лекарственного средства, не стоит игнорировать тот факт, что регулярное его употребление именно в качестве пищевой добавки в составе продуктов питания может нести потенциальную угрозу для здоровья. В частности, данные экспериментальных исследований, а также опытов *in vitro* на культурах лимфоцитов человека свидетельствуют, что натрия бензоат дозозависимо угнетает деятельность митохондрий и нарушает целостность их структуры,

приводит к значительному увеличению хромосомных aberrаций и повреждению ДНК, нарушая тем самым синтез белка [232; 357].

Авторы предполагают, что упомянутый генотоксический и мутагенный эффект употребления E211 может приводить к развитию канцерогенеза, а также быть причиной нейродегенеративных болезней, цирроза печени, болезни Паркинсона и т.д. [326]. Вредные свойства натрия бензоата усиливаются в присутствии некоторых красителей, особенно E102. В реакциях с лимонной и аскорбиновой кислотами натрия бензоат образует мощные канцерогены ряда бензола [365].

Натрия бензоат не только изменяет структуру ДНК, но и способен связываться с белками плазмы крови, нарушая нормальную последовательность аминокислот и оказывая токсическое воздействие [240]. Впрочем, его употребление влияет не только на качественный состав белков. Результаты экспериментальных исследований на мышах и крысах свидетельствуют, что введение в рацион животных натрия бензоат в дозе 1,81, 2,09 или 2,4 % (для крыс) и 2,08, 2,50 или 3,0 % (для мышей) в течение 10 суток приводит к дозозависимому увеличению количества сывороточного альбумина и общего белка. Кроме этого, у экспериментальных животных увеличивался размер гепатоцитов, вес печени, уровень холестерина и фосфолипидов в сыворотке крови. Установлено также расширение, вакуолизация и некроз гепатоцитов [323]. Кроме того, натрия бензоат изменяет структуру связи билирубина с белками плазмы крови, что может приводить к развитию ядерной желтухи новорожденных [365].

В исследованиях *in vitro* на клетках периферической крови человека показано, что инкубация лимфоцитов в растворах E211 вызывает дозозависимое изменение морфологической структуры лимфоцитов и структуры их мембран [284]. Авторы считают, что приведенное влияние свидетельствует о наличии у натрия бензоата цитотоксического действия [354].

Свидетельств относительно токсичности, индуцированной натрия бензоатом, и тератогенности во время раннего эмбрионального развития, в доступной нам литературе, крайне мало и они достаточно противоречивы. В

исследовании на личинках рыб *Danio rerio* показано, что по мере увеличения дозы введенного натрия бензоата, показатели выживаемости эмбрионов уменьшались. Кроме того, E211 вызывал аномалии развития мышечных волокон, аксонов мотонейронов и нервно-мышечных синапсов; также зафиксированы пороки развития почек и сердца. На основании этих наблюдений авторы предполагают наличие у натрия бензоата свойств нейротоксичности и нефротоксичности [218; 287]. В исследованиях на лабораторной культуре инфузорий *Tetrahymena pyriformis* показано, что потребление натрия бензоата является нежелательным даже в минимальных концентрациях, так как приводит к снижению жизнеспособности и гибели части организмов [357]. Впрочем, в исследованиях на эмбрионах кур выявлено, что введение натрия бензоата в различных концентрациях в зародышевый диск с последующей инкубацией в течение 72 часов, не приводит к развитию дефектов нервной трубки эмбрионов кур даже в высоких дозах [301].

Применение E211 сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, а также дозозависимым уменьшением активности глутатион-пероксидазы, глутатион-S-трансферазы и каталазы [325], что свидетельствует о снижении активности антиоксидантной системы в различных клетках и органах (почках, эритроцитах, печени) [215; 369]. Следствием этого происходит нарушение стабильности ионных каналов и рецепторов, повреждение биологических мембран, белков и хроматина по причине образования свободных радикалов [291].

Таким образом, приходим к выводу, что натрия бензоат может выступать в роли мощного прооксиданта (вызывает окислительный стресс), подавляет в клетках активность ферментов, ответственных за окислительно-восстановительные реакции и процессы обмена веществ [299].

Следует отметить, что экспериментальные исследования на уровне целостного организма, а также на клеточных культурах показали, что E211 влияет на гомеостаз глюкозы. Введение натрия бензоата привело к увеличению уровня сывороточной глюкозы, инсулина и глюкагона без одновременного введения

глюкозы [326]. Это указывает на угнетение утилизации этого моносахарида под действием натрия бензоата (как базальную, так и стимулированную инсулином), а также на потенциальное влияние натрия бензоата на чувствительность к инсулину [219]. В то же время, в клиническом исследовании относительно влияния натрия бензоата на гомеостаз глюкозы на 14 субъектах с избыточной массой тела, установлено, что после пероральной нагрузки глюкозой с одновременным приемом его дозы, приближенной к максимально допустимой (480 мг), статистически значимого изменения гомеостаза глюкозы не выявлено (количество глюкозы, инсулина, глюкагона в крови достоверно не отличались от контрольной группы) [258]. Учитывая вышеизложенное, делаем вывод, что натрия бензоат не оказывает существенного влияния на углеводный обмен [252].

Клинические данные свидетельствуют, что употребление натрия бензоата в составе различных изделий может приводить к возникновению аллергических проявлений – контактной крапивницы, ангионевротического отека и т.д. [246; 328]. Применение натрия бензоата лицами, страдающими аллергией, сопровождается высвобождением гистамина и простагландина из клеток слизистой оболочки желудка, а также выбросом этих медиаторов из мононуклеарных клеток периферической крови. Эти данные свидетельствуют о наличии побочных реакций на натрия бензоат даже в тех случаях, когда другие клинические проявления отсутствуют [299]. Именно поэтому производители должны учитывать наличие у E211 указанного побочного эффекта при использовании его для производства соответствующей продукции, особенно если она предназначена для младенцев и детей. В свою очередь, образование свободных радикалов приводит к повреждению белков, ядер хроматина и биологических мембран, нарушению функции ионных каналов и рецепторов. Таким образом, приходим к выводу, что натрия бензоат может выступать в роли мощного прооксиданта (вызывает окислительный стресс), подавляет в клетках активность ферментов, ответственных за окислительно-восстановительные реакции и процессы обмена веществ [241].

E211 способен повлиять на показатели иммунитета. В частности,

длительное употребление в пищу натрия бензоата (особенно на фоне ионизирующего излучения) приводит к достоверному уменьшению массы тимуса крыс с тенденцией к снижению его линейных показателей, что обуславливает развитие иммунодефицитного состояния [240]. В то же время, в исследовании на культуре спленоцитов зафиксировали отсутствие цитотоксичности у натрия бензоата при инкубации клеток в дозе до 1000 мкг/мл в течение 72 часов. Вместе с тем, в количестве 2500 мкг/мл E211 изменяет функциональную активность Т-клеток. На основании этого авторы предполагают, что натрия бензоат обладает иммуномодулирующим потенциалом [327]. Исследования *in vitro* на культуре полиморфно-ядерных лейкоцитов, стимулированных *S. aureus* или химическими агентами, показали, что натрия бензоат снижает количество супероксид-иона и лизоцима, которые высвобождаются этими клетками в ответ на стимуляцию. Способность лейкоцитов убивать золотистого стафилококка была уменьшена после воздействия натрия бензоатом. Таким образом, натрия бензоат снижает степень поглощения лейкоцитами золотистого стафилококка, изменяя основной механизм бактерицидного действия этих клеток [299].

Употребление продуктов с натрия бензоатом может потенциально влиять на секрецию гормонов [47; 330; 345]. Так, исследование на супернатантах мышечных адипоцитов показало, что после совместной инкубации указанных клеток с натрия бензоатом наблюдается значительное дозозависимое снижение секреции ими лептина в течение 24 часов. Уменьшение высвобождения указанного гормона может приводить к снижению его количества в крови и, следовательно, служить одним из механизмов развития ожирения [280].

Проведенный нами анализ литературы показал, что в ней отсутствует общепринятая позиция относительно влияния натрия бензоата на особенности функционирования центральной нервной системы и характеристики поведения. Результаты более современных исследований свидетельствуют о том, что натрия бензоат не оказывает существенного негативного влияния на поведение детей с гиперактивностью и синдромом дефицита внимания, эффективен при лечении когнитивных нарушений у пациентов, страдающих шизофренией, а

экспериментальные опыты на мышах выявили антипсихотическое действие натрия бензоата [332].

Как ни странно, в последние годы исследователи обнаруживают у натрия бензоата все больше положительных свойств. Например, в работах Lin С.Н. с соавторами показано, что пероральное введение мышам корицы и натрия бензоата как ее метаболита на животной модели болезни Альцгеймера, подавляет продуцирование активных форм кислорода в клетках микроглии гиппокампа и замедляет процесс отложения фибриллярного амилоида, индуцированного активными формами кислорода. Авторы предполагают, что корица, которой кормили мышей, и ее метаболит натрия бензоат ослабляют развитие окислительного стресса в гиппокампе, благодаря снижению уровня гомоцистеина и повышению уровня восстановленного глутатиона. Это способствует подавлению апоптоза нейронов и улучшению процессов памяти и обучения у подопытных животных. Как следствие, авторы выдвигают предположение, что корица может быть перспективным природным дополнением для замедления прогрессирования болезни Альцгеймера [304]. Кроме того, натрия бензоат приводит к усилению экспрессии мРНК с последующим увеличением синтеза в нейроглии цилиарного нейротрофического фактора и других нейротрофинов, уровень которых снижается при рассеянном склерозе. Учитывая указанное, предполагают, что натрия бензоату присущи нейротрофические, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, которые могут быть полезны при лечении ряда нейродегенеративных расстройств [283]. Кроме того, данные экспериментального исследования на мышах позволяют предположить, что введение натрия бензоата (500 мг/кг) может способствовать снижению негативных эффектов кокаина в ЦНС [332].

На модели экспериментального аллергического энцефаломиелита (животной модели рассеянного склероза) установлено, что натрия бензоат может регулировать иммунные сигнальные пути, ответственные за воспаление, функционирование Т-хелперов, модуляцию регуляторных Т-клеток в ЦНС и др. Таким образом, E211 изменяет нейроиммунологические процессы в мозге и облегчает течение экспериментального аллергического энцефаломиелита. Авторы

предполагают, что благодаря этому натрия бензоат может использоваться в качестве вспомогательной терапии рассеянного склероза [326].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании на 52 пациентах с хронической шизофренией, E211 в сочетании с антипсихотическими препаратами в течение 3-х месяцев применения способствовал стабилизации состояния пациентов. Учитывая это, вспомогательная терапия с натрия бензоатом (1 г/сут) значительно улучшает нейрокогнитивные функции у пациентов с хронической шизофренией. Следовательно, применение натрия бензоата может быть перспективным направлением для разработки альтернативных средств лечения указанной категории пациентов [316].

Таким образом, проведенный нами анализ научной литературы относительно механизма влияния натрия бензоата на организм человека, показал отсутствие публикаций по проблематике действия указанной пищевой добавки на особенности морфогенеза структур скелета. Этот факт особенно остро позволяет актуализировать необходимость детальных исследований по этому вопросу.

### **1.3 Применение красителя Тартразина в пищевой промышленности и его влияние на организм человека**

Современная пищевая промышленность отличается массовым использованием пищевых красителей, отличительной чертой которых является способность улучшать цвет продукта. Их применение основано на желании производителя восстановить естественный цвет продукта, утраченный вследствие термической обработки или длительного хранения, для усиления естественной окраски, а также для добавления оттенков бесцветным компонентам пищи с целью придания привлекательного вида для готовой продукции. В зависимости от происхождения среди пищевых красителей выделяют природные и синтетические [129]. Природные являются натуральными составными частями пищевых

растительных и животных продуктов [244]. В их состав входят антиоксиданты, биологически активные вещества и другие компоненты с полезными для человека свойствами, в основном они редко токсичны [171]. Недостатком натуральных красителей является нестабильность их цвета при хранении, солнечном освещении, нагревании и окислении кислородом воздуха и т.д. [227]. Учитывая вышеуказанное, большое значение приобретает применение искусственных красителей, которые получены методом синтеза и не встречаются в природе [183; 356]. Они востребованы в пищевой индустрии уже несколько десятков лет и имеют некоторые преимущества над натуральными в силу лучшей сохранности, яркости цвета и дешевизны производства.

Тартразин (Tartrazine, E102, CI food yellow 4, химическое название – тринатрий 5-гидрокси-1-(4-сульфонатофенил) – синтетический моноазокраситель, который получают из отходов каменного угля. Тартразин представляет собой порошок или гранулят, водный раствор которого имеет желтый цвет. Он хорошо растворяется в воде, глицероле, совсем не растворяется в растительных маслах, устойчив к действию кислот, в щелочной среде приобретает красноватый оттенок [129]. Предельно допустимая суточная доза потребления E102 для человека составляет 12,5 мг/кг массы тела человека [177].

Тартразин применяют для придания продукции желтого цвета при производстве пищевых изделий [129; 183]. Такая обширная сфера применения тартразина объясняется его низкой стоимостью, удобством в применении и относительной стабильностью при хранении. Впрочем, добавление его в продукты питания может приводить к изменению биохимических, функциональных и других процессов в организме человека [235]. В процессе метаболизма продукты расщепления тартразина подвергаются азовосстановлению и поглощению в кишечнике с последующим выведением его с калом и мочой [129; 315]. Этот процесс сопровождается развитием окислительного стресса и нарушением всасывания эссенциальных микроэлементов в тонкой кишке [231; 363]. Это, в свою очередь, может стать причиной морфометрических изменений внутренних органов [111; 112]. E102 содержит в своей структуре т.н. «пиридиновый азот», обладающий

мощным комплексообразующим действием, следствием чего является связывание им ряда микроэлементов (кобальта, меди, никеля) [283; 352]. Известно, что последние выполняют ключевые роли в ферментных системах, обеспечивающих процессы роста и минерализации, в том числе, в структурных элементах скелета [329].

В работах на мышах и крысах установлено наличие дозозависимого повреждения ДНК с последующей избыточной экспрессией генов под влиянием тартразина в клетках желудка, толстой кишки и мочевого пузыря даже в низких дозах (от 10 до 100 мг/кг) [232; 285; 338]. В условиях *in vitro* на культуре лимфоцитов человека не выявлено цитотоксического эффекта тартразина, однако было установлено его значительное генотоксическое действие во всех исследованных концентрациях от 0,25 до 64 мМ [236; 297; 355]. Потенциальная токсичность красителя была показана на модели с использованием протозойных организмов *Tetrahymena pyriformis*. В результате экспериментов установлено статистически достоверное увеличение содержания ДНК под воздействием E102 с последующей стимуляцией митотического процесса [249; 350]. Авторы выдвигают предположение, что тартразин, как возможный митогенный фактор, может участвовать в развитии химического канцерогенеза. E102 является и активатором специфического гена эстрогеновых рецепторов человека, что может быть одним из патогенетических факторов в развитии первичного билиарного цирроза у женщин после менопаузы [313; 356].

В то же время, ряд авторов отрицают наличие у тартразина свойства генотоксичности и считают, что употребление указанного колоранта не вызывает негативных последствий для клеточной наследственной информации. В частности, в некоторых экспериментальных работах обоснован тезис, согласно которому тартразин не только не является причиной канцерогенеза, но и может быть потенциальным ингибитором развития опухолей [255; 283]. В других исследованиях на лимфоцитах периферической крови человека установлено, что, несмотря на взаимодействие с ДНК, тартразин не вызывает возникновения дефектов в данной молекуле и не обладает генотоксичностью, однако в

концентрации 1 и 2 мМ способен оказать цитотоксическое воздействие [246].

При употреблении изделий, содержащих E102, часто возникают побочные эффекты, например, бронхоспазм, крапивница, астма, аллергический ринит, дерматит и т.д. [169; 172; 183; 256; 285]. Вышеуказанные негативные реакции возникают не только в результате введения E102 через ЖКТ, но и после применения косметических средств, содержащих тартразин [171; 321].

Обращаем внимание, что в ряде анализируемых работ встречаются сведения, которые не позволяют достоверно утверждать об участии E102 в развитии аллергических реакций. В частности, на пациентах с хронической идиопатической крапивницей, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, обнаружили чувствительность к действию тартразина только у 1% пациентов. У остальных людей, страдающих перечисленными недугами, не выявлено никаких аллергических проявлений в ответ на употребление E102 ни со стороны желудочно-кишечного тракта, ни со стороны органов дыхания [283].

Употребление тартразина приводит к изменениям параметров крови и биохимическим сдвигам. Экспериментальными исследованиями выявлено возникновение иммунного воспаления слизистой оболочки желудка с увеличением количества лимфоцитов и эозинофилов в ответ на длительное употребление с пищей E102 [251]. Установлено, что длительное (в течение 42 суток) пероральное введение тартразина крысам приводит к значительному снижению массы тела, количества гемоглобина и эритроцитов. Одновременно наблюдается существенное снижение содержания глутатиона восстановленного, глутатион-S-трансферазы и супероксиддисмутазы в крови и печени подопытных животных по сравнению с животными контрольной группы [337]. Параллельно было отмечено дозозависимое увеличение у лабораторных животных, принимавших тартразин, билирубина, мочевины, креатинина, общего белка, а также значительно были увеличены показатели сывороточной аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и всех фракций щелочной фосфатазы [181]. Основываясь на полученных результатах, авторы делают вывод, что он негативно влияет на течение биохимических процессов, поэтому и изменяет количество биохимических

маркеров в жизненно важных органах (печени и почках) [177]. Гистологическое исследование тканей печени экспериментальных животных показало наличие некроза гепатоцитов, развития инфильтрации и вакуолизации, что свидетельствует о повреждении тканей печени и негативных изменениях в системе антиоксидантной защиты животных, получавших E102 [232; 349]. В процессе экспериментальных исследований было выявлено еще и гепатотоксическое и нефротоксическое действие тартразина в результате его употребления в течение 90 суток [252].

Также, при длительном введении (до 60 суток) тартразина крысам в смеси с другими колорантами желтой гаммы, наблюдалось увеличение в сыворотке крови общих липидов, холестерина, триглицеридов, общего белка, глобулинов и трансаминаз, наличие селективной нейтропении, лимфоцитоза и эозинофилии без изменений общего количества лейкоцитов, в то время как количество гемоглобина и эритроцитов значительно уменьшились [221]. Изменений в количестве глюкозы в крови и гормона роста зафиксировано не было. Исследования показали накопление красителя в интерстициальной ткани, клетках печени и почечных канальцев [235]. Также, тартразин вступает в реакцию с молекулой бычьего гемоглобина с образованием комплекса, следствием чего являются конформационные изменения в структуре гемоглобина. Это приводит к разрушению его молекулы [249].

Проанализированные нами научные источники показали, что тартразин негативно влияет также на морфофункциональные и органометрические показатели некоторых внутренних органов. Например, данные экспериментального исследования селезенки потомков самок, употреблявших E102 во время беременности и вскармливания, показали, что по сравнению с группой контроля в исследуемом органе наблюдается гиперплазия белой пульпы за счет Т- и В-лимфоидного компонентов на фоне угнетения супрессорной активности, нарастания хелперной функции лимфоцитов, а также усиления макрофагальной реакции. Выявленные изменения указывают на большую выраженность иммунных реакций в селезенке подопытных животных, что обусловлено выраженной

антигенной стимуляцией при употреблении E102 матерями [244; 250].

В некоторых клинических и экспериментальных работах представлены результаты, подтверждающие влияние тартразина на особенности поведенческих реакций. В частности, в исследованиях на крысах с целью оценки действия тартразина на процессы обучения и памяти, было установлено, что после перорального приема E102 поведение экспериментальных животных отличается гиперактивностью и увеличением латентного периода реакции [213]. Помимо этого, у животных, получавших E102, было выявлено снижение активности каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, уменьшение количества восстановленного глутатиона, а также повышение уровня малонового альдегида и количества клеток в состоянии апоптоза в центральной нервной системе [273; 336]. Это позволило авторам сделать предположение, что тартразин стимулирует развитие перекисного окисления липидов и появление активных форм кислорода с одновременным подавлением эндогенных ферментов антиоксидантной защиты, что приводит к повреждению тканей мозга [217; 227].

В анализируемой нами экспериментальной работе, где E102 добавляли в смеси с другими красителями (амарант, эритрозин, азорубин и т.д.) в пищу самкам до и во время беременности, ученые исследовали пространственную память и поведенческие реакции потомства этих самок. Было выявлено увеличение тревожности и подвижности, а также снижение мотивации в лабиринте Морриса, тесте открытого поля и принудительного плавания у потомства крыс экспериментальной группы [232].

Употребление синтетических красителей (среди них и E102) может привести к значительным иммунологическим последствиям из-за их способности связываться с белками. Это может привести к активации воспалительного каскада, который обуславливает индукцию кишечной проницаемости для крупных антигенов, а также к развитию аутоиммунных заболеваний и расстройств поведения [297]. Установлено, что употребление пищи, содержащей тартразин, приводит к возникновению поведенческих проблем у детей школьного возраста (повышенная раздражительность, агрессия, синдром дефицита внимания

в сочетании с гиперактивностью, а также расстройство сна) [230; 255]. Исходя из вышеизложенного, лучшей стратегией для предотвращения возникновения нежелательных последствий от употребления E102 является избегание потребления продукции, содержащей указанный колорант и замена тартразин-содержащих продуктов на изделия, окрашенные природными пигментами (бета-каротином, куркумином и т.д.) [217; 334].

Из-за того, что тартразин имеет большое количество нежелательных вредных побочных эффектов, его использование было запрещено в большинстве стран Европы. Впрочем, директива Европейского Союза от 2009 года все же позволила считать E102 безопасной пищевой добавкой для использования в пищевой и других видах продукции [216] при условии, что пища, косметические средства и фармацевтические препараты, которые его содержат, должны иметь специальное предостережение на маркировке и не рекомендованы к употреблению детьми [273; 334].

Сведения о влиянии E102 на состояние опорно-двигательного аппарата в проработанной нами литературе, практически отсутствуют. Среди исключений приведем экспериментальную работу, в которой показано, что введение E102 беременным самкам крыс в течение беременности в различных дозах в первом триместре беременности не повлияло на изменение массы тела, или употребление пищи самками, по сравнению с контрольной группой [165]. По окончании исследования структурных изменений в материнских организмах не зафиксировано, размер и строение плодов (в частности, развитие скелета и висцеральных органов) не отличались от животных контрольной группы, за исключением статистически недостоверного увеличения размеров скелета на 0,5%. Авторы приходят к выводу, что пероральное введение тартразина беременным самкам не приводит к тератогенным последствиям [227].

Таким образом, анализ литературы относительно особенностей влияния тартразина на состояние костной и хрящевой тканей, а также почти полное отсутствие не только клинических, но и экспериментальных сведений о влиянии этого красителя на структурно-функциональные характеристики компонентов

скелета, делает крайне необходимым дальнейшее углубленное изучение действия E102 на морфогенез различных элементов скелета.

#### **1.4 Общая характеристика фармакологического действия мексидола и его применение в медицине**

Мексидол синтезирован Смирновым Л.Д. и Кузьминым В.И. в начале 1980-х гг. в НИИ Фармакологии РАМН, Россия [56]. Этот препарат (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) – вещество с эмпирической формулой  $C_{12}H_{17}NO_5$ , представляет собой сукцинатсодержащий дериват синтетического производного витамина B6 [50]. Препарат хорошо растворим в воде и этиловом спирте, малорастворим в эфире и совсем не растворяется в хлороформе [57]. Мексидол – препарат с поликомпонентным спектром фармакологических свойств и многофакторным механизмом действия. Оно заключается, прежде всего, в антиоксидантном эффекте, который обеспечивается угнетением перекисного окисления липидов клеточных мембран, повышением активности антиоксидантных ферментов и нейтрализацией свободных радикалов [51; 58]. Этот препарат подавляет свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, нормализует соотношение простаглицлин/тромбоксан A2 и тормозит образование лейкотриенов в эксперименте [164]. Мексидолу свойственно также косвенное противовоспалительное действие за счет угнетения свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов и лейкотриенов, которые катализируются циклооксигеназой и липоксигеназой [57].

Механизм антигипоксического действия мексидола связан с наличием в его структуре сукцината, который является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке [58; 362]. Преимущественный переход на окисление этой соли янтарной кислоты представляет собой один из механизмов повышения устойчивости клетки к гипоксии [5; 164], сукцинат при этом способен окисляться в дыхательной цепи в качестве энергетического субстрата. Таким

образом, мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, активатором компенсаторных метаболических потоков, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий и активацией их энергосинтезирующей функции [62]. Мексидол активирует внутриклеточный синтез белков и нуклеиновых кислот, вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с повышением содержания АТФ и креатинфосфата, способствует утилизации глюкозы, усиливает потребление кислорода, стимулирует синтез АТФ в митохондриях [157].

Мексидол модулирует активность мембраносвязанных ферментов – аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы, кроме того он имеет прямое отношение к восстановлению цитохромоксидазы [164].

Являясь мембранопротектором, мексидол, в свою очередь корректирует работу рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ацетилхолинового и др.), что приводит к улучшению их связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи [58]. Кроме того, мексидол уменьшает вязкость мембраны и увеличивает ее текучесть [157]. Следовательно, улучшение с помощью мексидола структурно-функционального состояния основных элементов клеточной мембраны (рецепторов, ионных каналов, ферментов) обеспечивает улучшение согласованного функционирования плазмалеммы. Мексидол обладает липидрегулирующими свойствами – повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) и снижает соотношение холестерина/фосфолипиды, повышает соотношение липид/белок [58; 362].

Описанные механизмы действия данного препарата объясняют его незначительные побочные эффекты, хорошую переносимость и возможность усиливать влияние транквилизирующих, нейрорепрессивных, антидепрессивных, снотворных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные

эффекты [6; 43]. Данный лекарственный препарат хорошо зарекомендовал себя в практическом здравоохранении, его назначают при недостаточности мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии, церебральных инсультах, дисциркуляторной энцефалопатии, большинстве неврологических расстройств, связанных с эмоциональным перенапряжением [6; 58; 288], при одновременном ишемическом поражении сердца и мозга [157]. Применение мексидола у новорожденных детей, с синдромом задержки внутриутробного развития, способствует коррекции гипоксических и ишемических поражений центральной нервной системы [302].

Широкое применение мексидола в медицинской практике показало терапевтическую эффективность препарата в лечении острых инсультов и хронического нарушения мозгового кровообращения [65]. Курсовое лечение острых нарушений мозгового кровообращения мексидолом нормализует биоэнергетические процессы нервной ткани путем восстановления аэробного гликолиза, предупреждения развития метаболического ацидоза, снижения уровня лактата и увеличения количества глюкозы [175]. У больных с ишемическим инсультом под влиянием этого препарата выявлены: опережающая динамика в регрессе неврологических нарушений, достоверное функциональное восстановление в первые часы заболевания, увеличение продолжительности периода «терапевтического окна», уменьшение числа соматических осложнений и устранение неврологических дефицитов [52]. В восстановительном периоде мексидол уменьшает проявления цереброваскулярной недостаточности, что характеризуется уменьшением интенсивности и частоты головной боли и головокружения; улучшением сна, памяти; повышением эмоционального уровня и мнестических функций. У больных расширяется диапазон социально-бытовой активности, снижается спастичность, улучшается мозговое кровообращение, активизируется взаимосвязь между гемодинамическими показателями в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного бассейна, что свидетельствует об активизации метаболических процессов в мозге [75]. Препарат улучшает трофику мозга через корректировку его метаболизма, а также улучшает кровоснабжение и

условия микроциркуляции головного мозга, что делает мексидол перспективным средством для длительной нейропротекции при нарушениях мозговой гемодинамики [139].

Мексидол влияет и на ключевые звенья патогенеза других заболеваний, связанных с процессами нейродегенерации таких, как болезни Альцгеймера и Паркинсона, травмы головного мозга, судорожные состояния и др. Он способствует улучшению процессов памяти и сохранения памятного следа и противодействует угасанию приобретенных навыков. Положительное восстановительное действие препарат указывает на нарушенные когнитивные функции, возникающие при естественном старении и в условиях экспериментальных моделей болезней Альцгеймера и Паркинсона [55; 58]. Препарат обладает способностью восстанавливать эмоциональный статус, устранять чувство страха, тревоги, беспокойства, то есть обладает выраженными анксиолитическими свойствами как в условиях эксперимента, так и в клинике [157]. Этот эффект мексидола опосредуется его модифицирующим действием на бензодиазепиновые и ГАМК-рецепторы, путем усиления их способности к связыванию со специфическими лигандами [126]. Снижение уровня тревожности под влиянием мексидола может выступать прогностической предпосылкой для совершенствования параметров когнитивной сферы [139].

Анализ научной литературы свидетельствует о том, что благодаря широкому спектру фармакологических эффектов (антиоксидантный, церебропротективный, противогипоксический, транквилизирующий, антистрессовый, ноотропный, противосудорожный, энергезирующий, коррекция расстройств в регуляторной и микроциркулярной системах) мексидол влияет на основные звенья патогенеза психоневрологических заболеваний, связанных с процессами свободно-радикального окисления [288]. Применение мексидола приводит к повышению содержания в головном мозге некоторых гормонов, а именно – дофамина [126].

Препарат также улучшает реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры эритроцитов и

тромбоцитов при остром стрессе и гемолизе [60]. Применение мексидола у больных дисциркуляторной энцефалопатией с фибрилляцией предсердий сопровождается улучшением показателей гемостаза – приводит к снижению концентрации фибриногена, росту активности антитромбина, XIII фактора свертывания крови и др. Также под действием мексидола происходит уменьшение синтеза высокомолекулярных и низкомолекулярных белков, рост фибринолитической активности [282]. В экспериментальных работах показана также нормализация содержания билирубина в сыворотке крови и улучшение дезинтоксикационной функции печени под влиянием мексидола при остром стрессе [56].

Антистрессорное действие препарата проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов сон/бодрствование, нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических и морфологических изменений в структурах головного мозга [126]. Данное лекарственное средство имеет противосудорожный механизм действия, обусловленный влиянием на процессы перекисного окисления липидов, гипоксию клетки и усилением действия гамма-амино-масляной кислоты [58; 117].

Использование мексидола при лечении сальмонеллеза способствует уменьшению степени эндогенной интоксикации, о чем свидетельствуют снижение количества продуктов перекисного окисления липидов и активация компонентов антиоксидантной защиты. Включение мексидола в комплексное лечение больных сальмонеллезом уместно считать перспективным и рекомендовать к применению в клинике инфекционных болезней [136].

Установлено, что мексидол проявляет кардиопротекторные свойства как в условиях экспериментальных модельных патологий миокарда ишемического и токсического генеза, так и при использовании в клинике [132]. В условиях коронарной недостаточности он увеличивает коллатеральное кровоснабжение ишемизированного миокарда, способствует сохранению целостности кардиомиоцитов и поддержанию их функциональной активности, эффективно восстанавливает сократимость миокарда при обратимой сердечной дисфункции

[56]. Опыт более чем 20-летнего использования мексидола в кардиологической практике свидетельствует об эффективности препарата в лечении аритмий сердца [302]. В то же время, действие препарата способствует росту суммарного мозгового кровотока и оптимизирует сердечную гемодинамику, в частности, за счет увеличения конечного диастолического и систолического объемов, а также фракции выброса [351].

Несмотря на широкое применение мексидола в медицине как высокоэффективного средства антиоксидантной защиты при повреждении структурных элементов нервной и сердечно-сосудистой систем, литературных свидетельств об использовании его в качестве хондропротектора при травматических или других повреждениях скелета нет. В исследованных нами научных источниках имеются немногочисленные, преимущественно экспериментальные работы, основанные на применении существенно отличающихся доз препарата, которые не позволяют сделать безоговорочный вывод относительно последствий влияния мексидола на особенности морфогенеза тканей опорно-двигательного аппарата. В частности, на экспериментальной модели повреждения суставного хряща дистального эпифиза бедренной кости было установлено наличие хондропротекторных свойств препарата в дозе 50 мг/кг. Благодаря снижению активности свободнорадикального перекисного окисления липидов и усилению системы антиоксидантной защиты, препарат способствовал формированию полноценного органотипического регенерата. Следовательно, приходим к выводу о перспективности использования мексидола при лечении патологий, связанных с деструктивными изменениями суставного хряща [110]. Полученные результаты имеют важное значение при решении проблемы поиска новых эффективных препаратов для защиты клеток и межклеточного вещества хрящевой ткани от вредного воздействия.

Установлено, что внутрисуставное введение мексидола в дозе 5 мг/кг при лечении травматического повреждения коленного сустава в эксперименте, способствует значительному снижению распада коллагена и ограничению чрезмерного накопления коллагеновых волокон, с последующим

восстановлением внутренней среды сустава и уменьшением прогрессирования деструктивно-дистрофических процессов в хрящевой ткани [56]. Применение мексидола в той же дозировке, в составе комплексной внутрисуставной антиоксидантной и пероральной нестероидной противовоспалительной терапии экспериментального посттравматического артрита, стимулирует антиоксидантную защиту в тканях сустава, снижает содержание продуктов перекисного окисления липидов, оказывает положительное влияние на метаболический обмен коллагена, препятствуя развитию дегенеративно-дистрофических процессов [351].

Использование указанного препарата (1 мг/кг) для стимуляции процессов регенерации костной ткани у экспериментальных животных с моделированием политравмы, характеризуется более высокими показателями регенерации хрящевой и костной ткани и костного мозга на 2-й неделе эксперимента. На 3 и 4-й неделях у животных, получавших мексидол, наблюдаются выраженные процессы регенерации костной ткани, которые проявляются в уменьшении площади хрящевой ткани и увеличении площади губчатого вещества кости, по сравнению с контрольными животными. Полученные данные позволяют считать, что мексидол проявляет высокие регенераторные свойства [351].

Вместе с тем, введение мексидола (70 мг/кг) оказывает положительное влияние на минеральный обмен в костях черепа подопытных животных. В то же время он препятствует резким колебаниям количественных показателей содержания микроэлементов (железо, кальций, магний) при длительном воздействии низких температур, по сравнению с аналогичными параметрами у контрольной группы [57].

Анализ экспериментальных данных доказывает возможность коррекции мексидолом процессов гидратации в крови и мозге в динамике черепно-мозговой травмы. При введении мексидола в дозе 10 мг/кг определено достоверное протективное действие в отношении процессов гидратации как в крови, так и в ткани мозга через значительное усиление связывания воды биополимерами. В дозе 50 мг/кг препарат не предупреждает изменений показателей гидратации

мозга, вызванных черепно-мозговой травмы, а в крови даже индуцирует нарастание патологических посттравматических изменений водного баланса [58].

Данные клинических исследований свидетельствуют об эффективности применения мексидола после оперативного вмешательства при болезни Легга-Кальве-Пертеса (сложный патологический процесс в тазобедренном суставе с ишемическими нарушениями, вызывающими асептический некроз эпифиза головки бедренной кости и патологические изменения строения и функции сустава). Введение мексидола таким пациентам приводит к повышению пониженной концентрации плазменного церуллоплазмينا, снижению концентрации диеновых конъюгатов жирных кислот, уменьшению содержания малонового диальдегида и гидроперекисей липидов, что способствует регенерации костной ткани [65].

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что экспериментальным путем установлено наличие у мексидола выраженных хондропротекторных свойств. Клиническими исследованиями подтверждено, что под влиянием данного препарата возрастает интенсивность регенераторных процессов в костной ткани при повреждениях различного генеза. Впрочем, немногочисленность публикаций по указанной проблематике в профессиональной литературе, широкий диапазон дозировок препарата, а также невозможность полностью экстраполировать данные экспериментальных исследований на организм человека, остро актуализируют проблему дальнейшего изучения влияния мексидола на особенности морфогенеза костной и хрящевой тканей в условиях травматического повреждения и употребления пищевых добавок.

## **1.5 Особенности биологического действия тиотриазолина и его применение в медицине**

Тиотриазолин был синтезирован и зарегистрирован как оригинальный отечественный препарат, который является производным триазола, учеными

Запорожского медицинского университета еще в начале 80-х годов [311]. При проведении доклинических исследований было выявлено, что при различных путях введения он низкотоксичен [94; 127].

Успешные результаты клинических испытаний тиотриазолина, позволили в свое время включить его в Реестр лекарственных средств Украины и отнести его к перечню жизненно необходимых препаратов. Тиотриазолин производился в ампулах в виде 1 % и 2,5 % растворов, таблетках по 0,1 г, 2 % мази, а также в форме 1 % глазных капель и суппозиториев [94].

По данным литературных источников тиотриазолин, тиоцетам, тиодарон, представляя собой лекарственные средства, обладающие многочисленными фармакологическими эффектами – антиоксидантным, мембраностабилизирующим, метаболическим, противовоспалительным, противоишемическим и иммуномодулирующим действием [175], широко используются как эффективные и безопасные препараты с гепатопротекторной, церебропротекторной, гравидопротекторной активностью. Несмотря на мультинаправленность показаний, данное вещество – производное триазола – продолжает интересовать исследователей, продолжающих раскрывать в нем все новые свойства, не описанные ранее.

По мнению исследователей [298], именно ядро триазола с высокой реакционной способностью является фармакофором данного препарата. А остаток уксусной кислоты, связанный с атомом серы в пятом положении, как заместитель, определяет противоишемический эффект тиотриазолина. По причине неравнозначного влияния гетероцикла, с одной стороны и карбонильной группы, с другой, атом серы имеет чрезмерную электронную плотность. Высокий уровень биологической активности и низкая токсичность препарата, по мнению отдельных авторов, возможны из-за наличия структурного сродства триазолов с предшественниками синтеза гуанилатов.

Тиотриазолин способен ингибировать активные окислительно-восстановительные процессы в организме, вызывающие окислительный стресс из-за наличия в его молекуле тиольной группы, которая по окислительно-

восстановительному потенциалу близка к тиольной группе в цистеиновой и тиоэфирной группировках, входящих в состав белковых молекул клеточной мембраны, органелл и ядра. В результате уменьшается влияние патогенных окислителей – супероксида и пероксинитрита, которые вызывают процессы деструкции белков клетки (окисление и денатурацию). Вместе с тем, тиотриазолин имеет в своем составе третичный азот, придающий молекуле способность связывать избыток ионов водорода, что положительно влияет на процессы энергообразования и противостоит развитию клеточного ацидоза [170].

Физико-химические свойства тиотриазолина, благоприятные для создания разнообразных лекарственных форм – высокая устойчивость при хранении, технологичность производства, а также относительно низкая стоимость вследствие достаточной сырьевой базы для синтеза препарата, послужили еще одним убедительным аргументом в пользу перспективности внедрения этого фармакотерапевтического средства в медицинскую практику [302].

Отличительной особенностью тиотриазолина является профиль его безопасности (наличие незначительного количества побочных эффектов и противопоказаний); он обладает достаточно обширным перечнем фармакологической активности, имеет хорошие фармакоэкономические показатели (относительно низкая стоимость), таким образом он доступен для пациентов [54; 154].

В доступной научной литературе были описаны основные эффекты данного лекарственного средства (антиоксидантный, противоишемический и энерготропный, мембраностабилизирующий, противовоспалительный, репаративный, антиапоптотический) [54; 311].

По мнению И.Ф. Беленичева, В.А. Визира, В.И. Мамчура и А.В. Куряты, несмотря на имеющуюся доказательную базу целого ряда механизмов действия тиотриазолина, основным его механизмом политропного органопротективного действия является антиоксидантный [94].

По мнению исследователей (Волошин Н.А., Волошина И.Н., Мазур И.А.), его эффективность основана в основном на антиоксидантном и

противоишемическом действии, кроме того он обладает мембраностабилизирующей и противовоспалительной активностью, имеет антиаритмический, ранозаживляющий и иммуномодулирующий эффект [114; 155]. Цитопротективное действие обусловлено регуляторным влиянием на энергетический метаболизм [298].

Как свидетельствуют данные И.Ф. Беленичева и соавторов (2019), тиотриазолин не проявляет тератогенной, эмбриотоксической, мутагенной и канцерогенной активности [94]. Выявленная И.Ф. Беленичевым с соавторами на экспериментальной модели острой ишемии головного мозга способность тиотриазолина ингибировать процессы генерации активных форм кислорода, свидетельствует о наличии в препарате антиоксидантных свойств. Предположение о наличии комплексообразующих свойств карбоксила в молекуле тиотриазолина, способного связывать металлы с переменной валентностью, предшествуя инициированию реакции Фентона и Хабера-Вейса [10; 94], также может служить подтверждением антиоксидантного эффекта препарата. Биохемилюминисцентный анализ фармакодинамики тиотриазолина в опытах *in vitro* убедительно свидетельствует о его способности модифицировать кинетику свободнорадикальных реакций [311].

Как известно, перекисное окисление липидов является биохимическим процессом, который отражает структурно-функциональное состояние мембран клеток, на уровне которых реализуются механизмы адаптации организма к патологическому процессу. Поскольку регуляция процесса липидпероксидации осуществляется антиоксидантная система защиты организма и нарушение взаимоотношений в пероксидантно-антиоксидантном гомеостазе лежит в основе многих патологических состояний, то антиоксидантный эффект тиотриазолина реализуется за счет предупреждения нарушений функционирования внутри- и внеклеточных мембранных структур, которые приводят к распространению мембранопатии [263].

Вместе с выраженными антирадикальными свойствами тиотриазолина в литературе существуют данные и о его способности модифицировать активность

ферментов антиоксидантной системы организма. Так, доказана значительная реактивация антирадикальных (супероксиддисмутазы, каталазы) и перекисных (глутатионпероксидазы) ферментов, о чем свидетельствуют результаты экспериментальных и клинических исследований, посвященных фармакокоррекции различных патологических состояний об использовании тиотриазолина [155].

По данным литературных источников [154], указывается на положительное влияние тиотриазолина на состояние фонда основного компонента неферментной антиоксидантной системы –  $\alpha$ -токоферола ацетата. Исследования также подтверждают наличие у препарата свойств сохранять достаточное количество этого эндогенного структурного биоантиоксиданта при экспериментальном нефролитиазе, который формируется на фоне интоксикации этиленгликолем.

Было также установлена способность тиотриазолина стимулировать белоксинтезирующую функцию печени и тормозить катаболизм белков; препарат увеличивает включение аминокислот в белки печени, что сопровождается уменьшением содержания аминокислотного и остаточного азота в сыворотке крови. Такая совокупность свойств характерна для препаратов из группы анаболических стероидов. Проведена попытка оценки гормональной активности тиотриазолина в опытах на гонадэктомированных крысах-самцах по увеличению массы мышц перинеального комплекса. Факт нарастания массы мышц подтверждает вероятность установленной у тиотриазолина способности стимулировать синтез белка в органе, поскольку этот процесс происходит только в результате возбуждения андрогензависимых рецепторов. Этим и обусловлено наличие выраженного влияния препарата на течение регенераторных процессов, подтвержденного результатами экспериментальных исследований.

Кроме того, показана способность тиотриазолина влиять на энергетический обмен, нарушение которого является лимитирующим звеном патогенеза различных патологических состояний. Экспериментально доказано, что на фоне использования тиотриазолина значительно корректируется, возникающий в условиях недостаточного кровообеспечения тканей, нарушенный баланс в

системе АТФ-АДФ-АМФ. Снижение содержания креатинфосфокиназы в биологических средах организма при лечении больных стенокардией и острыми расстройствами кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва тиотриазолином свидетельствует о его положительном влиянии на энергетический обмен и способность реализовать свою мембраностабилизирующую активность [154].

Анализируя публикации, посвященные вопросам влияния тиотриазолина на реологические свойства крови, вызывают научный интерес исследования динамики изменений агрегатных свойств крови у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне употребления тиотриазолина. Отмечено вероятное снижение степени агрегации тромбоцитов (приблизительно вдвое) в сравнении с группой больных, которые получали лечение по традиционной схеме. Способность тиотриазолина модифицировать систему свертывания крови, изменяя показатели в сторону гипокоагуляции и активации системы фибринолиза, показана в работе [263].

В литературе существуют данные об экспериментальном изучении влияния препарата на гемодинамику в сосудах глаза, головного мозга, почек и миокарда. Результаты реографических и компьютерно-томографических исследований однозначные, и свидетельствуют о значительном улучшении кровоснабжения и трофики органов вследствие тонических свойств сосудов [312].

Тиотриазолин регулирует баланс в системе АТФ-АДФ-АМФ, усиливая компенсаторную активацию анаэробного гликолиза при ишемии тканей, снижая таким образом, угнетение процессов окисления в цикле Кребса и сохраняя АТФ внутри клетки [154].

Результаты экспериментов по изучению влияния тиотриазолина на некоторые параметры водно-солевого обмена подчеркнули способность препарата уменьшать объем внеклеточной жидкости в основном за счет интерстициального сектора. При этом объем общей воды во внутрисосудистом пространстве, а также внутриклеточной жидкости под влиянием тиотриазолина практически не изменяется. Описанный в литературе диуретический эффект

препарата вследствие усиления процессов клубочковой фильтрации и блокирования реабсорбции натрия в почечных канальцах, очевидно, реализуется за счет повышения активности натрийуретического гормона.

Благодаря дегидратационному действию в сочетании с эффектом диуретика тиотриазолин может снижать артериальное давление. Это может быть использовано при фармакотерапии патологических состояний, обусловленных гипертензией, что позволяет сделать вывод о целесообразности использования тиотриазолина в качестве средства дегидратационной, а, возможно, и дезинтоксикационной терапии [154].

Установлена высокая эффективность применения тиотриазолина в качестве корректора макроструктуры гипоталамуса при неблагоприятном воздействии на организм химического агента – эпихлоргидрина [158]. Применение тиотриазолина, либо настойки эхинацеи пурпурной, у крыс после ингаляций толуолом приводило к снижению выраженности негативного влияния толуола на ультраструктуру и фазовый состав биоминерала тазовой кости [143].

Накопленный опыт по созданию фиксированных комбинаций с антиоксидантами подтверждает преимущество тиотриазолина за счет снижения гиперпродукции активных форм кислорода нейрохимическими и биоэнергетическими системами клетки, а также способности тиотриазолина повышать аффинность рецепторов, модулировать активность ионных каналов, тем самым повышая эффективность и безопасность (за счет снижения гепато-, кардио- и нейротоксичности) средств базовой терапии [94].

По всей видимости, именно комбинированное применение тиотриазолина станет ключом к дальнейшему увеличению показаний по его применению и расширению спектра форм выпуска препарата.

В связи с продолжающимся ростом числа заболеваний печени различной этиологии (алкогольной, вирусной, в т.ч. ковидной, обусловленной метаболическими нарушениями, гепатотоксичными лекарственными препаратами) [312], расширяется поиск новых схем фармакотерапии, направленной на гепатопротекторную активность.

Как известно, главной мишенью действия патогенных факторов вирусной, бактериальной, токсической, антигенной и другой природы являются гепатоциты и звездчатые ретикулоэндотелиоциты (клетки Купфера) [154]. Поскольку эти две клеточные популяции (гепатоциты и клетки Купфера) составляют 90-95 % паренхимы печени, выбор препаратов для лечения патологии печени должен основываться на прямом воздействии на вышеперечисленные структуры с минимальным риском развития побочных реакций.

При этом, ряд авторов утверждает, что в большинстве исследований, посвященных коморбидности неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний, анализируются взаимосвязи между сформировавшимся стеатогепатитом и такими нозологиями, как ишемическая болезнь сердца или хроническая сердечная недостаточность [155].

При этом необходимо помнить о риске избыточной полифармакотерапии коморбидной патологии, при которой растет число нежелательных лекарственных взаимодействий и нежелательных явлений, связанных с медикаментозным лечением. Все это побуждает искать новые подходы к лечению коморбидных больных путем использования лекарственных средств, влияющих на патогенетические механизмы, общие для коморбидных страданий. Патогенетически обоснованным является применение препаратов с антиоксидантными и антигипоксическими свойствами.

Научные исследования Ю.Г. Сандлера и соавт. (2016) в данном направлении обосновывают применение соединений, препятствующих разрушению клеточных мембран, оказывающих восстанавливающее действие на структуру и функции мембран гепатоцитов, способных подавлять процессы перекисного окисления липидов, нормализовать процессы внутриклеточного метаболизма [54].

Так, А.В. Полухина и соавт. (2018) утверждают, что тиотриазолин активирует лактатдегидрогеназу и пируваткиназу, ферменты малатаспартатного челночного механизма, что активизирует аэробный и анаэробный пути окисления глюкозы, вследствие чего восстанавливается макроэргический пул и снижается

лактат-ацидоз в гепатоцитах даже при развитии гипоксии. Иными словами, тиотриазолин за счет антиоксидантных эффектов препятствует гибели гепатоцитов, замедляет прогрессирование жирового гепатоза, тормозит развитие некрОВОспалительной реакции и стимулирует процессы регенерации. Кроме того, препарат обладает рядом положительных эффектов в отношении состава и качества желчи – тиотриазолин способствует увеличению образования и секреции желчи, нормализации ее состава [118].

Коморбидность изучаемых нозологий обращает внимание на параллельное изучение эффективности схем антиангинальной терапии, поскольку возрастные пациенты, вместе с заболеваниями печени, часто имеют ишемическую болезнь сердца. Для оценки эффективности терапии используются инструментальные (электрокардиограмма, функциональные пробы) и лабораторные методы. В результате было показано, что включение тиотриазолина в комплексную антиангинальную терапию у больных ишемической болезнью сердца в старшей возрастной группе повышало ее эффективность, способствуя более выраженному увеличению биоэлектрических потенциалов миокарда и лучшей регенерации кардиомиоцитов по периферии зоны инфаркта. В целом, использование тиотриазолина усиливает положительные эффекты стандартной терапии. Кроме того, назначение статинов у данной группы пациентов существенно ограничено показателями цитолиза, поэтому применение гепатопротекторов расширяет возможности антиангинальной и гиполипидемической терапии [259].

Исследования А.Н. Шелеста, А.Н. Бойко и Я.К. Радзишевской (2012) ишемической болезни сердца с хронической сердечной недостаточностью заслуживают отдельного внимания, поскольку лечение таких больных предполагает: использование антиоксидантов, мембраностабилизаторов и иммуномодуляторов вещества Е-8252 (тиотриазолина), у которого доказаны антиоксидантные эффекты, связанные с активацией антиоксидантной системы ферментов и угнетением процессов перекисного окисления липидов в клетках миокарда, противовоспалительное действие посредством улучшения процессов микроциркуляции и уменьшения вязкости крови; свойства снижать

агрегационную активность тромбоцитов и активировать систему фибринолиза у больных с хронической сердечной недостаточностью, способность блокировать деградацию оксида азота и снижать активность оксидативного стресса, а также потенцирующее действие на эффективность использования у больных с хронической сердечной недостаточностью средств патогенетической терапии [163].

Тиотриазолин хорошо переносится пациентами и положительно оценивается врачами амбулаторной сети, позволяя достигнуть более выраженных положительных результатов лечения пациентов с сочетанной патологией.

Тиотриазолин может быть рекомендован в качестве дополнительного средства в комплексе мероприятий по улучшению качества жизни пациентов, повышению комплаенса при полиморбидности [155].

На экспериментальной питуитрин-изадриновой модели инфаркта миокарда было показано, что тиотриазолин повышает уровень эндогенного гликогена и уменьшает содержание свободных жирных кислот, приводя таким образом к выраженному антиоксидантному эффекту [263].

Кроме вышеперечисленного исследователи А.В. Кольцов и В.В. Тыренко (2023) проводили оценку эффективности тиотриазолина у онкологических пациентов в качестве кардиопротектора при неходжкинских лимфомах, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов. Развитие сердечной недостаточности, как проявление антрациклиновой кардиомиопатии, на фоне использования данной группы препаратов может достигать 25 %. В результате исследования установлено, что наиболее значимыми маркерами антрациклиновой кардиотоксичности при проведении курсовой противоопухолевой химиотерапии, содержащей антрациклины, являются биохимические кардиоспецифические ферменты (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-МВ, NT-proBNP, тропонин I), параметры диастолической дисфункции (E/A). Полученные результаты свидетельствуют о клиническом, лабораторном и инструментальном преимуществе исследуемого препарата и отражают кардиопротективный эффект тиотриазолина [259].

Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы, приводящие к появлению сердечной недостаточности или декомпенсации, существующей у данной категории больных. Требуются дополнительные исследования оптимальных схем введения тиотриазолина для максимально эффективной кардиопротекции при химиотерапии у онкологических больных [155].

Таким образом, по данным ретроспективного анализа литературных источников, тиотриазолин на протяжении полувека является одним из наиболее востребованных лекарственных средств с антиоксидантной, метаболической, противовоспалительной, иммуномодулирующей активностью, доказавшим высокую эффективность и безопасность в отношении гепатопротекторных, кардиопротекторных, церебропротекторных свойств, которое применяется с противоишемической, противогипоксической, мембраностабилизирующей, цитопротекторной целью при коморбидной патологии.

## **1.6 Репаративный остеогенез и ответные реакции на уровне целостного организма**

Решение проблемы посттравматических нарушений костной регенерации имеет значительную социально-экономическую актуальность вследствие возрастающего из года в год числа осложнений после полученных повреждений опорно-двигательного аппарата, что требует длительной медицинской реабилитации, дорогостоящего лечения и остро актуализирует поиск альтернативных путей коррекции нарушений остеорегенерации и влияния на костный метаболизм [70; 94; 205; 224-225]. Поиск и обоснованное применение средств, способствующих регенерации костной ткани, возможны на основании закономерностей остеогистогенеза, а также изменений скелетных тканей в процессе регенерации [192; 276].

Регенерация, как восстановление организмом утраченных или поврежденных частей, впервые описана французским естествоиспытателем Р. Реомюром в 1712 г.,

когда он ввел в научный оборот термин «regeneratio» – восстановление, возрождение [63; 70; 125; 276]. Репаративная (восстановительная) регенерация наблюдается в результате получения организмом того или иного повреждения как в результате искусственного вмешательства, так и независимо от этого (при переломах костей и т.п.) [93].

В основе приспособительных изменений опорно-двигательного аппарата к постоянно изменяющимся условиям окружающей среды и восстановления анатомической целостности и функции костей после травм и заболеваний костей и суставов лежат процессы пролиферации и дифференцировки клеток [1; 182; 204]. Для костной ткани характерен клеточный тип репаративной регенерации, активизирующий стромальные стволовые клетки костного мозга, остеогенные клетки камбиального слоя надкостницы, каналов остеона и эндоста [191; 203].

В условиях низкоэнергетических травм клеточные источники остеорепарации сохраняют пролиферативную активность, а клетки периоста и эндоста – остеогенную детерминированность, которая способствует остеогенной дифференцировке пролиферирующих в костную рану мезенхимальных стромальных клеток костномозговой полости и формированию в области перелома специфического костного регенерата. В случаях высокоэнергетических травм происходит изменение морфофункционального состояния клеточных источников остеорепарации – снижается их пролиферативная активность, а клетки периоста и эндоста теряют свою остеогенную детерминированность. Из-за этих изменений мезенхимальные стромальные клетки костного мозга, которые пролиферируют в костную рану, не получают остеогенной детерминированности и в области перелома формируется неспецифическая рубцовая ткань [319].

Сформированная кость имеет два основных клеточных дифферона – остеобластический и остеокластический. Первый является ведущим и определяет основные морфофункциональные и регенераторные свойства кости. Кроме указанных клеток, костная ткань находится в динамическом взаимодействии с клетками сосудов, крови, костного мозга – эндотелиоцитами, лейкоцитами, фибробластами, ретикулоцитами, а также с хондробластами и хондроцитами [144;

173]. Популяция остеогенных клеток является неоднородной. Экспериментальные данные свидетельствуют о наличии двух типов остеогенных клеток-предшественников – детерминированных и индуцибельных. Первые для реализации своих остеогенных потенций не требуют какой-либо индукции. Индуцибельные элементы проявляют свои остеогенные свойства только после действия определенных индукторов остеогенеза. Есть доказательства, что индуцибельными к остеогенезу клетками являются периваскулоциты сосудов гемомикроциркуляторного русла, а также клетки, которые локализованы в надкостнице и экстраклетных тканях. В то же время, детерминированные клетки находятся в костях скелета. Количество обоих типов предшественников остеобластов может уменьшаться с возрастом, что, в свою очередь, объясняет медленное заживление переломов у пожилых людей [208].

В настоящее время существует несколько классификаций стадий репаративной регенерации при переломах костей [145; 180]. Наиболее подробное описание морфологической и биохимической картины, а также стадий посттравматической регенерации дает классификация М.А. Корж и Н.В. Дедух (2006), согласно которой в течении репаративного остеогенеза выделяют пять стадий репаративного процесса – воспаление, дифференцировка клеток и формирование тканеспецифических структур в области травмы, реорганизация тканевых структур и минерализация, ремоделирование, исход [72, 73].

Важными факторами влияния на репаративный остеогенез являются: возраст, уровень физической активности, особенности питания, гормональные факторы, заболевания, лекарственные препараты, реактивность организма и т.д. [160; 174; 208; 289].

При повреждении костей, кроме процессов посттравматической регенерации, имеет место и системная реакция организма. Она называется «синдромом перелома», который сопровождается нарушением нейро-гуморальной регуляции, структурно-функциональной организации тканей опорно-двигательного аппарата и других органов и систем [141; 296]. Адаптационная перестройка кости и формирование костной мозоли регулируются многочисленными биологически активными

веществами системного, паракринного и аутокринного действия, к которым относятся факторы роста, прежде всего, костные морфогенетические белки, регуляторные пептиды, антиоксиданты, гормоны, провоспалительные цитокины и др. [209]. Расстройство нейро-гуморальной регуляции сопровождается изменением метаболического статуса организма, вызывая вторичное нарушение метаболизма тканей, входящих в состав скелета [310]. Гормональный уровень изменяется уже с ранних стадий «травматической болезни», когда в крови увеличивается количество гормонов кратковременного и длительного стресса (катехоламинов, глюко- и минералокортикоидов), глюкагона, окситоцина, вазопрессина [110; 119].

Определяющим фактором, детерминирующим пролиферацию и специализацию клеток, обеспечивающим костеобразование и полноценное костное срастание обломков, является раннее и полное восстановление тканевого кровоснабжения в месте перелома [309]. Переломы костей сопровождаются острыми циркуляторными расстройствами кровоснабжения, следствием чего является развитие патологических изменений в травмированных тканях опорно-двигательного аппарата. Степень этих изменений зависит от тяжести травмы и вызванных циркуляторных расстройств, а также от скорости и полноты их компенсации. В условиях компенсированных посттравматических циркуляторных расстройств формируется костный дифферон – пул костных клеток, состоящий, в первую очередь, из клеточных элементов остеобластического типа, синтетическая и секреторная активность которых обеспечивают остеогенез, восстановление костной ткани и, в конечном счете, заживление перелома [310]. При субкомпенсированных или декомпенсированных расстройствах кровоснабжения формирование костного дифферона нарушается. Остеогенные клетки дифференцируются в фибро- и хондробласты, ответственные за образование фиброзной и хрящевой тканей. Кроме этого, формирование указанных тканей происходит на фоне выраженных дегенеративных и некротически-деструктивных процессов, вызванных ишемией, которые еще больше усложняют перспективу костного срастания отломков [220].

Известно, что переломы в зоне компактного и губчатого веществ кости различаются сроками консолидации. Губчатая костная ткань более благоприятна для

срастания переломов, поскольку включает элементы, необходимые для обеспечения формирования регенерата. Прежде всего, межтрабекулярное пространство губчатой кости содержит костный мозг с полипотентными стромальными клетками, участвующих в формировании пула клеток регенерата [339]. На поверхности костных трабекул располагается слой остеобластов, стимулирующим фактором пролиферации которых является травматическое повреждение. Особенности организации сосудистой сети губчатой кости способствуют ангиогенезу в области повреждения, что стимулирует остеогенез. Компактная кость характеризуется низкой плотностью сосудов, а также спецификой их организации (сосуды заключены в узкие костные каналы, а снабжаются они кровью за счет сети сосудов мозгового канала). Их назначение - снабжать компактную кость кровью и «проталкивать» ее по узким сосудистым каналам, а травматическое повреждение сосудистой сети выступает как негативный фактор в регенерации диафизарных переломов [319].

Несмотря на то, что способность костной ткани к регенерации является достаточно высокой, а при успешном течении восстановительного процесса кость в области повреждения приобретает нормальную структуру и функцию, в ряде случаев выявляются переломы, которые по тем, или иным причинам, срастаются медленнее, что требует дополнительного лечения. Особую актуальность этот вопрос приобретает в наше время, когда люди вынуждены употреблять продукты питания промышленного производства, содержащие большое количество пищевых добавок и не имеющие той питательной ценности, количества необходимых минеральных и органических веществ (в частности кальция, как основного составляющего элемента костного вещества) по сравнению с продуктами домашнего изготовления. Данных о наличии влияния пищевых добавок на процессы посттравматической регенерации костей скелета в доступной нам литературе нет. Все это требует фундаментальных экспериментальных исследований морфогенеза поврежденных скелетных тканей, особенностей репаративного остеогенеза, биомеханической прочности костей скелета и т.д., под влиянием различных неблагоприятных агентов и обоснования возможностей коррекции выявленных изменений.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Объект исследования

Представленное исследование проведено на 490 белых беспородных половозрелых крысах-самцах репродуктивного периода онтогенеза, с исходной массой тела 200-210 г. Животные содержались в виварии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России (ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России) в соответствии с Хельсинской декларацией 1975 г. и ее пересмотром в 1983 г. [226], а также с требованиями Приказа Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2010 г. №708-н «Об утверждении Правил лабораторной практики» [135]. Протокол исследования утвержден на заседании локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России (протокол № 9 от 16.06.2025 г.).

Для эксперимента отбирали по 7 особей на каждый из 5 установленных сроков реадaptации (3, 10, 15, 24, 45 суток), что соответствует стадиям формирования костного регенерата [73]. Подопытные животные были распределены на следующие группы:

- группу КПК составили контрольные животные;
- группы НБ1000 и ТТ31500 составили крысы, которым внутривентрикулярно вводили 1 мл натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки либо 1 мл тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки;
- группы НБ1000М, НБ1000Т, ТТ31500М и ТТ31500Т – крысы, которым одновременно с заправкой натрия бензоатом, либо тартразином внутривентрикулярно 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;

- группы НБ1000Д и ТТ31500Д составили крысы, которым по окончании 60-суточной затравки натрием бензоатом, либо тартразином наносили дефект большеберцовых костей;

- группы НБ1000ДМ, НБ1000ДТ, ТТ31500ДМ и ТТ31500ДТ – крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с затравкой натрием бензоатом либо тартразином внутрибрюшинно вводили мексидол либо тиотриазолин.

В процессе исследования крыс содержали в условиях вивария в пластиковых клетках, в помещении поддерживали постоянную температуру (20-22°C) и влажность воздуха (40-45 %), животные имели свободный доступ к пище и питьевой воде [64]. В ходе эксперимента осуществляли наблюдение за динамикой массы тела крыс, их общим состоянием и поведением.

Натрий бензоат (НБ) (производитель «Eastman Chemical BV», Нидерланды) является порошком и относится к группе консервантов, использовали в дозе 1000 мг/кг/сутки. Тартразин (производитель Roha Dyechem Pvt ltd (A/44 & A45, Road № 2, MIDC Andheri (East), Mumbai - 400093, India) представляет собой порошок и относится к группе искусственных красителей. В наших опытах тартразин применяли в дозе 1500 мг/кг/сутки.

Перед введением определенных доз каждому животному, порошок натрия бензоат или тартразин растворяли в 1 мл 0,9 % изоосмолярного раствора натрия хлорида. Полученный раствор вводили крысам с помощью желудочного зонда 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 пищевых добавок.

Для обоснования возможностей фармакологической коррекции выявленных изменений использовали препараты с антиоксидантным действием мексидол (производитель ООО Медицинский центр «Эллара», Российская Федерация,

регистрационное свидетельство № UA/1348/02/01) и тиотриазолин (производитель ООО «Озон», Российская Федерация, № ЛП-006907-070421). В конце каждой недели 60-суточного введения осуществлялась коррекция дозы в связи с изменением массы тела крыс.

Расчёт дозы всех вводимых препаратов производили с учётом рекомендаций Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевых (1979) [140], которые при использовании лекарственных веществ в эксперименте на животных, рекомендуют учитывать константу биологической активности при дозировании веществ в работе с млекопитающими. Использование данной рекомендации основано на особенностях видовых различий, зависящих от основного обмена, массы тела, площади поверхности тела, интенсивности сердечной деятельности и температуры животных. Формула расчёта дозировки лекарственных препаратов для крысы имеет следующий вид:

$$\text{Доза для крысы} = r * \text{Доза человека} / R,$$

где  $r$  – коэффициент видовой выносливости для крысы = 3,62,  $R$  – коэффициент видовой выносливости для человека = 0,57.

Для изучения морфофункциональных особенностей формирования и перестройки зубо-челюстной системы после 60-суточного введения натрия бензоата или тартразина, подопытным животным под эфирным масочным наркозом стоматологическим бором диаметром 2,2 мм наносили сквозной дырчатый дефект в проксимальном отделе диафиза обеих большеберцовых костей. Поскольку передне-задний размер указанных костей в этой зоне составляет не менее 3,5 мм, после манипуляции создавались условия для функциональной нагрузки на нижнюю конечность и исключения ее иммобилизации [95]. По истечении установленных сроков животных декапитировали под эфирным масочным наркозом.

Эксперимент проводился в осенне-зимний период. Животные каждой серии распределялись на группы в зависимости от продолжительности эксперимента (Таблица А.1, Приложение А). Сроки эксперимента составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток, что соответствует выделенным стадиям процесса репаративной

регенерации кости [73]. В ходе эксперимента проводился мониторинг за динамикой массы тела крыс (Таблица А.2, Приложение А), их общим состоянием и поведением. Отклонений в общем состоянии и поведении животных не было выявлено.

В конце каждого срока по 7 животных из группы выводили из эксперимента под эфирным наркозом, сепарировали нижние челюсти и нижние резцы. Постановку эксперимента, забор материала, исследование и обработку цифровых значений осуществляли на базе многопрофильных научных лабораторий кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Свт. Луки Минздрава России.

## **2.2 Методы исследования**

Методы исследования включали в себя остеометрический, гистоморфометрический, биохимический и биомеханический методы, а также методы рентгеноструктурного и статистического анализа.

Органометрический, гистоморфометрический, биохимический, рентгеноструктурный и биомеханический методы использовали для изучения морфогенеза нижней челюсти и нижнего резца у белых крыс на различных уровнях структурной организации (органном, тканевом, клеточном и кристаллическом). Статистические методы (описательная статистика и двухфакторный дисперсионный анализ) использовались для обработки цифровых результатов исследования.

### **2.2.1 Органометрический метод**

По истечении сроков эксперимента животных декапитировали под эфирным масочным наркозом 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 органомерию штангенциркулем ШЦ-1-0,05 с точностью до 0,05 мм по общепринятой методике [84]. Программа остеометрии включала следующие показатели: наибольшая длина нижней челюсти, высота ветви, толщина альвеолярного и восходящего контрфорсов, высота тела и альвеолярного отростка на уровне первого моляра, длина, толщина и высота нижнего резца при выходе из зубной альвеолы, а также длина и толщина зубного молярного ряда.

Помимо этого, рассчитывали индекс Симона (как соотношение максимальной длины и кубического корня массы нижней челюсти, индекс робустности) и высотно-продольный коэффициент (отношение высоты ветви к максимальной длине нижней челюсти) [322].

### 2.2.2 Гистоморфометрический метод

Для гистологического исследования выделяли нижнюю челюсть и отделяли мышечковый отросток ветви а также участки, соответствующие зубоальвеолярному сегменту 3-го большого коренного зуба для исследования структуры нижнего резца. Выделенные фрагменты фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5 % раствором муравьиной кислоты, обезвоживали в спиртах возрастающей крепости, а затем заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 4-6 мкм, изготовленные на микротоме МС-2, которые окрашивали гематоксилин-эозином [142].

Программа морфометрии включала в себя измерение общей ширины мышечковых хрящей и ширины его отдельных зон: покоя, пролиферации, гипертрофического хряща, эрозивной зоны и зоны субхондрального остеогенеза [69]. В зоне субхондрального остеогенеза определяли содержание первичной спонгиозы и количество остеобластов [2; 3].

На поперечных срезах нижнего резца на уровне третьего моляра измеряли в лингвальных отделах толщину слоя одонтобластов, предентина и минерализованного дентина, а также мезиодистальную толщину резца (между двумя

контрлатеральными цемента-эмалевыми соединениями) [262].

Готовые гистологические препараты исследовали и фотографировали на цифровом морфометрическом комплексе на базе микроскопа Olympus BX41. С помощью морфометрического комплекса получали высококачественные цифровые фотографии при объективе 40<sup>x</sup>. Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для морфометрических исследований «Morpholog» («Свидетельство о регистрации авторского права № 9604», авторы В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004), модифицированной для изучения реактивных отделов нижних челюстей [124].

### **2.2.3 Биохимические методы**

Для химического исследования отделяли фрагменты костной ткани ветви нижней челюсти и отдельно выделяли нижний резец, при помощи бормашины удаляли с него цемент и эмаль.

Изолированное костное вещество и дентин высушивали в сухожаровом шкафу при 102°C в течение суток, и озоляли в муфельной печи при температуре 450-500°C в течение 12 часов [121]. Полученную золу растирали в фарфоровой ступке и хранили в герметичных микропробирках. Для дальнейшего исследования 10 мг золы растворяли в 2 мл 0,1 Н химически чистой соляной кислоты и доводили до 25 мл бидистиллированной водой [133]. В полученном растворе определяли содержание: натрия, калия, магния, фтора, кальция, марганца, меди, цинка и железа на атомно-абсорбционном фотометре типа «Сатурн-2» в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени [44], а также содержание фосфора колориметрически по Бригсу на электрофотокolorиметре КФК-3 [71].

### **2.2.4 Метод рентгеноструктурного анализа**

Для исследования ультраструктуры кристаллической решетки биоминералов костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца

был использован метод рентгеноструктурного анализа [131]. Рентгеноструктурный анализ был проведен на базе НИИ Углеобогащения (Луганск) (зав. лаб. – мл. науч. сотр. О.В. Моисеенко).

Порошок костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца исследовали на установке ДРОН-2,0 с гониометрической приставкой ГУР-5 [4]. Применяли рентгеновскую трубку с  $K\alpha$  излучением меди с длиной волны 0,1542 Нм, а также напряжением и силой анодного тока 30 кВ и 20 А. В угловом промежутке с  $2^\circ$  до  $37^\circ$  при скорости записи  $1^\circ$  в 1 минуту записывали дифрагированные рентгеновские лучи [134]. Измеряли наиболее выраженные пики дифракции и по их характеристикам вычисляли размеры блоков когерентного рассеивания, размеры элементарных ячеек биоминералов кости и дентина и коэффициента микротекстурирования с использованием метода соотношения рефлексов [98; 100].

### **2.2.5 Биомеханические методы**

Биомеханический анализ комплекса нижний резец – нижняя челюсть выполняли с использованием техники трехточечного изгиба при скорости нагружения 10 мкм/мин, по кривым смещения нагрузки рассчитывали прочностные характеристики (минимальную работу разрушения, разрушающий момент, удельную стрелу прогиба, модуль упругости и предел прочности) [68; 130].

В дальнейшем учитывали, что значения удельной стрелы прогиба и модуля упругости дают возможность судить о качественном состоянии органического компонента нижней челюсти и нижнего резца соответственно как конструкции и как материала. Аналогично, показатели минимальной работы разрушения кости и предела прочности определяют состояние минерального компонента нижней челюсти и нижнего резца соответственно как конструкции и как материала [206].

## 2.2.6 Статистические методы

Полученные в ходе эксперимента количественные измерения и параметры были приведены в соответствие с Международной системой единиц [150]. В дальнейшем полученные цифровые данные обрабатывались методами вариационной статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel и Statistica 5.11 [77; 137]. На первом этапе производилось построение вариационных рядов из цифровых данных, вычисление средних арифметических отклонений, ошибок средних, коэффициентов вариации и величин отклонения показателей от контроля в процентах. Перед этим полученный массив цифровых данных подвергался анализу на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова [253]. В случае нормального распределения статистическую значимость отклонений полученных результатов от соответствующего значения сравнения оценивали с применением параметрического метода сравнения двух независимых выборок – критерия Стьюдента-Фишера. При ненормальном распределении пользовались непараметрическим методом сравнения двух независимых выборок – критерием Манна-Уитни. Различие считали достоверным при вероятности ошибки 5 % ( $p < 0,05$ ) [137].

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 подвижного компонента зубо-челюстной системы, был проведен двухфакторный дисперсионный анализ [91].

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 [162].

## ГЛАВА 3

**МОРФОГЕНЕЗ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА****3.1 Морфогенез нижней челюсти половозрелых белых крыс контрольной группы**

Для того, чтобы определить возрастную динамику морфогенеза подвижного комплекса зубо-челюстной системы в условиях физиологической нормы, а также сформировать массив показателей для последующего сравнения, было проведено исследование роста, строения и формообразования нижней челюсти у группы контрольных животных (КПК), которым ежедневно в течение 60-ти суток при помощи желудочного зонда вводился 1 мл 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида.

Все морфометрические показатели нижней группы КПК и всех последующих оценивали на 3, 10, 15, 24 и 45-е сутки от временной отсечки, соответствующей окончанию затравки, что соответствует срокам формирования костного регенерата у животных остальных подопытных групп [73].

У животных группы КПК наблюдался достаточно интенсивный продольный и аппозиционный рост нижней челюсти.

Прежде всего, обращает на себя внимание уверенный рост как показателей длины нижней челюсти животных с 3 по 45-е сутки на 4,12 % (с  $28,60 \pm 0,40$  мм до  $29,83 \pm 0,40$  мм), так и показатели высоты ветви нижней челюсти на 3,67 % (с  $12,08 \pm 0,19$  мм до  $12,54 \pm 0,20$  мм) соответственно (Таблица Б.1, Приложение Б). Притом, высотно-продольный коэффициент также имел тенденцию к незначительному увеличению на 0,98 % (с  $42,25 \pm 0,26$  мм до  $42,67 \pm 0,29$  мм), в отличии от индекса Симона, который незначительно снизился к 45 суткам на 0,99 % (с  $4,04 \pm 0,03$  мм до  $4,00 \pm 0,03$  мм).

Анализируя показатели альвеолярного и восходящего контрфорсов, следует отметить прежнюю тенденцию к их росту. Так, альвеолярный контрфорс с

2,98±0,04 мм на 3 сутки вырос до 3,20±0,50 мм на 45 сутки (6,86 %), и восходящий контрфорс с 3,20±0,05 мм до 3,39±0,05 мм (5,60 %) соответственно.

Кроме этого, при сравнении показателей высоты тела нижней челюсти со всей высотой, обращает внимание их разница на 3-и сутки 4,11±0,07 мм и 6,50±0,08 мм, и разница на 45-е сутки – 4,31±0,05 мм и 6,91±0,03 мм, т.е. на 4,64 % и 5,93 % соответственно. При этом, динамика роста показателей высоты альвеолярного отростка составляла от 2,39±0,03 мм до 2,60±0,03 мм с 2 по 45-е сутки, что составляет 8,07 %.

Таким образом, вышеизложенный анализ показателей динамики развития нижней челюсти в контрольной группе КПК без влияния активных веществ свидетельствовал о постепенном росте основных показателей и коэффициентов без наличия признаков отставания или резкого увеличения, что говорило о физиологическом развитии. Показатели данной группы лабораторных животных можно использовать в качестве контрольных для сравнения однотипных значений в тех же периодах морфогенеза с 3 по 45-е сутки при воздействии экзогенных факторов в виде исследуемых веществ.

Высокие темпы роста нижней челюсти обеспечивались, в первую очередь достаточно высокой морфофункциональной активностью основных ее реактивных отделов – мышечковых хрящей.

У крыс группы КПК костеобразовательная функция мышечкового хряща нижней челюсти была достаточно высока (Таблицы Б.2-Б.3, Приложение Б; Рисунки 3.1-3.2).

За период с 3 по 45-е сутки наблюдения общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти уменьшилась с 839,19±4,75 мкм до 804,53±4,56. Это происходило за счет постепенного сужения всех его зон. За период наблюдения ширина зоны покоя уменьшилась с 177,03±2,09 мкм до 171,78±2,02 мкм, ширина зоны пролиферирующего хряща – с 129,44±1,61 мкм до 122,25±1,58 мкм, ширина зоны гипертрофического хряща – с 287,81±3,57 мкм до 278,22±3,20 мкм, ширина зоны эрозии – с 140,31±1,60 мкм до 133,33±1,63 мкм, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – с 104,61±1,16 мкм до 98,94±1,21 мкм.



Рисунок 3.1 - Мышелковый хрящ НЧ крыс группы КПК (контроль к 3 суткам эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

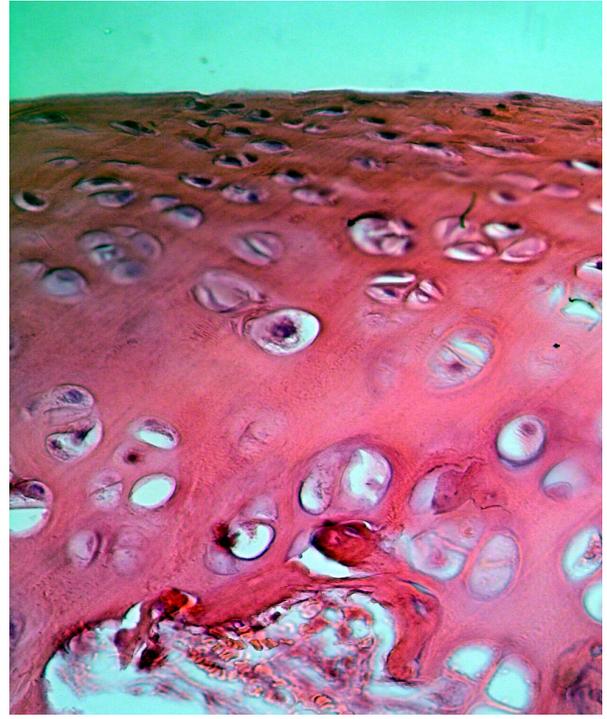


Рисунок 3.2 - Мышелковый хрящ НЧ крыс группы КПК (контроль к 45 суткам эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Вместе с этим с зоне субхондрального остеогенеза в ходе наблюдения постепенно снижалось удельное количество первичной спонгиозы – с  $64,67 \pm 0,80$  % до  $62,75 \pm 0,73$  мкм, а также удельное количество остеобластов, расположенных на поверхности костных трабекул – с  $57,92 \pm 0,78$  шт./мм<sup>2</sup> до  $55,44 \pm 0,80$  шт./мм<sup>2</sup>.

Таким образом, мышелковый хрящ нижней челюсти у контрольных крыс характеризуется высокой костеобразовательной активностью, которая обеспечивала высокие темпы роста. По мере увеличения возраста контрольных животных костеобразовательная функция мышелкового хряща нижней челюсти постепенно снижалась.

Возрастные изменения гистологического строения мышелкового хряща нижней челюсти у крыс группы КПК сопровождались и изменениями химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица Б.4, Приложение Б).

За период с 3 по 45-е сутки наблюдения содержание органических веществ в ветви нижней челюсти уменьшилось с  $31,99 \pm 0,50$  % до  $30,45 \pm 0,28$  %, а содержание минеральных веществ увеличилось с  $38,80 \pm 0,51$  % до  $40,02 \pm 0,21$  %, в результате чего содержание воды в костном веществе оставалось практически неизменным.

При этом в костной золе ветви нижней челюсти в ходе наблюдения содержание кальция увеличилось с  $21,13 \pm 0,28$  % до  $22,11 \pm 0,29$  %, содержание магния – с  $3,70 \pm 0,05$  % до  $3,98 \pm 0,06$  %, а содержание фосфора – с  $19,07 \pm 0,24$  % до  $20,20 \pm 0,22$  %. В результате этого соотношение кальций/фосфор в ходе наблюдения несколько уменьшалось – с  $1,11 \pm 0,01$  до  $1,09 \pm 0,01$ . Содержание гидрофильных элементов в костном веществе ветви нижней челюсти в ходе наблюдения уменьшалось. В итоге содержание натрия уменьшилось с  $1,62 \pm 0,02$  % до  $1,50 \pm 0,02$  %, а содержание калия –  $1,18 \pm 0,03$  % до  $1,07 \pm 0,01$  %.

Микроэлементный состав костного вещества ветви нижней челюсти животных группы КПК характеризовался постепенным истощением. За время с 3 по 45-е сутки наблюдения содержание меди в костной золе уменьшилось с  $3,53 \pm 0,05$  мг% до  $3,40 \pm 0,06$  мг%, содержание марганца – с  $0,72 \pm 0,01$  мг% до  $0,70 \pm 0,01$  мг%, содержание цинка – с  $2,71 \pm 0,05$  мг% до  $2,67 \pm 0,03$  мг%, а содержание железа – с  $1,00 \pm 0,01$  мг% до  $0,95 \pm 0,02$  мг%.

Таким образом, химический состав ветви нижней челюсти у крыс группы КПК характеризовался постепенным снижением содержания органических веществ и увеличением содержания минерального компонента с пропорциональными изменениями макро- и микроэлементного состава.

Возрастные изменения химического состава ветви нижней челюсти у крыс группы КПК сопровождались и изменениями ультраструктуры биоминерала костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица Б.5, Приложение Б).

За период наблюдения параметры элементарных ячеек костного биоминерала ветви нижней челюсти вдоль осей *a* и *c* увеличились с  $9,379 \pm 0,004$   $10^{-10}$  М до  $9,387 \pm 0,003$   $10^{-10}$  М и с  $6,842 \pm 0,003$   $10^{-10}$  М до  $6,847 \pm 0,003$   $10^{-10}$  М. Соотношение размеров элементарных ячеек *c/a* при этом в

ходе мониторинга практически не изменялось и колебалось в пределах 72,93-72,95 у.е., что свидетельствует о динамическом равновесии процессов нуклеации и резорбции в данный возрастной период. Также, за период исследования увеличились размеры кристаллитов и коэффициент микротекстурирования – с  $37,37 \pm 0,45$  нМ до  $38,92 \pm 0,45$  нМ и с  $0,3784 \pm 0,0040$  у.е. до  $0,3838 \pm 0,0041$  у.е.

Это свидетельствовало о продолжающихся у животных группы КПК в репродуктивный возрастной период процессах роста кристаллов и упорядочивания кристаллической решетки костного биоминерала ветви нижней челюсти.

Таким образом, в нижней челюсти у крыс группы КПК темпы продольного и аппозиционного роста были все еще достаточно высокие так же, как и морфофункциональная активность мышечковых хрящей. Химический состав характеризовался снижением содержания воды и органических веществ и увеличением содержания минерального компонента с пропорциональными изменениями макро- и микроэлементного состава костного вещества ветви нижней челюсти. Ультраструктура костного вещества ветви нижней челюсти характеризовались постепенным увеличением размеров элементарных ячеек, кристаллитов и коэффициента микротекстурирования (то есть увеличением степени упорядоченности кристаллической решетки).

### **3.2 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата и возможности его коррекции**

Во второй серии нашего исследования было проведено исследование морфогенеза нижней челюсти у половозрелых белых крыс после внутрижелудочного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки массы тела, а также обоснованы возможности коррекции выявленных изменений препаратами мексидол и тиотриазолин.

### **3.2.1 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки**

Внутрижелудочное введение группе НБ1000 подопытных лабораторных животных натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось угнетением темпов роста нижней челюсти.

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 максимальная длина нижней челюсти к 3 и 10 суткам – на 6,34% и 7,36% (Таблица Б.1, Приложение Б). В результате высотно-продольное соотношение нижней челюсти крыс группы НБ1000 к 3, 15 и 24-м суткам по окончании затравки было меньше значений группы КПК на 3,91 %, 3,71 % и 3,83 %. Поскольку замедление прироста продольных размеров нижней челюсти у крыс группы НБ1000 сопровождалось и значительным замедлением набора ее массы, индекс Симона с 3 по 15-е сутки по окончании затравки был больше значений группы КПК на 2,76 %, 3,09 % и 2,82 %.

Вместе с этим толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса отставала от показателей группы КПК с 3 по 45-е сутки по окончанию затравки на 9,37 %, 12,28 %, 6,52 %, 6,41 % и 5,49 %, а толщина в области альвеолярного контрфорса с 3 по 24-е сутки – на 8,48 %, 6,37 %, 7,48 % и 5,02 %. Наконец, при отсутствии статистически значимых изменений высоты тела нижней челюсти, высота альвеолярного отростка уменьшалась и с 3 по 45-е сутки по окончании затравки была меньше значений группы КПК на 8,98 %, 7,65 %, 6,86 %, 5,65 % и 5,49 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось угнетением темпов роста нижней челюсти, которое было максимально выражено на 3-и сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливалось. К 45-м суткам эксперимента сохранялись единичные статистически значимые отличия от группы КПК.

Угнетение темпов роста нижней челюсти, после введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60 суток, было обусловлено снижением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышцелковых хрящей (Таблица Б.2-Б.3, Приложение Б; Рисунки 3.3-3.4).

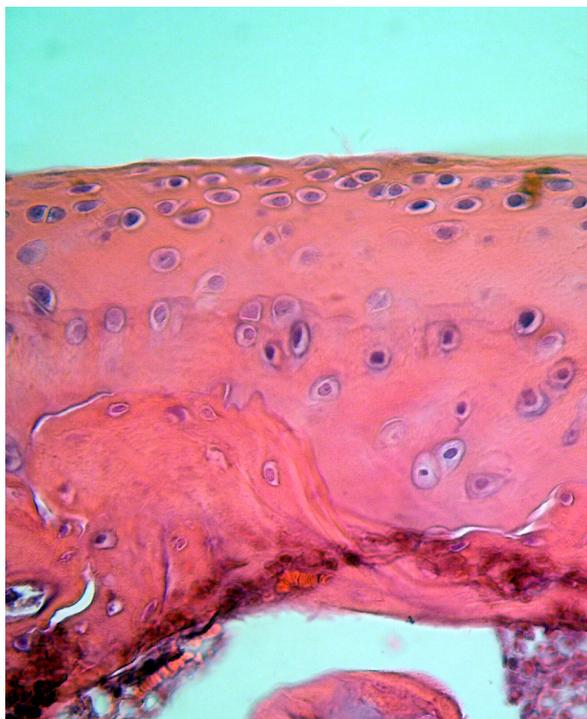


Рисунок 3.3 – Мыщелковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000 (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.



Рисунок 3.4 – Мыщелковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000 (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Общая ширина мышцелкового хряща нижней челюсти подопытных животных группы НБ1000 с 3 по 24-е сутки после окончания затравки была меньше значений КПК группы на 6,33%, 5,68%, 4,73% и 3,49% за счет сужения отдельных зон мышцелковых хрящей в группе НБ1000. С 3 по 24-е сутки после окончания затравки натрия бензоатом ширина зоны покоя отставала от значений группы КПК на 5,38 %, 5,79 %, 4,77 % и 3,50 %, ширина зоны эрозии – на 5,54 %, 4,45 %, 3,76 % и 3,55 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 8,36 %, 7,25 %, 6,65 % и 5,76 %. Ширина зон пролиферации и гипертрофического хряща отставала от значений группы КПК с 3 по 15-е сутки периода реадaptации – на 8,00 %, 7,13 % и 6,00 %, и на 5,80 %, 4,99 % и 3,91 % соответственно.

При этом в зоне субхондрального остеогенеза удельное количество первичной спонгиозы и количество остеобластов отставали от значений группы КПК с 3 по 24-е сутки периода реадaptации на 6,74 %, 6,51 %, 5,61 % и 4,81 %, и на 7,10 %, 6,77 %, 5,41 % и 4,47 % соответственно.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось угнетением морфо-функциональной активности мышечковых хрящей нижней челюсти, которое было максимально выражено на 3-и сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливалось. После 24-х суток эксперимента статистически значимые отличия от группы КПК не регистрировались.

Изменения гистологического строения мышечкового хряща нижней челюсти у крыс группы НБ1000 сопровождались и дестабилизацией химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица Б.4, Приложение Б).

В костном веществе ветви нижней челюсти содержание воды превышало значения группы КПК с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 15,92 %, 12,70 %, 12,63 %, 7,78 % и 12,05 %. При этом, доля минеральных веществ в костном веществе ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки периода реадaptации оставалась меньше значений группы КПК на 7,23 %, 7,40 %, 6,70 %, 5,15 % и 5,27 %, а доля органических веществ к 3 и 45-м суткам – на 5,77 % и 4,75 %.

В этих условиях содержание кальция в костной золе с 3 по 45 сутки периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 5,73 %, 9,03 %, 9,16 %, 11,24 % и 8,30 %, а содержание фосфора превышало их к 3 и 10-м суткам периода реадaptации на 4,64 % и 4,91 %. В результате соотношение кальций/фосфор в костном веществе ветви нижней челюсти отставало от значений группы КПК на 9,88 %, 13,25 %, 9,58 %, 11,71 % и 7,27 %.

При этом, содержание калия в костной золе превышало значения группы КПК к 7, 15, 24 и 45-м суткам периода реадaptации на 8,14 %, 7,02 %, 5,10 % и 5,21 %, содержание натрия к 7 и 10 суткам – на 8,47 % и 8,69 %, а содержание магния к 3-м суткам – на 7,72 %.

В этих условиях микроэлементный состав костного вещества ветви нижней челюсти животных группы НБ1000 характеризовался истощением. 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 сутки – на 6,30 %, 7,13 %, 12,72 % и 7,35 % соответственно.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось дисбалансом макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава костного вещества ветви нижней челюсти, которые, как правило, было максимально выражены на 3-и сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливались. К 45-м суткам эксперимента сохранялись статистически значимые отличия большинства исследуемых показателей от значений группы КПК.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы НБ1000 сопровождалось и дестабилизацией ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица Б.5, Приложение Б).

Размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль осей *a* и *c* с 3 по 24-е сутки периода реадaptации превышали значения группы КПК на 0,19 %, 0,18 %, 0,15 % и 0,11 % и на 0,23 %, 0,23 %, 0,17 % и 0,15 % соответственно. Превышали значения группы КПК и размеры блоков когерентного рассеивания – с 3 по 15-е сутки на 5,83 %, 6,55 % и 5,13 %.

Наконец, коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти у животных группы НБ1000 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 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось: (1) дестабилизацией ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти, которая, как правило, была максимально выражена на 3 сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливалась. К 45-е

суткам эксперимента сохранялись статистически значимые отличия некоторых исследуемых показателей от значений группы КПК; (2) угнетением темпов роста нижних челюстей, которое было обусловлено изменениями гистологического строения мышечковых хрящей. Все это сопровождалось дисбалансом макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава костного вещества ветви нижней челюсти и дестабилизацией кристаллической решетки его биоминерала.

После прекращения воздействия условий группы НБ1000 на подопытных животных выявленные изменения постепенно восстанавливались, и после 24-го дня наблюдения достоверные отличия исследуемых показателей от контрольной группы животных регистрировались в единичных случаях.

### **3.2.2 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора мексидола**

При одновременном внутрижелудочном введении натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутримышечном введении 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки (группа НБ1000М) негативное влияние условий эксперимента на темпы роста нижней челюсти в значительной степени сглаживалось (Таблица Б.1, Приложение Б).

В сравнении с группой КПК максимальная длина и высота ветви нижней челюсти оставались меньше к 3 и 10-м суткам периода реадaptации на 4,60 % и 4,89 %; и на 6,49 % и 5,53 %. Кроме этого, индекс к 3 суткам реадaptации был меньше значений группы КПК на 4,65 %. И, наконец, высота альвеолярного отростка нижней челюсти оставалась меньше значений КПК с 3 по 15-м сутки реадaptации на 4,79 %, 5,29 % и 4,00 %.

При сравнении с группой НБ1000 достоверные отклонения возникали с 15-х суток периода реадaptации к 45-м суткам, толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса была больше значений сравнения на 6,06 %, а высота

ветви нижней челюсти к 24 и 45-м суткам – на 5,17 % и 4,21 %. В результате, к 24-м суткам периода реадaptации и высотно-продольное соотношение превышало значения группы НБ1000 на 2,79 %.

Таким образом, воздействие условий группы НБ1000М на подопытных животных сопровождалось сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на темпы роста нижней челюсти. Это проявлялось в преобладании отдельных органометрических показателей нижней челюсти в группе НБ1000М над показателями группы НБ1000 в период с 15 по 45-е сутки наблюдения.

Восстановление темпов роста нижней челюсти, после одновременного внутрижелудочного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутримышечного введения 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки (группа НБ1000М), было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышечковых хрящей (Таблицы Б.2-Б.3, Приложение Б; Рисунки 3.5-3.6).

Общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти подопытных животных группы НБ1000М к 3 и 10-е суткам после окончания затравки была меньше значений КПК группы на 3,68 % и 3,01 %, а ширина зоны пролиферации – на 4,65 % и 3,78 %. Также, ширина зон гипертрофического хряща и эрозии к 3-м суткам после окончания затравки была меньше значений КПК группы на 4,02 % и 4,41 %, а удельное количество первичной спонгиозы в зоне остеогенеза – на 4,08 %. Наконец, ширина зоны покоя к 10-м суткам эксперимента была меньше значений группы КПК на 3,59 %.

При сравнении с группой НБ1000 достоверные отклонения возникали с 3-х суток после окончания затравки натрия бензоатом. В этом случае ширина зоны субхондрального остеогенеза превышала значения группы НБ1000 к 3 и 10-е суткам после окончания затравки на 4,32 % и 4,33 %, а ширина зоны пролиферации к 15-м суткам – на 5,82 %. Так же, удельное содержание первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза к 15 и 24-е суткам после окончания затравки превышало значения группы НБ1000 на 4,56 % и 4,04 %, а количество остеобластов к 10-м суткам – на 4,64 %.



Рисунок 3.5 – Мышелковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000М (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

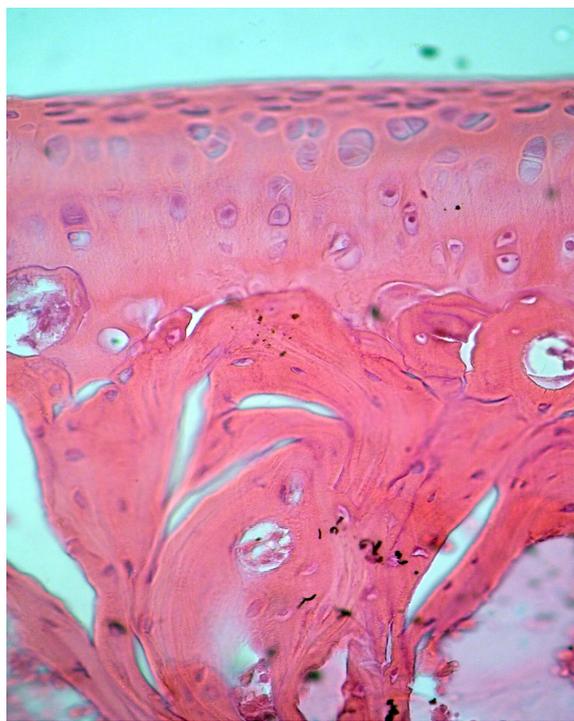


Рисунок 3.6 – Мышелковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000М (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутримышечное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток, сопровождалось признаками восстановления морфо-функциональной активности мышелковых хрящей нижней челюсти, которые были выражены с 3 по 24-е сутки периода реадaptации.

Восстановление гистологического строения мышелкового хряща нижней челюсти у крыс группы НБ1000М сопровождалось и восстановлением химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица Б.4, Приложение Б).

В сравнении с группой КПК у животных группы НБ1000М содержание воды в костном веществе ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки эксперимента было больше на 16,40 %, 9,14 %, 8,17 %, 3,57 % и 7,91 %. При этом, содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти к 3, 10 и 45-м суткам эксперимента было меньше значений группы КПК на 7,46 %, 8,46 % и 4,49 %, а содержание органических веществ к 3-м суткам – на 5,93 %.

В костной золе содержание кальция к 3 и 10-м суткам периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 5,21 % и 8,46 %, а содержание фосфора превышало их на 4,49 % и 4,95 %. В результате соотношение кальций/фосфор с 3 по 15-е сутки периода реадaptации отставало от значений группы КПК на 9,27 %, 12,73 % и 5,72 %.

В то же время содержание магния в костной золе к 3-м суткам эксперимента превышало значения группы КПК на 8,07 %, а содержание калия к 15-м суткам – на 6,12 %.

Микроэлементный состав ветви нижней челюсти от значений группы КПК отличался в единичных случаях – содержание цинка к 3-м суткам периода реадaptации было меньше значений сравнения на 7,28%, а содержание меди к 15-м суткам – на 13,06%.

При сравнении с группой НБ1000 достоверные отклонения показателей минерального и химического состава ветви нижней челюсти возникали с 10-х суток после окончания затравки натрия бензоатом. В этом случае содержание воды в ветви нижней челюсти было меньше значений группы НБ1000 к 10, 24 и 45-м суткам эксперимента на 3,16 %, 3,91 % и 3,69 %.

В костной золе содержание кальция превышало значения группы НБ1000 с 15 по 45-е 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 %. Так же содержание в костной золе натрия и магния к 10-м суткам после окончания затравки и коррекции было меньше значений группы НБ1000 на 5,00 % и 5,21 %, а содержание калия к 24 и 45-м суткам – на 3,98 % и 3,93 %.

Статистически значимые отличия микроэлементного состава ветви нижней челюсти от значений группы НБ1000 регистрировались уже с 3-х суток после окончания затравки. 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 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение натрия

бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось признаками восстановления минерального и химического состава ветви нижней челюсти, которые были выражены с 10 по 45-е сутки периода реадaptации, а также признаками восстановления микроэлементного состава, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы НБ1000М сопровождалось и признаками восстановления ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица Б.5, Приложение Б).

В сравнении с группой КПК у животных группы НБ1000М размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *a* с 3 по 15-е сутки периода реадaptации были больше на 0,13 %, 0,11 % и 0,09 %, а размеры вдоль оси *c* к 10-м суткам – на 0,13 %. Коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти с 3 по 24-е сутки периода реадaptации был меньше значений группы КПК на 5,10 %, 4,60 %, 4,53 % и 3,41 %.

При сравнении с группой НБ1000 к 15 и 24-м суткам после окончания затравки натрия бензоатом коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти превышал значения сравнения на 4,26 % и 3,65 %.

Таким образом, одновременное внутривентриальное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось (1) признаками восстановления ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти, которые были выражены к 15 и 24-м суткам периода реадaptации; (2) в сравнении с группой без коррекции восстановлением гистологического строения мышечных хрящей, химического состава ветви нижней челюсти и увеличением степени упорядоченности кристаллической решетки костного биоминерала с 3-х суток периода реадaptации, а также признаками восстановления темпов роста нижней челюсти с 15-ти суток периода реадaptации.

### **3.2.3 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора тиотриазолина**

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось тенденцией к восстановлению темпов роста нижней челюсти в период реадaptации. При этом статистически значимые отличия от значений группы КПК регистрировались лишь к 3 и 10-м суткам эксперимента, когда высота ветви нижней челюсти и ее толщина в области восходящего контрфорса были меньше их на 5,44 % и 4,24 %, и на 4,91 % и 4,82 % (Таблица Б.1, Приложение Б). Также, к 3 суткам эксперимента высотно-продольное соотношение и высота альвеолярного отростка отставали от значений группы КПК на 2,05 % и 5,99 %, а максимальная длина нижней челюсти к 10-м суткам – на 4,15 %.

Сравнение со значениями группы НБ1000 показало, что в группе НБ1000Т статистически значимые отличия показателей органометрии нижней челюсти регистрировались с 3-х суток периода реадaptации. При этом, высота ветви нижней челюсти превышала значения сравнения с 3 по 45-е сутки эксперимента на 4,99 %, 5,30 %, 4,53 %, 6,03 % и 4,81 %, а высотно-продольное соотношение к 24-м суткам – на 3,87 %. Также, толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса превышала значения группы НБ1000 к 15 и 24-м суткам эксперимента на 7,07 % и 6,73 %, а толщина в области восходящего контрфорса к 45-м суткам – на 4,91 %. Наконец, высота альвеолярного отростка у животных группы НБ1000Т к 45-м суткам превышала значения групп НБ1000 на 4,65 %.

Таким образом, воздействие условий группы НБ1000Т на подопытных животных сопровождалось сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на темпы роста нижней челюсти. Это проявлялось в преобладании органометрических показателей нижней челюсти в группе НБ1000Т над

показателями группы НБ1000 в период с 3 по 45-е сутки наблюдения.

Восстановление темпов роста нижней челюсти после одновременного внутрижелудочного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутривнутрибрюшинного введения тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки (группа НБ1000Т) было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышечелковых хрящей (Таблицы Б.2-Б.3, Приложение Б; Рисунки 3.7-3.8).

В сравнении с группой КПК лишь к 3-м суткам после окончания затравки ширина зон пролиферации, субхондрального остеогенеза и количества первичной спонгиозы, в ней были меньше на 4,14 %, 4,43 % и 4,30 %.

Сравнение со значениями группы НБ1000 показало, что в группе НБ1000Т статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии мышечелкового хряща нижней челюсти регистрировались в ходе всего периода реадaptации. При этом, общая ширина мышечелкового хряща нижней челюсти во все сроки периода реадaptации превышала значения группы НБ1000 на 3,57 %, 3,66 %, 3,74 %, 2,99 % и 2,91 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза к 3, 10, 15 и 45-м суткам – на 4,29 %, 4,96 %, 4,41 % и 3,79 %. Также, ширина зоны пролиферации превышала значения группы НБ1000 к 3, 15 и 45-м суткам периода реадaptации на 4,20 %, 6,71 % и 4,73 %, ширина зоны эрозии к 3-м суткам – на 4,15 %, а удельное количество первичной спонгиозы к 15 и 24-м суткам – на 4,66 % и 4,13 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутримышечное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось восстановлением морфофункциональной активности мышечелковых хрящей нижней челюсти, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление гистологического строения мышечелкового хряща нижней челюсти у крыс группы НБ1000Т сопровождалось и восстановлением химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица Б.4, Приложение Б).

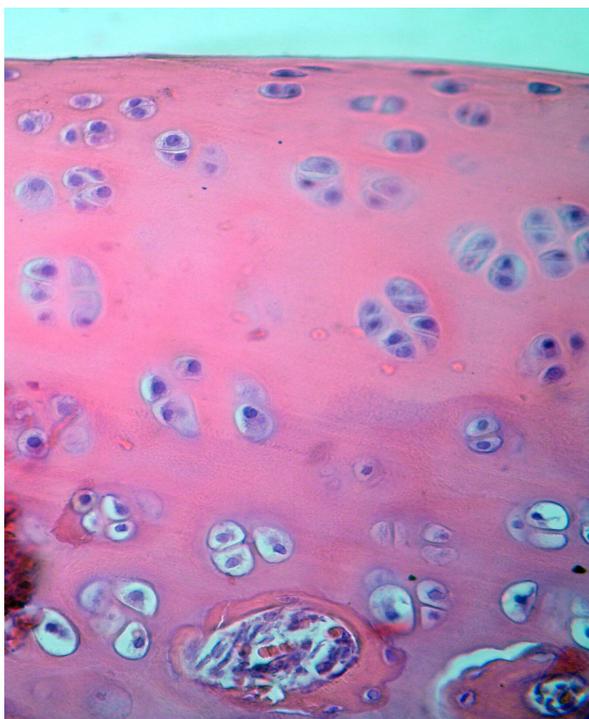


Рисунок 3.7 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000Т (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

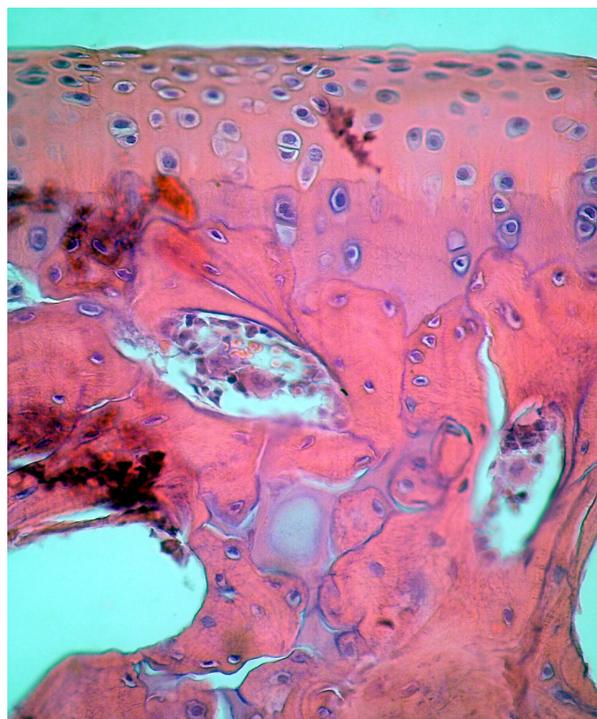


Рисунок 3.8 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000Т (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

В сравнении с группой КПК у животных группы НБ1000Т содержание воды в костном веществе ветви нижней челюсти с 3 по 15-е сутки эксперимента было больше на 12,25 %, 8,64 % и 9,05 %. При этом, содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти к 3, 10 и 45-м суткам эксперимента было меньше значений группы КПК с 3 по 15-е сутки на 4,43 %, 4,71 % и 4,38 %, а содержание органических веществ к 3-м суткам – на 5,81 %.

В костной золе содержание кальция с 3 по 15-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 5,17 %, 8,29 % и 8,24 %, а содержание фосфора превышало их к 10-м суткам на 4,78 %. В результате соотношение кальций/фосфор с 3 по 15-е сутки периода реадaptации отставало от значений группы КПК на 6,67 %, 12,47 % и 10,56 %. В то же время содержание магния в костной золе к 10-м суткам эксперимента было меньше значений группы КПК на 5,70 %.

Микроэлементный состав ветви нижней челюсти от значений группы КПК отличался в единичных случаях: содержание цинка к 3 и 15-м суткам периода

реадаптации было меньше значений сравнения на 7,27 % и 5,25 %, а содержание меди к 15-м суткам – на 11,83 %.

При сравнении с группой НБ1000 достоверные отклонения показателей минерального и химического состава ветви нижней челюсти возникали с 3-х суток после окончания затравки натрия бензоатом. В этом случае содержание воды в ветви нижней челюсти было меньше значений группы НБ1000 к 3, 10, 24 и 45-м суткам эксперимента на 3,17 %, 3,60 %, 5,88 % и 9,45 %. Содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти к 24 и 45-м суткам периода реадаптации было больше значений группы НБ1000 на 5,11 % и 5,38 %.

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 эксперимента – на 3,56 %, 8,58 % и 9,04 %. Также содержание в костной золе натрия к 3, 10 и 24-е суткам после окончания затравки и коррекции было меньше значений группы НБ1000 на 6,27 %, 6,49 % и 6,02 %, содержание магния к 3 и 10-м суткам – на 5,59 % и 6,67 %, а содержание калия к 24 и 45-м суткам – на 4,85 % и 5,96 %.

Статистически значимые отличия микроэлементного состава ветви нижней челюсти от значений группы НБ1000 также регистрировались уже с 3 суток после окончания затравки. При этом содержание марганца с 3 по 45-е сутки эксперимента 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-м суткам – на 7,69 %, 5,87 % и 4,83 %.

Так, одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось признаками восстановления минерального, макро- и микроэлементного состава ветви нижней челюсти, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадаптации.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы НБ1000Т сопровождалось и признаками восстановления ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица Б.5,

Приложение Б).

В сравнении с группой КПК у животных группы НБ1000Т размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *a* к 3-м суткам периода реадaptации были больше на 0,12 %, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 24-е сутки – меньше на 4,86 %, 4,30 %, 4,51 % и 3,09 %.

При сравнении с группой НБ1000 достоверные отклонения показателей минерального и химического состава ветви нижней челюсти возникали с 3-х суток после окончания затравки натрия бензоатом. В этом случае статистически значимые отличия регистрировались в ходе всего периода реадaptации.

У животных НБ1000Т группы размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *a* с 3 по 45-е сутки были меньше значений группы НБ1000 на 0,10 %, 0,15 %, 0,13 %, 0,13 % и 0,12 %, а размеры вдоль оси *c* – с 10 по 24-е сутки на 0,16 %, 0,19 % и 0,17 %. Меньше значений группы НБ1000 с 10 по 45-е сутки периода реадaptации были и размеры кристаллитов – на 4,80 %, 5,38 %, 9,15 % и 5,25 %. Коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти возрастал и превышал значения группы НБ1000 с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 5,97 %, 6,25 %, 5,74 %, 5,97 % и 5,87 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось: (1) признаками восстановления ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации; (2) восстановлением темпов роста нижней челюсти, которое было обусловлено восстановлением гистологического строения мышечковых хрящей. Это сопровождалось в сравнении с группой без коррекции восстановлением минерального, макро- и микроэлементного состава ветви нижней челюсти и увеличением степени упорядоченности кристаллической решетки костного биоминерала. Данные явления выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

### **3.3 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина**

#### **3.3.1 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки**

Внутрижелудочное введение группе ТТ31500 подопытных лабораторных животных тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток также сопровождалось угнетением темпов роста нижней челюсти.

С 3 по 45-е сутки по окончании затравки у животных группы ТТ31500 максимальная длина нижней челюсти и высота ее ветви отставали от значений группы КПК на 6,94 %, 7,41 %, 6,04 %, 4,53 % и 4,36 %, а также – на 12,40 %, 12,94 %, 10,69 %, 9,25 % и 8,29 % соответственно (Таблица Б.1 Приложение Б). Поскольку темпы роста ветви нижней челюсти у подопытных животных группы ТТ31500 угнетались сильнее, высотно-продольное соотношение с 3 по 24-е сутки по окончании затравки было меньше значений группы КПК на 5,84 %, 5,99 %, 5,93 % и 5,02 %. Поскольку прирост массы нижней челюсти угнетался сильнее, чем прирост продольных размеров, индекс Симона с 3 по 24-е сутки по окончании затравки превышал значения группы КПК на 3,18 %, 4,06 %, 3,60 % и 2,52 %.

Толщина нижней челюсти в области альвеолярного и восходящего контрфорсов во все сроки нашего эксперимента также отставала от значений группы КПК на 10,88 %, 10,95 %, 10,75 %, 7,76 % и 8,04 %, а также – на 10,27 %, 10,53 %, 8,26 %, 6,84 % и 5,06 % соответственно. При этом высота альвеолярного отростка также была меньше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки по окончании затравки на 11,38 %, 11,76 %, 10,29 %, 7,91 % и 7,69 %, а высота тела нижней челюсти к 3 и 10-м суткам – на 5,21 % и 4,45 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось угнетением темпов роста нижней челюсти, которое сохранялось

до 15-ти суток после окончания затравки, а затем постепенно восстанавливалось. К 45-м суткам эксперимента сохранялись статистически значимые отличия большинства показателей остеометрии нижней челюсти от значений группы КПК.

Угнетение темпов роста нижней челюсти после введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток было обусловлено снижением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышцелковых хрящей (Таблицы Б.2-Б.3, Приложение Б; Рисунки 3.9-3.10).

У подопытных животных группы ТТ31500 с 3 по 45-е сутки периода реадaptации общая ширина мышцелкового хряща нижней челюсти была меньше значений группы КПК на 9,11 %, 8,86 %, 7,37 %, 5,79 % и 3,75 %, ширина зоны пролиферации – на 10,82 %, 10,41 %, 7,67 %, 4,80 % и 4,04 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 11,26 %, 11,05 %, 10,42 %, 8,42 % и 5,78 %. С 3 по 24-е сутки периода реадaptации от значений группы КПК отставали также ширина зоны покоя – на 8,98 %, 8,79 %, 7,98 % и 5,93 %, ширина зоны гипертрофического хряща – на 8,28 %, 8,43 %, 6,71 % и 5,59 %, а также ширина зоны эрозии – на 7,80 %, 7,74 %, 5,45 % и 4,99 % соответственно.

Также во все установленные сроки периода реадaptации удельное количество первичной спонгиозы и количество остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза оставались меньше значений группы КПК на 8,63 %, 8,46 %, 7,70 %, 6,56 % и 4,65 %, а также на 10,46 %, 10,47 %, 9,01 %, 7,17 % и 4,96 % соответственно.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось угнетением морфо-функциональной активности мышцелковых хрящей нижней челюсти, которое было максимально выражено на 3 сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливалось. К 45-м суткам эксперимента сохранялись статистически значимые отличия большинства показателей гистологического строения мышцелкового хряща нижней челюсти от значений группы КПК.

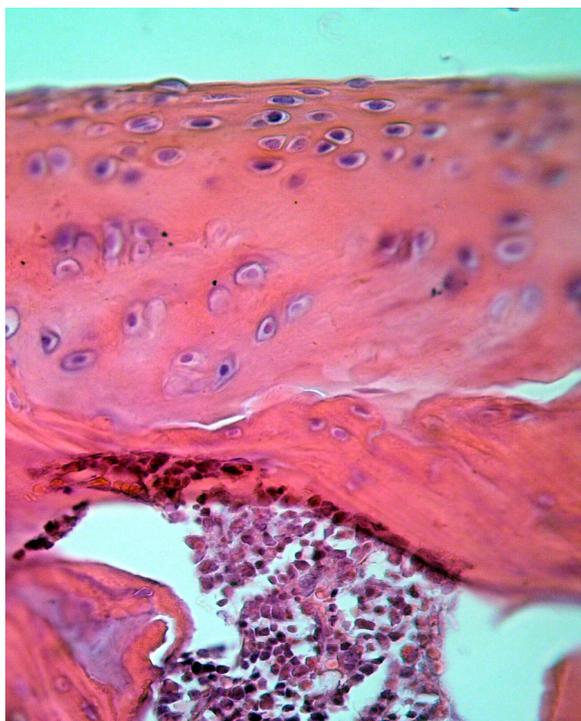


Рисунок 3.9 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500 (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

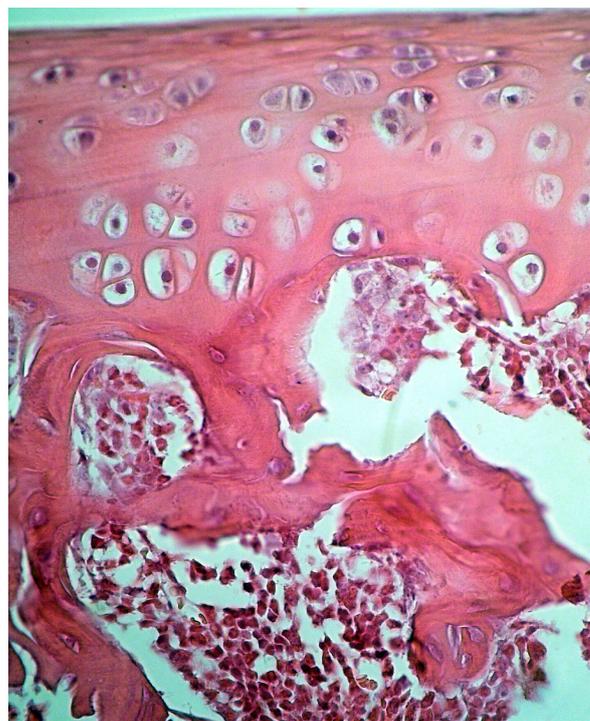


Рисунок 3.10 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500 (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Изменения гистологического строения мышечкового хряща нижней челюсти у крыс группы ТТ31500 сопровождалось и дестабилизацией химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица Б.4, Приложение Б).

В ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки периода реадaptации содержание воды превышало значения группы КПК на 23,53 %, 20,27 %, 17,40 %, 13,99 % и 11,91 %, а содержание минеральных веществ было меньше их на 10,09 %, 10,22 %, 10,02 %, 5,14 % и 4,05 % соответственно. Доля органических веществ к 3, 10, 24 и 45-м суткам была меньше значений группы КПК на 9,24 %, 6,79 %, 7,05 % и 4,91 %.

При этом, в костной золе 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 содержание фосфора к 3 и 10-м суткам – больше на 4,91 % и 5,12 %. В результате соотношение кальций/фосфор в ветви нижней челюсти было меньше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 9,70 %, 13,56 %, 11,59 %, 12,51 % и 3,43 %.

Содержание гидрофильных элементов, наоборот, увеличивалось с 3 по 45-е сутки периода реадaptации, содержание калия в костной золе превышало значения группы КПК на 11,91 %, 5,08 %, 8,16 %, 7,19 % и 6,54 %, с 3 по 15-е сутки содержание натрия – на 9,62 %, 10,05 % и 9,99 %, к 3 суткам содержание магния – на 7,91 %.

В этих условиях микроэлементный состав костного вещества ветви нижней челюсти животных группы ТТ31500 характеризовался истощением.

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.

При этом, содержание железа компенсаторно возрастало и превышало значения группы КПК к 3 и 10-м суткам периода реадaptации на 6,01 % и 6,41 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось дисбалансом макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава костного вещества ветви нижней челюсти, которые, как правило, были максимально выражены на 3-10-е сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливались. К 45-м суткам эксперимента сохранялись статистически значимые отличия большинства исследуемых показателей от значений группы КПК.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы НБ1000 сопровождалась и дестабилизацией ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица Б.5, Приложение Б).

Размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль осей *a* и *c* с 3 по 45-е сутки периода реадaptации превышали значения группы КПК на 0,22 %, 0,24 %, 0,19 %, 0,16 % и 0,12 % и на 0,25 %, 0,28 %, 0,25 %, 0,24 % и 0,14 % соответственно. Превышали значения группы КПК и размеры блоков когерентного рассеивания с 3 по 45-е сутки на 7,72 %, 8,37 %, 7,79 %, 7,17 % и 5,86 %. Наконец, коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней

челюсти у животных группы ТТ31500 был меньше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 10,65 %, 10,66 %, 10,15 %, 9,73 % и 7,86 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось: (1) дестабилизацией ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти, которая, как правило, была максимально выражена с 3 по 15-е сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливалась. Но и к 45-м суткам эксперимента сохранялись статистически значимые отличия исследуемых показателей от значений группы КПК; (2) угнетением темпов роста нижней челюсти, которое было обусловлено изменениями гистологического строения мышечковых хрящей. Всё это сопровождалось дисбалансом макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава костного вещества ветви нижней челюсти и дестабилизацией кристаллической решетки его биоминерала.

После прекращения воздействия условий группы ТТ31500 на подопытных животных выявленные изменения были выражены на одном уровне с 3 по 15-е сутки периода реадaptации, а затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам эксперимента сохранялись статистически значимые отличия большинства исследуемых показателей от значений группы КПК.

### **3.3.2 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора мексидола**

При одновременном внутрижелудочном введении подопытным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и внутримышечном введении 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки (группа ТТ31000М) негативное влияние условий эксперимента на темпы роста нижней челюсти в значительной степени сглаживалось (Таблицу Б.1, Приложение Б).

В сравнении с группой КПК максимальная длина нижней челюсти оставалась меньше к 3 и 10-м суткам периода реадaptации на 5,34 % и 5,73 %, а высота ветви нижней челюсти с 3 по 24-е сутки – на 9,68 %, 8,59 %, 5,92 % и 4,45 %. В результате и высотно-продольное соотношением оставалось меньше значений группы КПК с 3 по 24-е сутки периода реадaptации на 4,59 %, 3,06 %, 1,98 % и 2,38 %.

Также толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса оставалась меньше значений группы КПК к 3, 10, 15 и 45-м суткам периода реадaptации на 8,48 %, 8,33 %, 5,65 % и 5,06 %, а толщина в области альвеолярного контрфорса с 3 по 15-е сутки – на 7,52 %, 5,71 % и 5,61 % соответственно. При этом высота альвеолярного отростка также оставалась меньше значений группы КПК с 3 по 15-е сутки на 7,78 %, 6,47 % и 6,86 %.

При сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия показателей органометрии нижней челюсти регистрировались с 10 по 45-е сутки периода реадaptации.

Высота ветви нижней челюсти у подопытных животных группы ТТ31500М с 10 по 45-е сутки периода реадaptации превышала значения группы ТТ31500 на 5,00 %, 5,33 %, 5,28 % и 4,55 %, а толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса – на 5,88 %, 5,76 %, 4,46 % и 6,31 %. Также высотно-продольное соотношение превышало значения групп ТТ31500 к 10 и 15-м суткам на 3,13 % и 3,11 %.

Таким образом, воздействие условий группы ТТ31500М на подопытных животных сопровождалось сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на темпы роста нижней челюсти. Это проявлялось в преобладании отдельных органометрических показателей нижней челюсти в группе ТТ31000М над показателями группы ТТ31500 в период с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление темпов роста нижней челюсти после одновременного внутрижелудочного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и внутримышечного введения 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки

(группа ТТ31500М) было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышцелковых хрящей (Таблица Б.2-Б.3, Приложение Б; Рисунки 3.11-3.12).

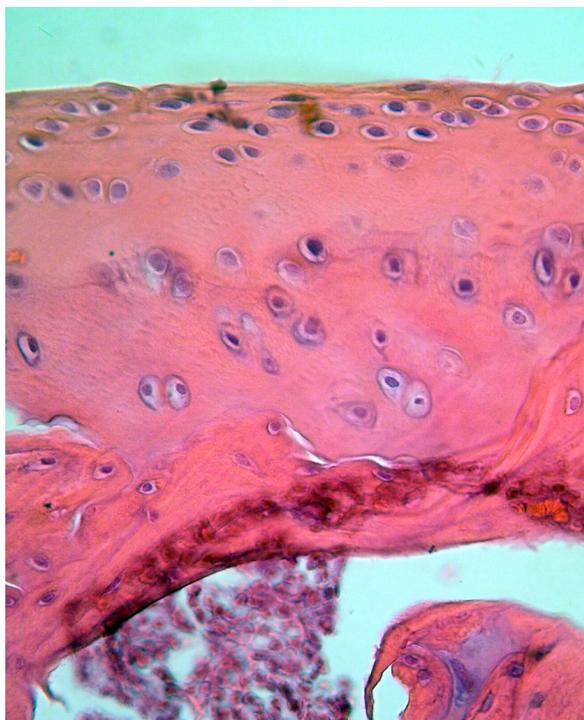


Рисунок 3.11 – Мышцелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500М (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.



Рисунок 3.12 – Мышцелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500М (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

С 3 по 24-е сутки периода реадaptации общая ширина мышцелкового хряща нижней челюсти у животных группы ТТ31500М оставалась меньше значений группы КПК на 6,38 %, 5,98 %, 5,01 % и 3,28 %, ширина зоны покоя – на 6,43 %, 6,65 %, 6,10 % и 3,62 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 8,07 %, 7,79 %, 6,52 % и 4,36 %. Также с 3 по 15-е сутки периода реадaptации меньше значений группы КПК были ширина зоны пролиферации – на 7,32 %, 7,23 % и 5,29 %, ширина зоны гипертрофического хряща – на 5,40 %, 4,97 % и 3,75 %, и ширина зоны эрозии – на 6,20 %, 4,69 % и 4,84 %.

Наконец, в зоне субхондрального остеогенеза удельное количество остеобластов было меньше значений группы КПК с 3 по 24-е сутки периода реадaptации на 5,13 %, 6,39 %, 5,41 % и 4,62 %, а удельное количество первичной

спонгиозы к 3 и 10-е суткам – на 5,71 % и 5,31 %.

При сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии мышечкового хряща нижней челюсти регистрировались с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти превышала значения группы ТТ31500 с 3 по 24-е сутки периода реадaptации на 3,00 %, 3,15 %, 2,54 % и 2,67 %, ширина зоны пролиферирующего хряща к 3-м суткам – на 3,92 %, ширина зоны гипертрофического хряща к 10-м суткам – на 3,77 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза с 15 по 45-е сутки – на 4,35 %, 4,43 % и 4,35 %. Также в зоне субхондрального остеогенеза удельное количество остеобластов было больше значений группы ТТ31500 к 3-м суткам периода реадaptации на 5,95 %, а удельное количество первичной спонгиозы к 15 и 24-м суткам – на 4,76 % и 4,35 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутримышечное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось признаками восстановления морфо-функциональной активности мышечковых хрящей нижней челюсти, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление гистологического строения мышечкового хряща нижней челюсти у крыс группы ТТ31500М сопровождалось и восстановлением химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица Б.4, Приложение Б).

В сравнении с группой КПК содержание воды в ветви нижней челюсти было с 3 по 45-е сутки периода реадaptации больше на 19,36 %, 12,79 %, 12,67 %, 7,07 % и 7,01 %. При этом, содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти отставало от значений группы КПК с 3 по 24-е сутки периода реадaptации на 9,28 %, 7,41 %, 6,91 % и 4,63 %, а содержание органических веществ к 3 и 45-м суткам – на 6,43 % и 3,80 %.

В костной золе у животных группы ТТ31500М содержание кальция с 3 по 24-е сутки периода реадaptации оставалось меньше значений группы КПК на

5,33 %, 8,83 %, 8,78 % и 11,20 %, а содержание фосфора к 10-м суткам возрастало на 5,00 %. Из-за этого соотношение кальций/фосфор в ветви нижней челюсти кальция с 3 по 24-е сутки периода реадaptации оставалось меньше значений группы КПК на 7,87 %, 13,12 %, 11,85 % и 11,75 %.

Содержание остальных макроэлементов в ветви нижней челюсти изменялось в меньшей степени - содержание натрия и магния к 3-м суткам превышало значения группы КПК на 4,50 % и 8,18 %, а содержание калия к 15-м суткам – на 6,63 %.

Также в костной золе ветви нижней челюсти содержание меди и цинка с 3 по 15-е сутки периода реадaptации оставалось меньше значений группы КПК на 4,82 %, 4,19 % и 14,48 % и на 5,80 %, 6,50 % и 6,14 % соответственно, а содержание марганца с 10 по 24-е сутки – на 6,49 %, 5,78 % и 4,17 %.

При сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия также регистрировались во все сроки периода реадaptации.

Содержание воды в ветви нижней челюсти животных группы ТТ31500М было меньше значений группы ТТ31500 с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 3,37 %, 6,22 %, 4,03 %, 6,07 % и 4,38 %, содержание натрия с 3 по 15-е сутки – на 4,67 %, 5,35 % и 5,80 %, содержание калия к 3 и 24-м суткам – на 6,30 % и 4,39 %, а содержание магния к 15-м суткам – на 5,46 %.

В условиях группы ТТ31500М восстанавливался и микроэлементный состав ветви нижней челюсти содержание марганца 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 железа наоборот понижалось и к 10-м суткам периода реадaptации было меньше значений группы ТТ31500 на 4,11 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось, в сравнении с группой без коррекции, признаками восстановления минерального и химического состава ветви нижней челюсти, а также признаками восстановления

микроэлементного состава, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы ТТ31500М сопровождались и признаками восстановления ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица Б.5 Приложение Б).

При сравнении с группой КПК статистически значимые отличия регистрировались с 3 по 24-е сутки периода реадaptации. Размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *a* у животных группы ТТ31500М с 3 по 15-е сутки периода реадaptации были больше значений группы КПК на 0,13 %, 0,11 % и 0,09 %, а размеры вдоль оси *c* к 15 суткам – на 0,13 %. Также, коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти с 3 по 24-е сутки периода реадaptации был меньше значений группы КПК на 5,10 %, 4,60 %, 4,53 % и 3,41 %.

При сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия регистрировались к 15 и 24-м суткам периода реадaptации. В эти сроки коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти превышал значения сравнения на 4,26 % и 3,65 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось: (1) признаками восстановления ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти, которые были выражены к 15 и 24 суткам периода реадaptации; (2) в сравнении с группой без коррекции, признаками восстановления темпов роста нижней челюсти, гистологического строения мышечелковых хрящей, минерального, макро- и микроэлементного состава ветви нижней челюсти с 3-х суток периода реадaptации, а также увеличением степени упорядоченности кристаллической решетки костного биоминерала с 15 суток периода реадaptации.

### **3.3.3 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора тиотриазолина**

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось также тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижней челюсти в период реадaptации.

При этом статистически значимые отличия с показателями органометрии нижней челюсти животных группы КПК регистрировались с 3 по 15-е сутки периода реадaptации, когда высота ветви нижней челюсти и высотно-продольное соотношение отставали от значений сравнения на 8,26 %, 8,59 % и 7,55 %, а также на 3,83 %, 3,52 % и 5,63 % соответственно (Таблица Б.1 Приложение Б). Также толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса отставала от значений группы КПК к 3 и 10-м суткам периода реадaptации на 8,48 % и 5,26 %, а толщина в области альвеолярного контрфорса и высота альвеолярного отростка к 3-м суткам – на 7,04 % и 6,59 %.

При сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия показателей органометрии нижней челюсти регистрировались с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Высота ветви нижней челюсти подопытных животных группы ТТ31500Т превышала значения группы ТТ31500 к 3, 10, 24 и 45-м суткам периода реадaptации на 4,72 %, 5,00 %, 6,67 % и 4,42 %, а высотно-продольное соотношение к 3, 10 и 24-м суткам – на 2,13 %, 2,63 % и 3,59 %. Также толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса превышала значения группы ТТ31500 с 10 по 45-е сутки периода реадaptации на 6,95 %, 8,38 %, 6,44 % и 8,25 %, а толщина в области восходящего контрфорса к 10-м суткам – на 5,88 %.

Наконец, высота альвеолярного отростка превышала значения группы ТТ31500 с 3 по 45-е сутки эксперимента на 5,41 %, 6,67 %, 6,37 %, 9,20 % и 8,33 %, а высота тела нижней челюсти к 3-м суткам – на 5,13 %.

Таким образом, воздействие условий группы ТТ31500Т на подопытных животных сопровождалось сглаживанием негативного влияния условий эксперимента на темпы роста нижней челюсти. Это проявлялось в преобладании отдельных органометрических показателей нижней челюсти в группе ТТ31000Т над показателями группы ТТ31500 в период с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление темпов роста нижней челюсти после одновременного внутрижелудочного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки (группа ТТ31500Т) было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышцелковых хрящей (Таблицы Б.2-Б.3 Приложение Б; Рисунки 3.13-3.14).

Общая ширина мышцелкового хряща нижней челюсти у животных группы ТТ31500Т с 3 по 15-е сутки периода реадaptации была меньше значений группы КПК на 5,91 %, 5,16 % и 3,75 %, ширина зоны покоя – на 5,59 %, 5,98 % и 4,40 %, а ширина зоны пролиферации – на 7,21 %, 6,35 % и 4,30 %. Также ширина зоны субхондрального остеогенеза с 3 по 24-е сутки периода реадaptации была меньше значений группы КПК на 7,28 %, 6,58 %, 5,44 % и 4,22 %, а ширина зон гипертрофического хряща и эрозии к 3 и 10-м суткам – на 4,72 % и 4,18 %, и на 6,55 % и 3,99 % соответственно. Удельное количество остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза с 3 по 15-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 6,81 %, 4,90 % и 5,26 %, а удельное количество первичной спонгиозы к 3 и 10-м суткам – на 5,33 % и 4,96 %.

При сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии мышцелкового хряща нижней челюсти у животных группы ТТ31500Т также регистрировались с 3 по 45-е сутки периода реадaptации. Общая ширина мышцелкового хряща нижней челюсти превышала значения группы ТТ31500 с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 3,52 %, 4,05 %, 3,91 %, 3,80 % и 2,48 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 4,49 %, 5,02 %, 5,56 % и 4,20 %.

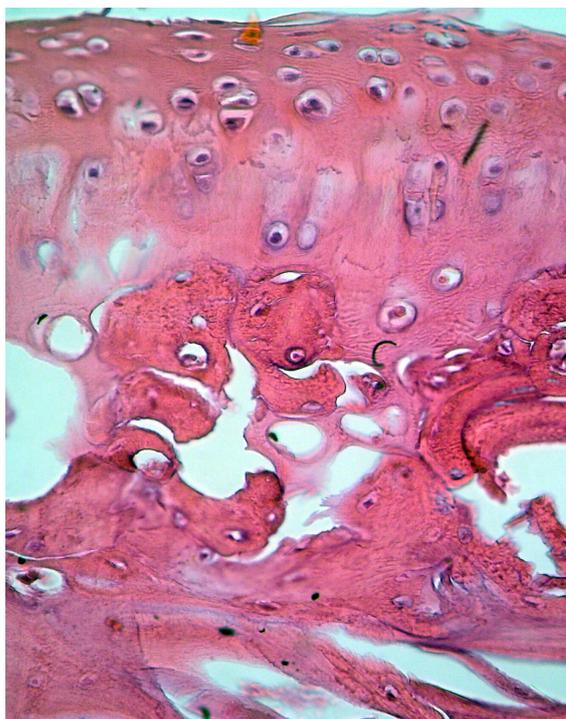


Рисунок 3.13 – Мышелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500Т (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

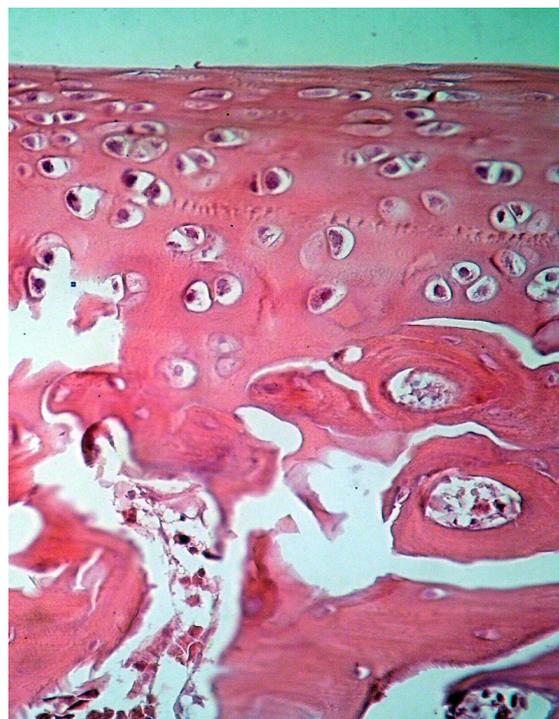


Рисунок 3.14 – Мышелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500Т (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Ширина зоны гипертрофического хряща с 3 по 24-е сутки периода реадaptации была больше значений группы ТТ31500 на 3,88 %, 4,64 %, 4,21 % и 3,69 %, ширина зоны пролиферации к 3 и 10-м суткам – на 4,04 % и 4,53 %, а ширина зоны покоя к 15 и 24-м суткам – на 3,83 % и 3,95 %.

При этом, в зоне субхондрального остеогенеза удельное количество остеобластов превышало значения группы ТТ31500 к 10 и 24-м суткам на 6,22 % и 4,81 %, а удельное количество первичной спонгиозы к 15 и 24-м суткам – на 4,95 % и 6,13 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось восстановлением морфо-функциональной активности мышелковых хрящей нижней челюсти, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление гистологического строения мышелкового хряща нижней челюсти у крыс группы ТТ31500Т сопровождалось и восстановлением

химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица Б.4, Приложение Б).

В сравнении с группой КПК у животных группы ТТ31000Т статистически значимые отличия химического состава ветви нижней челюсти от значений группы КПК наблюдались во все сроки периода реадaptации.

Содержание воды в ветви нижней челюсти было больше значений группы КПК к 3, 10, 15 и 45-м суткам периода реадaptации на 13,30 %, 12,65 %, 9,44 % и 3,63 %, содержание калия и магния к 3-м суткам – на 3,04 % и 7,37 %, а содержание фосфора к 10-м суткам – на 4,68 %. При этом, содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти отставало от значений группы КПК с 3 по 15-е сутки периода реадaptации на 4,95 %, 7,35 % и 4,73 %, а содержание органических веществ к 3-м суткам – на 6,14 %.

В костной золе содержание кальция с 3 по 24-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 4,77 %, 8,43 %, 8,85 % и 11,16 %, соотношение кальций/фосфор – на 8,86 %, 12,49 %, 11,44 % и 9,68 %. При этом, содержание магния к 15 суткам было уже меньше значений группы КПК на 7,05 %.

Также содержание цинка в золе ветви нижней челюсти к 3 и 15-м суткам периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 7,12 % и 4,56 %, содержание меди к 15-м суткам – на 12,81 %.

При сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия показателей химического состава ветви нижней челюсти регистрировались с 3 по 45-е сутки периода реадaptации. Содержание воды в ветви нижней челюсти животных группы ТТ31500Т с 3 по 45-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы ТТ31500 на 8,28 %, 6,34 %, 6,78 %, 11,31 % и 7,39 %. Содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти превышало значения группы ТТ31500 к 3, 15 и 24-м суткам на 5,72 %, 5,88 % и 5,25 %, а содержание органических веществ к 24-м суткам – на 6,63 %.

В костной золе ветви нижней челюсти содержание калия к 3, 15, 24 и 45-м суткам периода реадaptации было меньше значений группы ТТ31500 на 7,93 %, 7,93 %, 7,93 % и 7,93 %.

4,95 %, 5,61 % и 5,51 %, содержание натрия с 3 по 15-е сутки – на 5,23 %, 5,84 % и 5,63 %, а содержание магния к 10 и 15-м суткам – на 4,81 % и 7,77 %. И к 45-м суткам периода реадaptации содержание кальция и соотношение кальций/фосфор превышали значения группы ТТ31500 на 4,24 и 4,25 %.

При этом содержание марганца в золе ветви нижней челюсти 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 %.

Таким образом, одновременное внутривентрикулярное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и внутривентрикулярное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось восстановлением минерального, макро- и микроэлементного состава ветви нижней челюсти, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы ТТ31500Т сопровождалось и восстановлением ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица Б.5, Приложение Б).

В сравнении с группой КПК у животных группы ТТ31500Т размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *a* к 3 и 10-м суткам периода реадaptации были больше на 0,13 % и 0,09 %, а размеры вдоль оси *c* к 3-м суткам – на 0,24 %. Размеры кристаллитов костного биоминерала к 3-м суткам периода реадaptации еще превышали значения группы КПК на 3,87 %.

Коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти с 3 по 24-е сутки периода реадaptации отставал от значений группы КПК на 5,31 %, 5,08 %, 4,99 % и 4,34 %.

При сравнении с группой ТТ31500, установили, что статистически значимые отличия показателей рентгеноструктурного анализа наблюдались с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *a* с 3 по 45-е сутки периода реадaptации были меньше значений группы ТТ31500 на 0,10 %, 0,15 %, 0,13 %, 0,13 % и 0,12 %, а размеры элементарных ячеек вдоль

оси с с 10 по 24 сутки – на 0,16 %, 0,19 % и 0,17 %. Также 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 %.

При этом коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти превышал значения группы ТТ31500 на 5,97 %, 6,25 %, 5,74 %, 5,97 % и 5,87 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось восстановлением: (1) ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти, которое выражено с 3 по 45-е сутки периода реадaptации; (2) темпов роста нижней челюсти, которое обусловлено восстановлением гистологического строения мышечковых хрящей. Это сопровождалось в сравнении с группой без коррекции восстановлением минерального, макро- и микроэлементного состава ветви нижней челюсти и стабилизацией кристаллической решетки костного биоминерала. Данные явления были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Результаты, представленные в данной главе, опубликованы в следующих работах [11-14, 24, 26, 40, 42, 49, 81, 138, 248, 268, 269, 343].

## ГЛАВА 4

**МОРФОГЕНЕЗ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА С МОМЕНТА НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА****4.1 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях**

С целью определения особенностей морфогенеза нижней челюсти после нанесения дефектов большеберцовых костей, а также формирования массива данных для дальнейшего сравнения, было проведено исследование роста и формообразования нижней челюсти у животных, которым в сроки, соответствующие окончанию затравки, в предшествующих группах производили нанесение дефектов большеберцовых костей. Сроки эксперимента соответственно составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток после повреждения большеберцовых костей, что соответствует стадийности процессов репаративной регенерации кости [73].

Нанесение дефекта в большеберцовых костях (группа ДБК) сопровождалось угнетением ростовых процессов в нижней челюсти, проявляющимся с 3 суток после операции. Высота ветви нижней челюсти с 3 по 24-е сутки после операции отставала от значений группы КПК на 5,78 %, 5,76 %, 5,69 % и 5,69 %, а максимальная длина нижней челюсти к 10 и 24-м суткам – на 4,54% и 4,77% (Таблица В.1, Приложение В).

В результате высотно-продольное отношение к 3 суткам после операции было меньше, чем в группе КПК на 2,55 %, а индекс Симона к 45-м суткам возрастал на 3,32 %.

Вместе с этим у животных группы ДБК толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса с 3 по 15-е сутки после операции была меньше значений группы КПК на 4,91 %, 5,26 % и 7,39 %, а толщина нижней челюсти в области

альвеолярного контрфорса к 15 и 24-м суткам – на 7,94 % и 6,39 %.

Наконец, высота альвеолярного отростка нижней челюсти у животных группы ДБК с 15 по 45-е сутки после операции была меньше значений группы КПК на 6,84 %, 7,34 % и 6,59 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось угнетением ростовых процессов в нижних челюстях уже с 3-х суток после операции. Торможение ростовых процессов в нижних челюстях крыс группы ДБК достигало максимума к 15-24 суткам после операции, затем постепенно восстанавливалось, но и к 45-м суткам сохранялось отставание размеров альвеолярного отростка нижней челюсти от группы КПК.

Угнетение темпов роста нижней челюсти после нанесения дефектов большеберцовых костей было обусловлено снижением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышечелковых хрящей (Таблицы В.2-В.3, Приложение В; Рисунки 4.1-4.2).

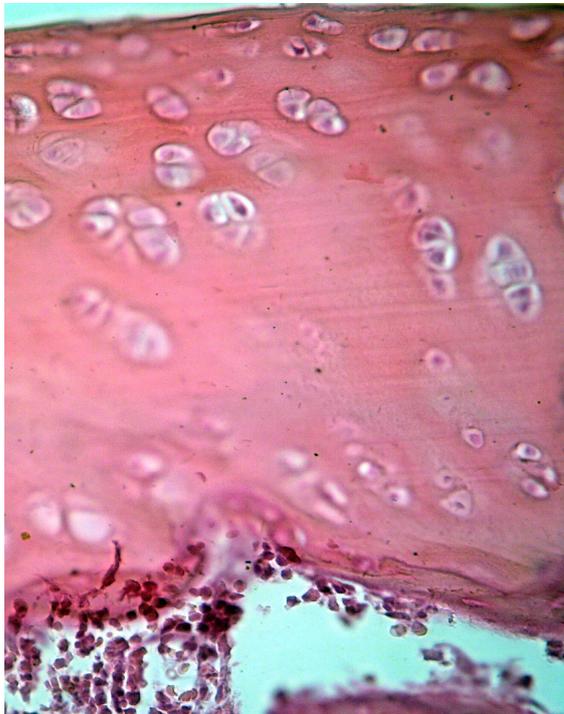


Рисунок 4.1 – Мышечелковый хрящ НЧ крыс группы ДБК (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

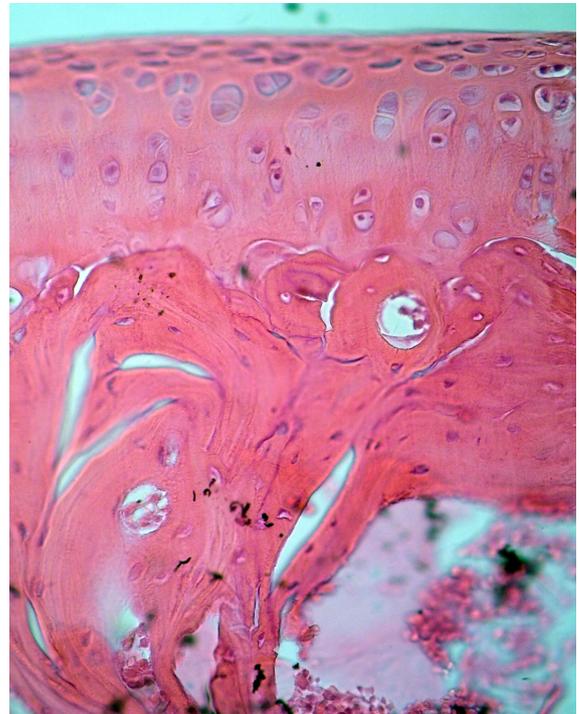


Рисунок 4.2 – Мышечелковый хрящ НЧ крыс группы ДБК (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти у животных группы ДБК с 10 по 45-е сутки после операции была меньше значений группы КПК на 4,70 %, 6,82 %, 7,78 % и 5,05 %. В тот же период, с 10 по 45е сутки после операции, меньше значений группы КПК были: ширина зоны покоя – на 3,21 %, 5,77 %, 7,28 % и 3,82 %, ширина зоны пролиферации – на 5,35 %, 7,53 %, 7,36 % и 4,23 %, ширина зоны гипертрофического хряща – на 5,02 %, 7,12 %, 8,08 % и 5,64 %, и ширина зоны эрозии – на 4,15 %, 5,72 %, 7,12 % и 4,77 %.

При этом ширина зоны субхондрального остеогенеза с 3 по 45-е сутки после операции была меньше значений группы КПК на 5,60 %, 6,32 %, 8,36 %, 9,18 % и 6,91 %, а удельное количество первичной спонгиозы и остеобластов в ней – на 4,42 %, 5,61 %, 6,74 %, 8,65 % и 5,98 %, а также на 4,75 %, 6,00 %, 7,60 %, 9,63 % и 6,16 % соответственно.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось угнетением костеобразовательной функции мышечкового хряща нижних челюстей уже с 3-х суток после операции. Угнетение костеобразовательной функции мышечкового хряща нижней челюсти у крыс группы ДБК достигало максимума к 24-м суткам после операции, затем постепенно восстанавливалось, но и к 45-м суткам сохранялось статистически значимое отличие с аналогичными показателями группы КПК.

Нарушение гистологического строения мышечкового хряща нижней челюсти у крыс группы ДБК сопровождалось и дестабилизацией химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица В.4 Приложение В).

Содержание воды в ветви нижней челюсти подопытных животных группы ДБК было больше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки после операции на 9,71 %, 11,02 %, 16,93 %, 11,27 % и 12,28 %. При этом содержание органических веществ в ветви нижней челюсти к 3, 10, 15 и 45 суткам после операции было меньше значений группы КПК на 6,48 %, 4,05 %, 4,95 % и 6,18 %, а содержание минеральных веществ с 10 по 45 сутки – на 5,27 %, 7,82 %, 7,40 % и 4,36 %.

В костной золе содержание кальция с 3 по 24 сутки после операции было меньше значений группы КПК на 5,12 %, 6,72 %, 8,70 % и 11,81 %, а содержание

фосфора к 10-м суткам – больше на 5,45 %. Благодаря этому соотношение кальций/фосфор с 3 по 24 сутки после операции было меньше значений группы КПК на 5,12 %, 11,50 %, 11,79 % и 12,73 %.

Содержание гидрофильных элементов, напротив, увеличивалось и превышало значения группы КПК с 10 по 45-е сутки после операции на 8,14 %, 9,25 %, 12,17 % и 4,68 %, и на 6,82 %, 7,02 %, 6,67 % и 5,21 % соответственно. Также, содержание магния в ветви нижней челюсти к 24-м суткам после операции превышало контрольное на 6,74 %.

Содержание основных остеотропных микроэлементов в ветви нижней челюсти при этом уменьшалось: содержание меди с 3 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы КПК на 4,82 %, 5,59 %, 17,89 %, 10,34 % и 7,26 %, содержание марганца с 15 по 45-е сутки – на 10,98 %, 8,55 % и 4,49 %, а содержание цинка к 15 и 24-м суткам – на 7,97 % и 7,77 %. При этом содержание железа к 15 и 24-м суткам после операции увеличивалось на 6,02 % и 4,90 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось дестабилизацией минерального и макроэлементного состава ветвей нижних челюстей и истощением их микроэлементного состава уже с 3-х суток после операции. Данные процессы у крыс группы ДБК достигали максимума к 15-24 суткам после операции, затем постепенно восстанавливалось, но и к 45-м суткам сохранялось статистически значимое отличие большинства показателей химического состава с аналогичными показателями группы КПК.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы ДБК сопровождалось и дестабилизацией ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица В, 5 Приложение В).

Размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти животных группы ДБК вдоль осей *a* и *c* с 3 по 45-е сутки после операции были больше значений группы КПК на 0,12 %, 0,14 %, 0,12 %, 0,18 % и 0,10 %, и на 0,17 %, 0,17 %, 0,18 %, 0,24 % и 0,13 % соответственно. В результате и размеры блоков когерентного рассеивания биоминерала ветви нижней челюсти животных группы ДБК с 3 по 45-е сутки после операции были больше значений группы

КПК на 7,17 %, 6,44 %, 6,15 %, 9,92 % и 6,08 %.

При этом коэффициент микротекстурирования кристаллической решетки биоминерала ветви нижней челюсти животных группы ДБК с 3 по 45-е сутки после операции был меньше значений группы КПК на 3,93 %, 4,02 %, 4,77 %, 7,21 % и 5,70 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось дестабилизацией ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала ветвей нижних челюстей уже с 3-х суток после операции. Данные процессы у крыс группы ДБК достигали максимума к 24-м суткам после операции, затем показатели постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам сохранялось статистически значимое отличие всех исследуемых показателей ультраструктуры костного биоминерала с аналогичными показателями группы КПК. Также, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось угнетением темпов продольного и аппозиционного роста нижних челюстей, которое было обусловлено изменениями гистологического строения мышечковых хрящей. Это сопровождалось увеличением содержания воды и снижением содержания органических и минеральных веществ в исследуемых костях с пропорциональным дисбалансом макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава, дестабилизацией кристаллической решетки биоминерала ветви нижней челюсти.

Описанные изменения нарастали и достигали максимума с 15 по 24-е сутки после операции, а в последующем постепенно сглаживались, но и к 45-м суткам после операции сохранялись статистически значимые отличия большинства исследуемых показателей от аналогичных значений группы КПК.

## **4.2 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата и возможности его коррекции**

### **4.2.1 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки**

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением торможения ростовых процессов в нижней челюсти. С 3 по 45-е сутки эксперимента высота ветви нижней челюсти была меньше значений группы ДБК на 6,65 %, 5,37 %, 5,42 %, 6,85 % и 4,18 % (Таблица В.1, Приложение В). Поскольку максимальная длина нижней челюсти у животных группы НБ1000Д статистически значимо не изменялась, высотно-продольный коэффициент с 3 по 24-е сутки после операции был меньше значений группы ДБК на 2,95 %, 2,28 %, 2,73 % и 4,74 %. Также, толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса к 3 и 10-м суткам после операции была меньше значений группы ДБК на 6,47 % и 6,93 %, а толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса к 3, 10 и 45-м суткам – на 7,04 %, 7,87 % и 5,70 %. При этом к 3-м суткам после операции высота альвеолярного отростка была меньше значений группы ДБК на 6,21 %.

Сравнение результатов остеометрии нижней челюсти у животных группы НБ1000Д с группой НБ1000 показало, что к 15 и 45-м суткам после операции высота альвеолярного отростка нижней челюсти была меньше значений сравнения на 5,52 % и 5,23 %, толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса к 15-м суткам – на 5,12 %, а толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса и высота ветви к 30 суткам – на 6,25 % и 4,67 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось

угнетением темпов роста нижней челюсти с 15-х суток по окончании затравки. К 45-м суткам после операции отставание высоты альвеолярного отростка нижней челюсти от группы НБ1000 все еще сохранялось.

Угнетение темпов роста нижней челюсти после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки было обусловлено снижением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышечковых хрящей (Таблицы В.2-В.3, Приложение В, Рисунки 4.3-4.4).

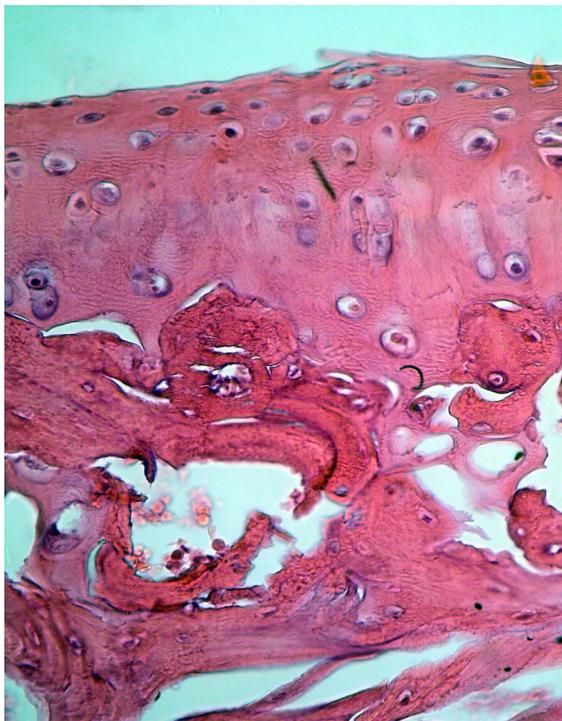


Рисунок 4.3 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000Д (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

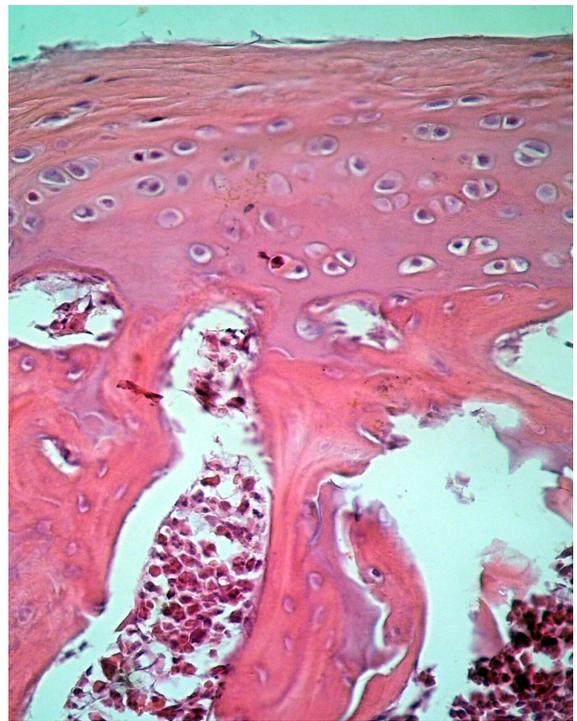


Рисунок 4.4 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000Д (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением нарушения структурно-функционального состояния мышечковых хрящей нижней челюсти.

Общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти животных группы НБ1000Д была меньше значений группы ДБК с 3 по 24-м сутки после операции на

5,57 %, 5,26 % и 4,56 %. В первую очередь, это происходило за счет сужения зон пролиферации и субхондрального остеогенеза, которые были меньше значений группы ДБК с 3 по 45-е сутки после операции на 6,10 %, 7,19 %, 6,65 %, 7,66 % и 4,72 %, и на 4,59 %, 5,08 %, 6,08 %, 7,12 % и 4,28 % соответственно.

Также, с 3 по 24-е сутки после операции меньше значений группы ДБК были: ширина зоны гипертрофического хряща – на 5,78 %, 4,98 %, 4,67 % и 4,06 %, и зоны эрозии – на 5,15 %, 5,48 %, 4,06 % и 4,40 %. Ширина зоны покоя оставалась меньше значений ДБК группы с 3 по 15-е сутки после операции – на 5,74 %, 4,27 % и 4,31 %.

Наконец, в зоне субхондрального остеогенеза количество остеобластов на единицу площади с 3 по 24-е сутки после операции было меньше значений группы ДБК на 4,43 %, 5,72 %, 6,59 % и 5,27 %, а количество первичной спонгиозы с 10 по 45-е сутки – на 4,11 %, 4,51 %, 7,12 % и 4,28 %.

Сравнение с группой НБ1000 показало, что статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии регистрировались с 10-х суток периода реадaptации.

Общая ширина мышечного хряща нижней челюсти животных группы НБ1000Д была меньше значений группы НБ1000 с 10 по 45-е сутки после операции на 4,28 %, 7,05 %, 8,81 % и 4,69 %. Это происходило за счет сужения всех его зон: с 10 по 45-е сутки периода реадaptации ширина зоны пролиферации была меньше значений группы НБ1000 на 5,41 %, 8,18 %, 12,41 % и 6,39 %, ширина зоны гипертрофического хряща – на 5,01 %, 7,86 %, 8,95 % и 4,86 %, ширина зоны эрозии – на 5,18 %, 6,01 %, 7,94 % и 5,66 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 4,13 %, 7,80 %, 10,50 % и 7,46 %. Ширина зоны покоя была меньше значений группы НБ1000 к 15 и 24-м суткам периода реадaptации на 5,31 % и 5,65 %.

Наконец, в зоне субхондрального остеогенеза количество остеобластов на единицу площади с 10 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы НБ1000 на 4,95 %, 8,75 %, 10,39 % и 7,12 %, а количество первичной спонгиозы с 15 по 45-е сутки – на 6,64 %, 10,06 % и 7,94 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось угнетением морфо-функционального состояния мышечковых хрящей нижней челюсти с 10-х суток по окончании затравки. К 45-м суткам после операции отставание большинства показателей гистоморфометрии от значений группы НБ1000 все еще сохранялось.

Усугубление нарушения гистологического строения мышечкового хряща нижней челюсти у крыс группы НБ1000Д сопровождалось и усугублением дестабилизации химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблицу В.4 Приложение В).

Содержание воды в ветви нижней челюсти было больше значений группы ДБК к 3, 24 и 45-м суткам после операции на 6,75 %, 7,91 % и 6,03 %. При этом содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти к 3 суткам после операции было меньше значений группы ДБК на 5,78 %, а содержание органических веществ к 24-м суткам – на 5,81 %.

В костной золе ветви нижней челюсти к 45-м суткам после операции содержание кальция и соотношение кальций/фосфор были ниже, чем в группе ДБК на 6,79 % и 6,72 %, а содержание магния к 3 и 15-м суткам – больше на 5,85 % и 4,61 %. Также, содержание калия в ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки после операции было больше значений группы ДБК на 10,51 %, 7,89 %, 5,96 %, 5,76 % и 4,06 %, а содержание натрия к 3 и 10-е суткам – на 5,93 % и 7,28 %.

Наконец, содержание цинка в костной золе с 3 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы ДБК на 5,71 %, 7,69 %, 8,21 %, 8,25 % и 6,82 %, содержание меди к 3 и 15-м суткам – на 4,60 % и 7,13 %, а содержание марганца к 24 и 45-м суткам – на 5,43 % и 4,49 %. Содержание железа в золе ветви нижней челюсти при этом к 3-м суткам после операции превышало значения группы ДБК на 6,99 %.

Сравнение с группой НБ1000 показало, что статистически значимые отличия показателей химического состава ветви нижней челюсти

регистрировались с 10-х суток периода реадaptации. При этом содержание воды в ветви нижней челюсти животных группы НБ1000Д с 15 по 45-е сутки после операции было больше значений группы НБ1000 на 3,42 %, 11,40 % и 6,25 %, а содержание органических и минеральных веществ к 24-м суткам – меньше на 6,26 % и 4,75 % соответственно.

В костной золе содержание натрия и калия превышало значения группы НБ1000 с 10 по 45-е сутки после операции на 6,74 %, 8,00 %, 6,73 % и 5,97 %, и на 10,32 %, 5,96 %, 7,34 % и 4,06 % соответственно, а содержание магния к 15-м суткам – на 5,51 %.

Наконец, содержание цинка в золе 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 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением дестабилизации минерального и макроэлементного состава ветви нижней челюсти, а также истощением её микроэлементного состава с 10-х суток по окончании затравки. К 45-м суткам после операции отставание большинства показателей химического состава от значений группы НБ1000 все еще сохранялось.

Дестабилизация химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы НБ1000Д сопровождалась и дестабилизацией ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица В.5, Приложение В). Размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *c* с 3 по 45 сутки после операции превышали значения группы ДБК на 0,15 %, 0,20 %, 0,21 %, 0,19 % и 0,18 %, а размеры вдоль оси *a* с 3 по 24-е сутки – на 0,12 %, 0,16 %, 0,18 % и 0,12 %. Размеры блоков когерентного рассеивания к 15-м суткам также были больше значений группы ДБК на 5,61 %, а коэффициент микротекстурирования – меньше их на 5,53 %, 6,76 %, 7,39 %, 4,52 % и 4,46 %.

Сравнение с группой НБ1000 показало, что статистически значимые отличия показателей ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти регистрировались с 10-х суток периода реадaptации. При этом, размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *a* с 10 по 45-е сутки после операции превышали значения группы ДБК на 0,12 %, 0,15 %, 0,19 % и 0,10 %, а размеры вдоль оси *c* с 15 по 45-е сутки – на 0,22 %, 0,28 % и 0,21 %. Соотношение размеров элементарных ячеек костного биоминерала *c/a* к 45-м суткам после операции также превышало значения группы НБ1000 на 0,11 %.

Размеры кристаллитов костного биоминерала у животных группы НБ1000Д 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 них на 3,64 %, 4,92 % и 4,59 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением дестабилизации кристаллической решетки биоминерала ветви нижней челюсти с 10-х суток по окончании затравки. К 45-м суткам после операции отставание большинства показателей рентгеноструктурного анализа от значений группы НБ1000 все еще сохранялось.

Также, нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением угнетения темпов роста нижних челюстей, которое обусловлено нарушениями гистологического строения мышечковых хрящей. Все это сопровождалось усугублением дисбаланса макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава костного вещества ветви нижней челюсти, и дестабилизацией кристаллической решетки его биоминерала. Выявленные изменения достигают максимума, как правило, к 24-м суткам после операции, а затем намечается тенденция к их восстановлению. К 45-м суткам после операции отставание большинства исследуемых морфометрических показателей от значений группы НБ1000 все еще сохраняется.

#### **4.2.2 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора мексидола**

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной заправкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижней челюсти в период реадaptации (Таблица В.1, Приложение В).

При этом, в сравнении с группой ДБК высота ветви нижней челюсти оставалась меньше значений сравнения к 3, 10 и 24-м суткам после операции на 4,64 %, 3,87 % и 4,81 %, толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса к 3 суткам – на 5,63 %, а высотно-продольный коэффициент к 10 и 24-м суткам – на 1,87 % и 3,24 %. В сравнении с группой НБ1000Д статистически значимые отличия определялись лишь к 15-м суткам после операции. К этому сроку высота альвеолярного отростка, а также толщина нижней челюсти в области альвеолярного и восходящего контрфорсов были больше значений группы НБ1000Д на 6,49 %, 4,23 % и 5,39 % соответственно.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной заправкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей, в дальнейшем в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождается признаками восстановления темпов роста нижней челюсти лишь к 15-м суткам периода реадaptации.

Восстановление темпов роста нижней челюсти после введения мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной заправкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их мышечковых хрящей (Таблицы В.2-В.3, Приложение В; Рисунки 4.5-4.6).

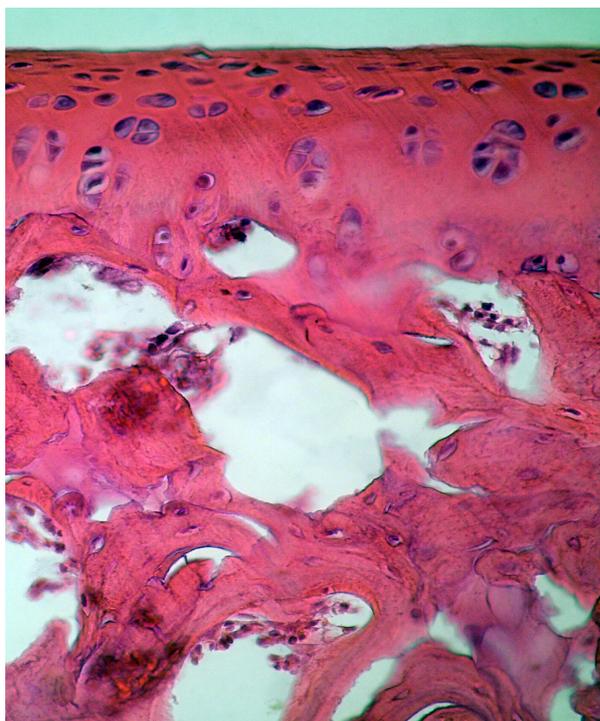


Рисунок 4.5 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000ДМ (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

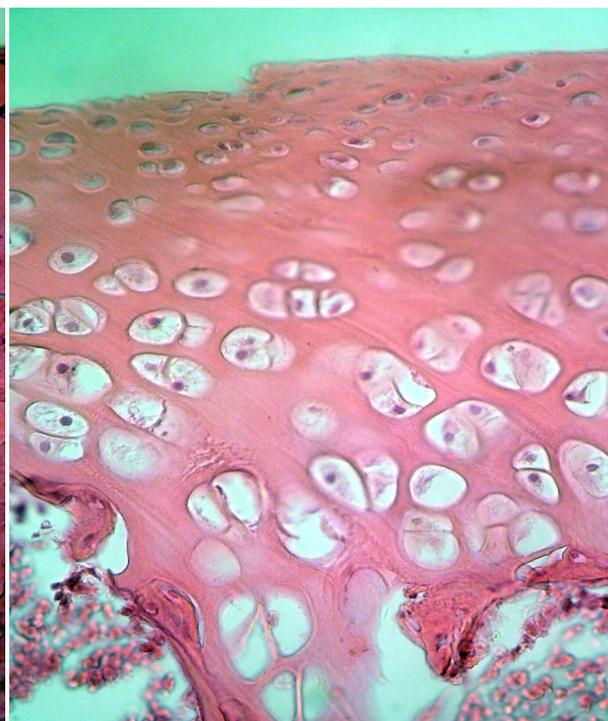


Рисунок 4.6 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000ДМ (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

В сравнении с группой ДБК к 3-м суткам после операции общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти была меньше на 3,63 %, а ширина зоны покоя – на 4,63 %. Также ширина зоны пролиферации к 3, 10, 24 и 45 суткам после операции, была меньше значений группы ДБК на 4,88 %, 5,47 %, 3,64 % и 4,41 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза к 24 и 45-м суткам – на 4,26 % и 6,69 %. К 45-м суткам меньше значений группы ДБК было и количество первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза – на 5,13 %.

В сравнении с группой НБ1000Д статистически значимые отличия определялись лишь к 15 и 24-м суткам после операции. К этим срокам ширина зоны пролиферации превышала значения группы НБ1000Д на 3,54 % и 4,36 %. Также, к 15-м суткам периода реадaptации, общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти превышала значения группы НБ1000Д на 3,63 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 4,34 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе

1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем в сравнении с группой НБ1000Д сопровождалось признаками восстановления морфо-функционального состояния мышечковых хрящей нижней челюсти лишь к 15 и 24-м суткам периода реадaptации.

Восстановление структурно-функционального состояния мышечковых хрящей нижней челюсти в условиях группы НБ1000ДМ сопровождалось и признаками восстановления химического состава ветви нижней челюсти (Таблица В.4, Приложение В). В сравнении с группой ДБК содержание воды в ветви нижней челюсти к 15 и 24-м суткам после операции было меньше на 3,78 % и 3,19 %, а содержание минеральных веществ к 24-м суткам и содержание органических веществ к 45 суткам – больше на 2,43 % и 4,44 %.

Также в костной золе содержание калия к 3 и 10-м суткам после операции было больше значений группы ДБК на 5,85 % и 5,34 %, а содержание фосфора и магния к 3-м суткам – на 4,40 % и 4,47 %. Наконец, содержание меди в золе ветви нижней челюсти к 10 суткам после операции было меньше значений группы ДБК на 7,19 %, а содержание цинка к 15-м суткам – на 4,45 %.

В сравнении с группой НБ1000Д содержание воды в ветви нижней челюсти уменьшалось с 3 по 45 сутки после операции на 4,00 %, 3,76 %, 3,41 %, 10,28 % и 8,78 %. Содержание органических веществ в ветви нижней челюсти, напротив, к 24 и 45-м суткам после операции превышало значения группы НБ1000Д на 6,75 % и 6,51 %, а содержание минеральных веществ к 24 суткам – на 4,98 %.

В костной золе к 45-м суткам после операции содержание кальция и соотношение кальций/фосфор были больше значений группы НБ1000Д, а содержание натрия к 3-м суткам, содержание магния к 15-м суткам и содержание калия к 24-м суткам – меньше на 4,56 %, 4,78 % и 5,33 %. Наконец, содержание марганца в золе ветви нижней челюсти к 10, 15 и 45 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 железа в золе ветви нижней челюсти к 3-м суткам после операции было меньше значений группы НБ1000Д на 6,00 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем, в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождалось признаками восстановления минерального, макро- и микроэлементного состава, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадаптации.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы НБ1000ДМ сопровождалось и признаками восстановления ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица В.5, Приложение В).

В сравнении с группой ДБК размеры элементарных ячеек костного биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *c* были больше с 3 по 15-е сутки после операции на 0,13 %, 0,13 % и 0,13 %, а размеры вдоль оси *a* к 10 и 15 суткам – на 0,11 % и 0,12 %. При этом коэффициент микротекстурирования костного биоминерала ветви нижней челюсти с 3 по 15-е сутки после операции был меньше значений группы ДБК на 3,24 %, 3,78 % и 3,38 %.

В сравнении с группой НБ1000Д статистически значимые отличия наблюдались с 15-х суток после операции коэффициент микротекстурирования костного биоминерала ветви нижней челюсти с 15 по 45-е сутки после операции превосходил значения сравнения на 4,33 %, 3,84 % и 3,86 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем, в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождалось признаками восстановления роста нижней челюсти к 15-м суткам, структуры мышечного хряща к 15 и 24-м суткам, химического состава ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки и ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти с 15 по 45-е сутки после операции.

#### **4.2.3 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора тиотриазолина**

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижней челюсти в период реадaptации (Таблица В.1, Приложение В).

При этом, в сравнении с группой ДБК лишь высота ветви нижней челюсти к 3-м суткам после операции отставала от значений сравнения на 3,76 %.

В сравнении с группой НБ1000Д статистически значимые отличия определялись с 10-х суток после операции. Толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса превышала значения группы НБ1000Д к 10 и 45-м суткам после операции на 7,54 % и 5,12 %, а толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса к 24 и 45-м суткам – на 5,13 % и 4,83 %.

Также высота тела нижней челюсти к 10-м суткам после операции была больше значений группы НБ1000Д на 4,73 %, а высота альвеолярного отростка к 15-м суткам – на 9,74 %. Наконец, высота ветви нижней челюсти с 15 по 45-е сутки после операции превышала значения группы НБ1000Д на 3,78 %, 4,65 % и 3,88 %, а высотно-продольный коэффициент к 15 и 24-м суткам – на 2,29 % и 2,79 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем, в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождалось признаками восстановления темпов роста нижней челюсти с 15 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление темпов роста нижней челюсти, после введения

тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки, после нанесения дефектов большеберцовых костей, было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их мышечковых хрящей (Таблицы В.2-В.3, Приложение В; Рисунки 4.7-4.8).

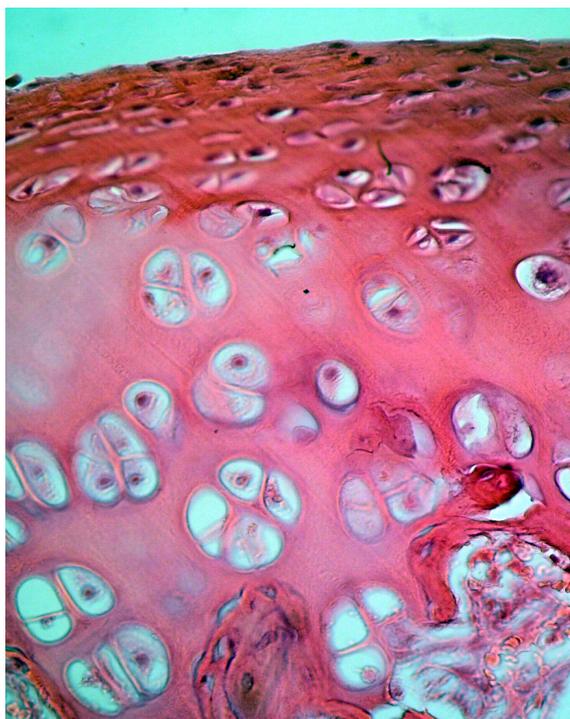


Рисунок 4.7 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000ДТ (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

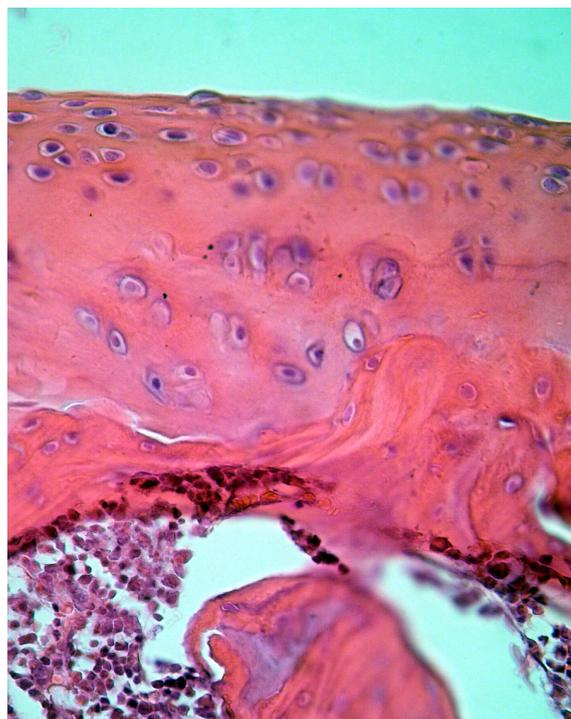


Рисунок 4.8 – Мышечковый хрящ НЧ крыс группы НБ1000ДТ (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

В сравнении с группой ДБК ширина зоны пролиферации был меньше к 3 и 45-м суткам периода реадaptации на 4,15 % и 3,63 %, ширина зоны покоя к 3-м суткам – на 3,85 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза к 45 суткам – на 4,61 %. Также количество остеобластов на единицу площади в зоне субхондрального остеогенеза к 10-м суткам после операции было меньше значений группы ДБК на 4,65 %, а количество первичной спонгиозы к 45-м суткам – на 5,18 %.

В сравнении с группой НБ1000Д статистически значимые отличия наблюдались с 3 по 24-е сутки периода реадaptации. Общая ширина

мышцелкового хряща нижней челюсти с 3 по 24-е сутки периода реадaptации превышала значения группы НБ1000Д на 3,04 %, 3,97 %, 4,92 % и 3,95 %, а ширина зоны гипертрофического хряща – на 3,89 %, 4,87 %, 4,99 % и 5,15 %. С 10 по 24-е сутки ширина зоны пролиферации превышала значения группы НБ1000Д на 4,03 %, 5,52 % и 5,16 %, к 3 и 15-м суткам ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 4,16 % и 6,35 %, к 15-м суткам ширина зоны покоя – на 4,09 %, а к 15 и 24-м суткам ширина зоны эрозии – на 4,27 % и 4,69 %. Также к 24-м суткам количество первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза в группе НБ1000ДТ превышало значения группы НБ1000Д на 5,00 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем, в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождалось восстановлением морфо-функционального состояния мышцелковых хрящей нижней челюсти в период с 3 по 24-е сутки периода реадaptации.

Восстановление структурно-функционального состояния мышцелковых хрящей нижней челюсти в условиях группы НБ1000ДТ сопровождалось и восстановлением химического состава ветви нижней челюсти (Таблица В.4, Приложение В).

В сравнении с группой ДБК содержание воды в ветви нижней челюсти к 15 и 24-м суткам после операции было меньше на 6,27 % и 4,85 %, а содержание минеральных веществ к 24-м суткам – больше на 3,85 %.

В костной золе содержание марганца к 15-м суткам после операции превышало значения группы ДБК на 4,98 %, а содержание кальция и соотношение кальций/фосфор к 24-м суткам – на 4,81 % и 6,47 %.

В сравнении с группой НБ1000Д статистически значимые отличия наблюдались с 3 по 45-е сутки периода реадaptации. При этом содержание воды в ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы НБ1000Д на 8,67 %, 4,18 %, 5,92 %, 11,82 % и 6,40 %. 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 органических веществ к 24-м суткам – на 6,85 %.

При этом в костной золе содержание калия к 3, 10, 24 и 45-м суткам после операции было меньше значений группы НБ1000Д на 5,30 %, 4,41 %, 5,91 % и 4,39 %, содержание натрия к 3, 10 и 24-м суткам – на 4,72 %, 3,98 % и 5,15 %, а содержание магния к 15-м суткам – на 4,78 %. Содержание кальция и соотношение кальций/фосфор в золе ветви нижней челюсти к 24 и 45-м суткам после операции превышали значения группы НБ1000Д – на 5,46 % и 5,41 %, и на 6,64 % и 6,04 % соответственно.

Наконец, в золе ветви нижней челюсти животных группы НБ1000ДТ содержание меди превышало значения группы НБ1000Д к 3, 10, 15 и 45-м суткам после операции на 5,31 %, 5,81 %, 7,29 % и 5,25 %, содержание цинка с 10 по 45 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 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем в сравнении с группой НБ1000Д сопровождалось восстановлением минерального, макро- и микроэлементного состава ветви нижней челюсти, которое было выражено с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы НБ1000ДТ сопровождалось и признаками восстановления ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица В.5 Приложение В).

В сравнении с группой ДБК статистически значимые отличия показателей ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти наблюдались лишь к 10 суткам после операции, когда коэффициент микротекстурирования понижался на 3,43 %.

В сравнении с группой НБ1000Д статистически значимые отличия наблюдались с 10 по 45-е сутки периода реадaptации. При этом размеры элементарных ячеек костного биоминерала ветви нижней челюсти вдоль оси *a* с 10 по 24-е сутки после операции были меньше значений группы НБ1000Д на 0,11 %, 0,12 % и 0,11 %, а размеры вдоль оси *a* к 15 и 24-м суткам – на 0,12 % и 0,17 %.

Размеры кристаллитов костного биоминерала с 15 по 45-м сутки после операции 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 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем: (1) сопровождалось восстановлением ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти с 10 по 45-е сутки после операции; (2) в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождалось признаками восстановления темпов роста нижней челюсти с 15 по 45-е сутки после операции, структуры мышечковых хрящей с 3 по 24-е сутки после операции, химического состава ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки после операции и ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти с 10 по 45-е сутки после операции.

### **4.3 Морфогенез нижней челюсти у половозрелых крыс в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина**

#### **4.3.1 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки**

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки также сопровождалось усугублением торможения ростовых процессов в нижней челюсти.

Высота ветви нижней челюсти отставала от значений группы ДБК с 3 по 45 сутки после операции на 8,53 %, 8,36 %, 8,25 %, 8,77 % и 7,20 %, а максимальная длина нижней челюсти к 10, 15 и 45-м суткам – на 4,14 %, 4,36 % и 4,61 % (Таблица В.1, Приложение В). В результате высотно-продольное соотношение с 3 по 45-е сутки после операции отставало от значений группы ДБК на 4,43 %, 4,37 %, 4,09 %, 5,61 % и 2,69 %.

При этом толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса с 3 по 45-е сутки после операции отставала от значений группы ДБК на 11,27 %, 9,26 %, 6,57 %, 7,14 % и 7,46 %, а толщина нижней челюсти в области альвеолярного контрфорса к 3, 10, 24 и 45-м суткам – на 10,95 %, 9,41 %, 5,85 % и 7,87 %. В то же время высота тела нижней челюсти к 3 и 10-м суткам после операции была меньше значений группы ДБК на 5,28 % и 6,60 %, а высота альвеолярного отростка к 3 и 15-м суткам – на 6,83 % и 5,52 %.

Сравнение результатов остеометрии нижней челюсти у животных группы ТТ31500Д с группой Т1500 показало, что к 3, 15, 24 и 45-м суткам после операции толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса отставала от значений сравнения на 5,97 %, 5,69 %, 4,49 % и 6,22 %, а высота альвеолярного отростка к 24 и 45-м суткам – на 4,91 % и 4,76 %. Также, высота ветви нижней челюсти к 24-м суткам после операции была меньше значений группы ТТ31500 на 4,53 %, а высота тела нижней челюсти к 45-м суткам – на 4,90 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось угнетением темпов роста нижней челюсти с 3 по 45-е сутки по окончании затравки.

Угнетение темпов роста нижней челюсти после нанесения дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки было обусловлено снижением костеобразовательной потенции

их основных реактивных отделов – мышечелковых хрящей (Таблицы В.2-В.3 Приложение В; Рисунки 4.9-4.10).

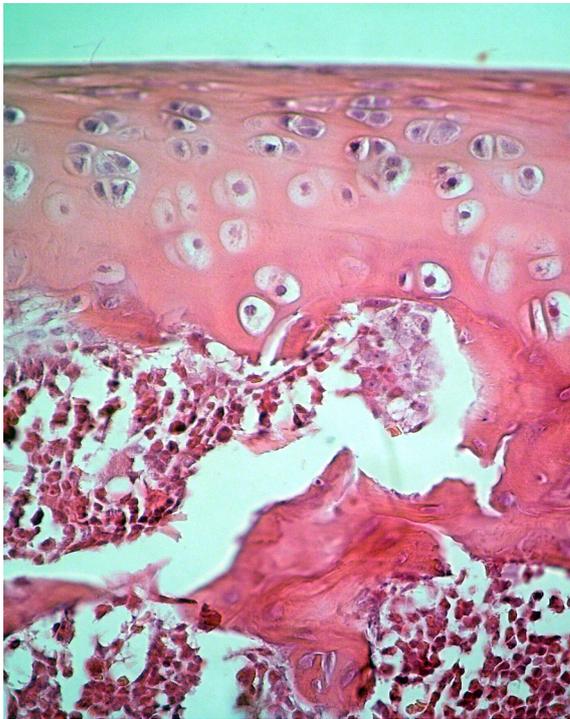


Рисунок 4.9 – Мышечелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500Д (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

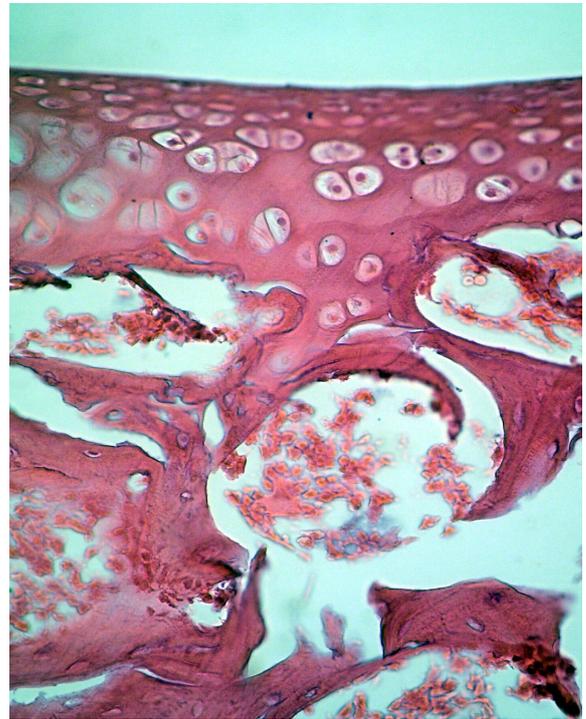


Рисунок 4.10 – Мышечелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500Д (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось значительным усугублением нарушения структурно-функционального состояния мышечелковых хрящей нижней челюсти.

Общая ширина мышечелкового хряща нижней челюсти животных группы ТТ31500Д была меньше значений группы ДБК с 3 по 45-е сутки после операции на 8,55 %, 7,09 %, 6,09 %, 5,86 % и 5,09 %. Это происходило за счет сужения отдельных его зон.

С 3 по 45-е сутки после операции ширина зоны покоя была меньше значений группы ДБК на 10,36 %, 7,73 %, 6,38 %, 4,06 % и 4,46 %, ширина зоны пролиферации – на 10,65 %, 9,87 %, 7,41 %, 9,42 % и 7,52 %, ширина зоны гипертрофического хряща – на 7,36 %, 5,91 %, 5,62 %, 5,39 % и 3,98 %, ширина

зоны эрозии – на 6,63 %, 5,86 %, 5,16 %, 5,02 % и 4,51 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза – на 8,66 %, 7,48 %, 6,58 %, 8,78 % и 7,15 % соответственно.

Также с 3 по 45-е сутки после операции количество первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза было меньше значений группы ДБК на 5,21 %, 4,84 %, 5,79 %, 7,37 % и 7,44 %, а количество остеобластов на единицу площади – на 7,40 %, 7,46 %, 7,17 %, 6,25 % и 7,53 %.

Сравнение с группой ТТ31500 показало, что статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии регистрировались с 10-х суток периода реадaptации.

Общая ширина мышечного хряща нижней челюсти животных группы ТТ31500Д была меньше значений группы ТТ31500 с 15 по 45-е сутки после операции на 5,54 %, 7,85 % и 6,38 %. Преимущественно это происходило за счет того, что ширина зоны пролиферации с 10 по 45-е сутки периода реадaptации была меньше значений группы ТТ31500 на 4,77 %, 7,28 %, 11,86 % и 7,70 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза с 15 по 45-е сутки – на 4,44 %, 9,55 % и 8,25 %. Также с 15 по 45-е сутки периода реадaptации меньше значений группы ТТ31500 были: ширина зоны покоя – на 4,19 %, 4,45 % и 4,89 %, ширина зоны гипертрофического хряща – на 6,03 %, 7,89 % и 6,35 %, и ширина зоны эрозии – на 5,42 %, 7,15 % и 5,80 %.

С 15 по 45-е сутки после операции количество первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза было меньше значений группы ТТ31500 на 4,81 %, 9,45 % и 8,73 %, а количество остеобластов на единицу площади – на 6,73 %, 8,73 % и 8,70 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось угнетением морфо-функционального состояния мышечных хрящей нижней челюсти с 10-х суток по окончании затравки. Как правило, отклонения достигали максимума к 24-м суткам после операции, а затем намечалась тенденция к восстановлению. Но к 45-м суткам после операции отставание большинства

показателей гистоморфометрии мышечковых хрящей нижней челюсти от значений группы ТТ31500 все еще сохранялось.

Усугубление нарушения гистологического строения мышечкового хряща нижней челюсти у крыс группы ТТ31500Д сопровождалось и усугублением дестабилизации химического состава костного вещества ветви нижней челюсти (Таблица В.4 Приложение В).

Содержание воды в ветви нижней челюсти животных группы Т1500Д с 3 по 45-е сутки после операции было больше значений группы ДБК на 12,05 %, 13,95 %, 10,56 %, 9,24 % и 8,63 %. При этом содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы ДБК на 8,05 %, 8,09 %, 4,93 %, 2,74 % и 5,78 %, а содержание органических веществ с 10 по 24-е сутки – на 5,59 %, 6,19 % и 6,91 %.

В золе ветви нижней челюсти содержание кальция и соотношение кальций/фосфор к 3 и 45-м суткам после операции было меньше значений группы ДБК на 4,79 % и 6,69 % и на 8,61 % и 8,01 %, а содержание фосфора к 3-м суткам больше на 4,18 %. Содержание калия в костной золе с 3 по 45-е сутки после операции было больше значений группы ДБК на 11,95 %, 10,56 %, 8,58 %, 8,93 % и 4,82 %, содержание натрия к 3, 10, 15 и 45-м суткам – на 8,56 %, 8,54 %, 6,77 % и 5,20 %, а содержание магния к 3, 15 и 24-м суткам – на 8,42 %, 6,99 % и 4,06 % соответственно.

Наконец, содержание цинка в золе ветви нижней челюсти было меньше значений группы ДБК с 3 по 45-е сутки после операции на 9,16 %, 12,52 %, 9,81 %, 9,35 % и 9,22 %, содержание меди с 3 по 15-е сутки – на 10,43 %, 6,32 % и 7,22 %, а содержание марганца к 10, 15 и 45-м суткам – на 7,05 %, 7,14 % и 7,48 %. Содержание железа в костной золе при этом к 3-м суткам после операции превышало значения группы ДБК на 4,99 %.

Сравнение с группой ТТ31500 показало, что статистически значимые отличия показателей химического состава ветви нижней челюсти регистрировались с 10-х суток периода реадaptации.

Содержание воды в ветви нижней челюсти животных группы ТТ31500Д с

10 по 45-е сутки после операции превышало значения группы ТТ31500 на 5,18 %, 10,12 %, 6,64 % и 9,00 %. При этом, содержание органических веществ к 15-м суткам периода реадaptации было меньше значений группы ТТ31500 на 8,52 %, а содержание минеральных веществ к 24 и 45-м суткам – на 5,07 % и 5,09 %

В костной золе содержание натрия превышало значения группы ТТ31500 к 10, 15 и 45-м суткам после операции на 6,65 %, 6,06 % и 9,29 %, содержание калия с 10 по 24-е сутки – на 12,38 %, 7,43 % и 9,39 %, а содержание магния к 15 и 24-м суткам – на 7,52 % и 6,88 %. Содержание кальция и соотношение кальций/фосфор к 45 суткам были меньше значений группы ТТ31500 на 5,16 % и 6,59 %.

Наконец, содержание меди и цинка в золе ветви нижней челюсти с 10 по 45 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 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось дестабилизацией минерального и макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава ветви нижней челюсти с 10-х суток по окончании затравки. Как правило, отклонения достигали максимума к 24-м суткам после операции, а затем намечалась тенденция к восстановлению. Но к 45-м суткам после операции отставание большинства показателей гистоморфометрии мышечковых хрящей нижней челюсти от значений группы ТТ31500 все еще сохранялось.

Дестабилизация химического состава ветви нижней челюсти у крыс группы ТТ31500Д сопровождалась и дестабилизацией ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица В.5 Приложение В).

Размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти животных группы Т1500Д вдоль оси *a* с 3 по 45-е сутки после операции были больше значений группы ДБК на 0,17 %, 0,23 %, 0,24 %, 0,21 % и 0,16 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* к 3, 10, 15 и 45-м суткам – на 0,23 %, 0,26 %, 0,33 % и 0,28 %. Также размеры кристаллитов биоминерала ветви нижней

челюсти с 10 по 45-е сутки после операции были больше значений группы ДБК на 5,62 %, 6,99 %, 4,60 % и 5,20 %. При этом коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки после операции был меньше значений группы ДБК на 7,40 %, 9,68 %, 10,17 %, 7,68 % и 6,30 %.

Сравнение с группой ТТ31500 показало, что статистически значимые отличия показателей ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти регистрировались с 10-х суток периода реадaptации.

В этом случае размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти животных группы Т1500Д вдоль оси *a* с 10 по 45-е сутки после операции были больше значений группы Т1500 на 0,13 %, 0,17 %, 0,23 % и 0,14 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* к 10, 15 и 45-м суткам – на 0,15 %, 0,26 % и 0,27 %. Также размеры кристаллитов биоминерала ветви нижней челюсти с 10 по 45-е сутки после операции были больше значений группы Т1500 на 3,73 %, 5,37 %, 7,28 % и 5,42 %. При этом коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти с 15 по 45-е сутки после операции был меньше значений группы Т1500 на 4,75 %, 5,09 % и 4,10 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях на фоне 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением (1) дестабилизации кристаллической решетки биоминерала ветви нижней челюсти с 10-х суток по окончании затравки. К 45-м суткам после операции отставание всех показателей рентгеноструктурного анализа от значений группы НБ1000 все еще сохранялось; (2) угнетения темпов роста нижних челюстей, которое обусловлено нарушениями гистологического строения мышечковых хрящей. Все это сопровождается усугублением дисбаланса макроэлементного состава и истощения микроэлементного состава костного вещества ветви нижней челюсти и дестабилизации кристаллической решетки его биоминерала.

Выявленные изменения достигают максимума, как правило, к 24-м суткам после операции, а затем намечается тенденция к их восстановлению. К 45-м суткам после операции отставание большинства исследуемых морфометрических показателей от значений группы ТТ31500 сохраняется.

### **4.3.2 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора мексидола**

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижней челюсти в период реадaptации (Таблица В.1, Приложение В).

При этом, в сравнении с группой ДБК, высота ветви нижней челюсти была меньше с 3 по 24-е сутки после операции на 5,14 %, 4,37 %, 4,93 % и 5,89 %, а высотнo-продольный коэффициент к 24-м суткам – на 2,98 %. Также толщина нижней челюсти к 3 и 10-м суткам после операции была меньше значений группы ДБК на 7,46 % и 6,44 % и на 7,98 % и 4,66 % соответственно. Наконец, высота альвеолярного отростка отставала от значений группы ДБК к 3-м суткам после операции на 8,07 %, а высота тела нижней челюсти к 10 суткам – на 4,17 %.

В сравнении с группой ТТ31500Д статистически значимые отличия определялись с 3-х суток после операции. Высота ветви нижней челюсти у животных группы ТТ31500ДМ превышала значения группы ТТ31500Д к 10 и 45 суткам после операции на 4,36 % и 4,63 %, а высотнo-продольный коэффициент с 3 по 45 сутки – на 2,99 %, 3,29 %, 3,04 %, 2,79 % и 2,23 %. Также к 15-м суткам после операции толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса превышала значения группы ТТ31500Д на 5,53 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем в сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось признаками восстановления темпов роста нижней челюсти в ходе всего периода реадaptации.

Восстановление темпов роста нижней челюсти после введения мексидола в

дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их мышечковых хрящей (Таблицы В.2-В.3, Приложение В; Рисунки 4.11-4.12).

Общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти у животных группы ТТ31500ДМ к 3, 10 и 45-м суткам периода реадaptации была меньше значений группы ДБК на 5,70 %, 4,17 % и 3,93 %. В первую очередь, это происходило из-за того, что ширина зоны субхондрального остеогенеза с 3 по 45-е сутки была меньше значений группы ДБК на 5,63 %, 4,51 %, 7,56 %, 8,87 % и 6,63 %, а ширина зоны пролиферации к 3, 10, 24 и 45-м суткам – на 6,59 %, 6,08 %, 5,52 % и 4,93 %. Также ширина зоны покоя к 3 и 10-м суткам периода реадaptации была меньше значений группы ДБК на 7,38 % и 5,88 %, ширина зоны эрозии к 3 и 45-м суткам – на 4,66 % и 4,11 %, а ширина зоны гипертрофического хряща к 3-м суткам – на 4,83 %.

Наконец, количество остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза на единицу площади с 3 по 45-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы ДБК на 5,64 %, 7,97 %, 6,80 %, 6,25 % и 5,61 %, а количество первичной спонгиозы с 10 по 45-е сутки – на 6,49 %, 5,79 %, 8,52 % и 4,99 %.

В сравнении с группой ТТ31500Д статистически значимые отличия определялись с 3-х суток после операции. При этом общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти у животных группы ТТ31500ДМ с 3 по 24-е сутки периода реадaptации была меньше значений группы ТТ31500Д на 3,11 %, 3,15 %, 3,46 % и 3,22 %, а ширина зоны пролиферации – на 4,55 %, 4,20 %, 4,31 % и 4,31 %. Также, ширина зоны гипертрофического хряща превышала значения группы ТТ31500Д к 15 и 24-м суткам периода реадaptации на 3,99 % и 5,21 %, а ширина зоны эрозии к 24-м суткам – на 4,96 %.

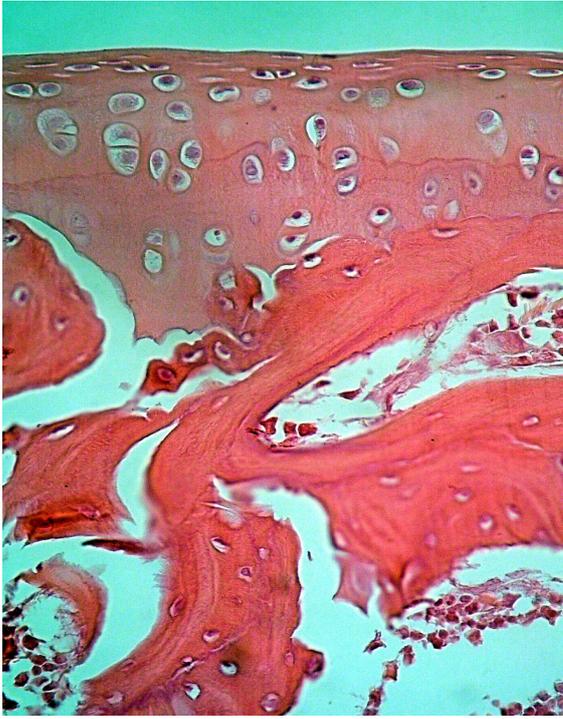


Рисунок 4.11 – Мышелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500ДМ (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

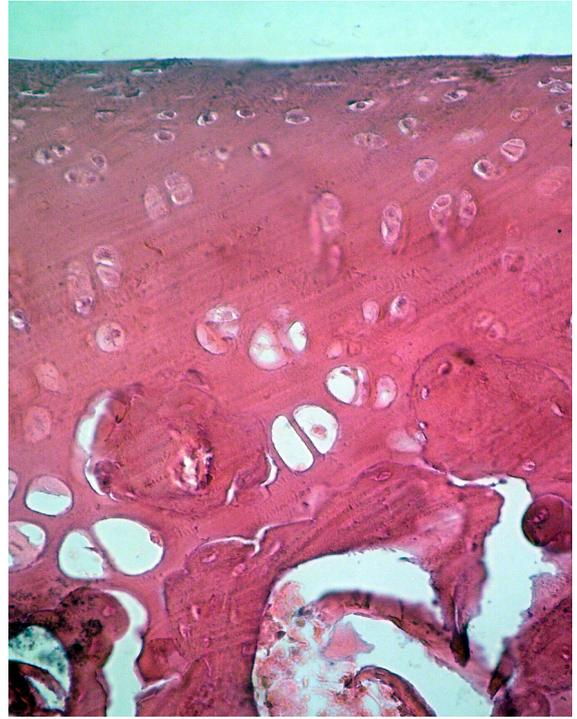


Рисунок 4.12 – Мышелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500ДМ (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной заправкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем в сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось признаками восстановления морфо-функционального состояния мышелковых хрящей нижней челюсти с 3 по 24-е сутки периода реадaptации.

Восстановление структурно-функционального состояния мышелковых хрящей нижней челюсти в условиях группы ТТ31500ДМ сопровождалось и восстановлением химического состава ветви нижней челюсти (Таблица В.4, Приложение В).

В сравнении с группой ДБК содержание воды в ветви нижней челюсти к 3-м суткам после операции было больше на 3,19 %, содержание калия с 3 по 24-е сутки – на 8,84 %, 6,03 %, 8,46 % и 4,90 %, содержание магния к 3-м суткам – на 4,47 %, а содержание натрия к 10-м суткам – на 5,52 %. Также, к 3-м суткам после

операции содержание фосфора в костной золе превышало значения группы ДБК на 4,77%, а соотношение кальций/фосфор было меньше на 4,75 %.

Наконец, содержание цинка в костной золе с 3 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы ДБК на 5,71 %, 6,23 %, 7,87 %, 5,14 % и 5,42 %, содержание меди к 3 и 15-м суткам – на 9,53 % и 6,37 %, а содержание марганца к 10 суткам – на 8,97 %. В сравнении с группой ТТ31500Д статистически значимые отличия определялись с 3-х суток после операции. При этом содержание воды в ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы ТТ31500Д на 7,91 %, 10,22 %, 12,30 %, 5,89 % и 5,72 %. 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 %, а содержание органических веществ к 10 и 15-м суткам – на 6,71 % и 9,61 %.

В золе ветви нижней челюсти содержание кальция к 45-м суткам периода реадaptации было больше значений группы ТТ31500Д на 5,21 %, а соотношение кальций/фосфор к 3 и 45-м суткам – на 4,22 % и 6,82 %. При этом содержание в костной золе натрия к 3 и 15-м суткам периода реадaptации было меньше значений группы ТТ31500Д на 6,48 % и 5,63 %, содержание магния к 15 и 24-м суткам – на 6,60 % и 6,13 %, а содержание калия к 24-м суткам – на 4,57 %.

Наконец, в золе ветви нижней челюсти содержание меди и цинка к 10-м суткам периода реадaptации превышало значения группы ТТ31500Д на 4,37 % и 7,19 %, а содержание марганца к 45-м суткам – на 5,77 %. Содержание в костной золе железа при этом к 3 и 10-м суткам после операции было меньше значений группы ТТ31500Д на 4,48 % и 5,11 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем в сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось восстановлением минерального, макро- и микроэлементного состава ветви нижней челюсти, проявления которого были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы ТТ31500ДМ сопровождались и признаками восстановления ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица В.5, Приложение В).

Размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти животных группы Т1500ДМ вдоль осей *a* и *c* с 3 по 15-е сутки после операции были больше значений группы ДБК на 0,14 %, 0,14 % и 0,14 %, и на 0,15 %, 0,16 % и 0,18 %. Также коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти к 10 и 15-м суткам после операции был меньше значений группы ДБК на 3,83 % и 4,52 %.

В сравнении с группой ТТ31500Д статистически значимые отличия определялись с 3-х суток после операции. При этом коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти 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 %. Размеры кристаллитов биоминерала ветви нижней челюсти с 15 по 45-е сутки после операции были меньше значений группы ТТ31500Д на 3,50 %, 4,91 % и 5,20 %, размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* к 15 и 24-м суткам – на 0,10 % и 0,11 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* к 15-м суткам – на 0,15 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5% раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем в сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось восстановлением ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти, проявления которого были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки, после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем в сравнении с группой ТТ31500Д, сопровождалось признаками восстановления роста нижней челюсти,

химического состава и ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки после операции и структуры мышечкового хряща с 3 по 24-е сутки после операции.

#### **4.3.3 Морфогенез нижней челюсти в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора тиотриазолина**

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижней челюсти в период реадaptации (Таблица В.1, Приложение В).

При этом в сравнении с группой ДБК высота ветви нижней челюсти и высота альвеолярного отростка к 3-м суткам после операции отставали от значений сравнения на 4,39 % и 6,21 %. Толщина нижней челюсти в области альвеолярного и восходящего контрфорсов отставала от значений группы ДБК к 3 и 10-м суткам после операции на 5,97 % и 5,45 % и на 3,82 % и 2,88 %.

В сравнении с группой ТТ31500Д статистически значимые отличия определялись с 3 по 45-е сутки после операции. Высота ветви нижней челюсти у животных группы ТТ31500ДТ с 10 по 45-е сутки после операции превышала значения сравнения на 5,04 %, 4,97 %, 5,80 % и 6,38 %, а высотно-продольный коэффициент с 3 по 45-е сутки – на 3,19 %, 2,52 %, 2,67 %, 2,93 % и 2,91 %. При этом высота тела нижней челюсти к 10-м суткам после операции превышала значения группы ТТ31500Д на 4,46 %, толщина нижней челюсти в области восходящего контрфорса к 15 и 45-м суткам – на 6,53 % и 6,16 %, а высота альвеолярного отростка к 24-м суткам – на 5,16 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой тартразином в дозе

1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем, в сравнении с группой ТТ31500Д, сопровождалось признаками восстановления темпов роста нижней челюсти в ходе всего периода реадaptации.

Восстановление темпов роста нижней челюсти после введения тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их мышцелковых хрящей (Таблицы В.2-В.3, Приложение В; Рисунки 4.13-4.14).

Общая ширина мышцелкового хряща нижней челюсти у животных группы ТТ31500ДТ к 3 и 10-м суткам периода реадaptации была меньше значений группы ДБК на 5,08 % и 3,38 %, что происходило за счет сужения отдельных его зон.

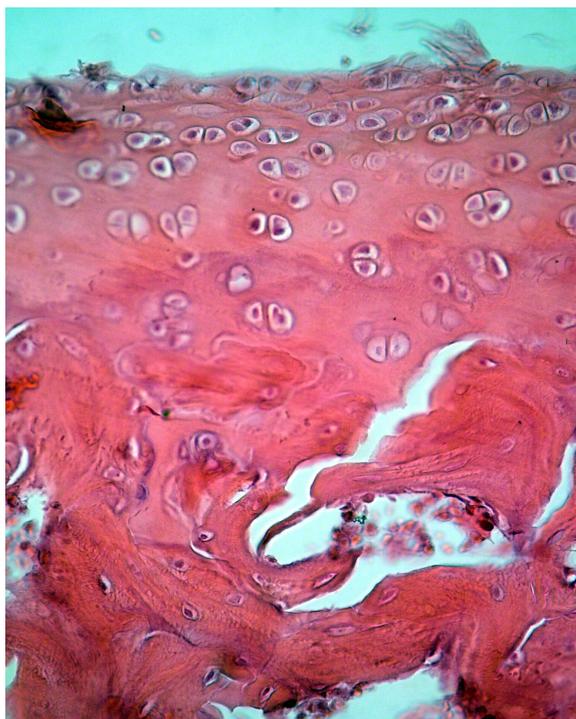


Рисунок 4.13 – Мышцелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500ДТ (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.



Рисунок 4.14 – Мышцелковый хрящ НЧ крыс группы ТТ31500ДТ (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Ширина зоны пролиферации к 3, 10, 24 и 45-м суткам периода реадaptации была меньше значений группы ДБК на 5,66 %, 4,40 %, 4,53 % и 4,29 %, ширина

зоны субхондрального остеогенеза к 3, 24 и 45-м суткам – на 4,81 %, 8,90 % и 4,31 %, ширина зоны покоя к 3 и 10-м суткам – на 6,93 % и 5,20 %, а ширина зон гипертрофического хряща и эрозии к 3-м суткам – на 4,29 % и 4,81 %.

В зоне субхондрального остеогенеза количество остеобластов на единицу площади среза с 3 по 45-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы ДБК на 5,59 %, 8,02 %, 6,94 %, 5,82 % и 5,83 %, а количество первичной спонгиозы с 10 по 45-е сутки – на 6,26 %, 6,11 %, 8,80 % и 5,41 %.

В сравнении с группой ТТ31500Д статистически значимые отличия определялись с 3 по 45-е сутки после операции. Общая ширина мышечкового хряща нижней челюсти у животных группы ТТ31500ДТ с 3 по 24-е сутки периода реадaptации превышала значения группы ТТ31500Д на 3,79 %, 4,00 %, 4,49 % и 3,92 %. При этом ширина зоны пролиферации превышала значения группы ТТ31500Д с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 5,59 %, 6,06 %, 6,11 %, 5,40 % и 3,49 %, а ширина зоны субхондрального остеогенеза к 3 и 10-м суткам – на 4,22 % и 4,14 %. Также ширина зоны гипертрофического хряща с 10 по 24-е сутки периода реадaptации превышала значения группы ТТ31500Д на 3,98 %, 5,60 % и 4,96 %, а ширина зон покоя и эрозии к 15-м суткам – на 3,91 % и 5,55 % соответственно.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем, в сравнении с группой ТТ31500Д, сопровождалось признаками восстановления морфо-функционального состояния мышечковых хрящей нижней челюсти с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление структурно-функционального состояния мышечковых хрящей нижней челюсти в условиях группы ТТ31500ДТ сопровождалось и восстановлением химического состава ветви нижней челюсти (Таблица В.4, Приложение В).

В сравнении с группой ДБК в ветви нижней челюсти содержание калия к 3 и 10-м суткам после операции возрастало на 6,45 % и 5,22 %, содержание

фосфора к 3-м суткам – на 4,88 %, а содержание натрия к 10-м суткам – на 5,10 %. Также в золе ветви нижней челюсти содержание цинка к 3 и 10-м суткам было меньше значений группы ДБК на 5,17 % и 5,73 %, соотношение кальций/фосфор к 3-м суткам – на 5,00 %, а содержание марганца к 15-м суткам – на 8,23 %.

Однако к 24-м суткам после операции в золе ветви нижней челюсти содержание кальция и соотношение кальций/фосфор были уже больше значений группы ДБК на 4,90 % и 4,82 %.

При сравнении с показателями группы ТТ31500Д содержание воды было меньше значений сравнения с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 8,40 %, 12,74 %, 12,40 %, 5,92 % и 5,17 %. При этом содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти животных группы ТТ31500ДТ с 3 по 15-е сутки периода реадaptации было больше значений группы ТТ31500Д на 5,93 %, 8,66 % и 6,16 %, а содержание органических веществ к 10 и 15 суткам – на 6,78 % и 9,31 %.

В золе ветви нижней челюсти содержание кальция к 24 и 45-м суткам после операции превышало значения группы ТТ31500Д 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 %. При этом содержание калия в костной золе с 3 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы ТТ31500Д на 4,91 %, 4,83 %, 5,49 %, 6,35 % и 5,08 %, содержание натрия к 3 и 15-м суткам – на 5,07 % и 5,47 %, а содержание магния с 15 по 45-е сутки – на 6,47 %, 5,13 % и 4,70 %.

Наконец, в золе ветви нижней челюсти животных группы ТТ31500ДТ содержание меди к 3, 10, 15 и 45-м суткам после операции 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 суткам – на 11,72 %. На этом фоне содержание железа в костной золе к 3 и 10-м суткам после операции было меньше значений группы ТТ31500Д на 4,48 % и 5,65 %.

Таким образом, одновременное внутривентрикулярное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутривентрикулярное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60 суток после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем, в сравнении с группой ТТ31500Д, сопровождалось

восстановлением минерального, макро- и микроэлементного состава ветви нижней челюсти, проявления которого были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс группы ТТ31500ДТ сопровождались и признаками восстановления ультраструктуры костного биоминерала ветви нижней челюсти (Таблица В.5, Приложение В).

В сравнении с группой ДБК в биоминерале ветви нижней челюсти коэффициент микротекстурирования к 10 суткам после операции был меньше на 3,73 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* к 15-м суткам были больше на 0,10 %.

При сравнении с показателями группы ТТ31500Д установили, что коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки после операции был больше на 5,43 %, 6,59 %, 7,66 %, 7,32 % и 5,80 %. При этом размеры элементарных ячеек биоминерала ветви нижней челюсти к 3, 10, 15 и 45-м суткам после операции были меньше аналогичных значений группы ТТ31500Д на 0,15 %, 0,15 %, 0,21 % и 0,22 %. А размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* и размеры кристаллитов с 10 по 45-е сутки – на 0,14 %, 0,14 %, 0,14 % и 0,12 %, и на 3,77 %, 4,92 %, 5,52 % и 5,65 % соответственно.

Таким образом, одновременное внутривентриальное введение тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутривентриальное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем в сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось восстановлением ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти, проявления которого были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Внутривентриальное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей в дальнейшем в сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось признаками восстановления роста нижней челюсти,

структуры мышечкового хряща, химического состава и ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти с 3 по 45-е сутки после операции.

Результаты, представленные в данной главе, опубликованы в следующих работах [15, 18, 21, 29, 38, 41, 238, 270, 361].

## МОРФОГЕНЕЗ НИЖНЕГО РЕЗЦА У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА

### 5.1 Морфогенез нижнего резца у половозрелых белых крыс контрольной группы

У животных группы КПК сохранялся достаточно интенсивный рост нижнего резца. Так, в течение всего периода длина нижнего резца увеличилась на 5,55 % с  $21,10 \pm 0,28$  до  $22,34 \pm 0,31$ , ширина – на 16,17 % с  $1,14 \pm 0,02$  до  $1,36 \pm 0,02$ , а высота – на 11,66 % с  $1,59 \pm 0,03$  до  $1,80 \pm 0,03$  соответственно (Таблица Г.1, Приложение Г).

Ширина и толщина молярного ряда также имеет значение при исследовании морфогенеза нижней челюсти, в данном случае, толщина увеличивалась на 3,00 % с  $1,94 \pm 0,04$  до  $2,00 \pm 0,03$ , а ширина – на 1,86 % с  $6,83 \pm 0,04$  до  $6,96 \pm 0,06$  в течение периода с 3 по 45-е сутки исследования.

Высокие темпы роста нижнего резца контрольных крыс обеспечивались, в первую очередь, высокой морфофункциональной активностью одонтобластов нижнего резца (Таблица Г.2, Приложение Г; Рисунки 5.1-5.2).

За период с 3 по 45-е сутки наблюдения у животных группы КПК ширина слоя одонтобластов уменьшилась с  $59,82 \pm 0,85$  мкм до  $56,95 \pm 0,90$  мкм, в результате чего ширина слоя предентина также уменьшилась с  $43,16 \pm 0,55$  мкм до  $41,14 \pm 0,73$  мкм. При этом, ширина слоя дентина увеличивалась с  $138,14 \pm 2,06$  мкм до  $143,27 \pm 2,04$  мкм, а суммарная толщина слоев дентина – с  $181,30 \pm 1,99$  мкм до  $184,41 \pm 2,59$  мкм. Увеличивался в ходе исследования и мезиодистальный размер нижнего резца – с  $931,53 \pm 13,95$  мкм до  $952,07 \pm 10,96$  мкм.

Такие изменения свидетельствуют о высокой интенсивности как процессов дентиногенеза, так и роста нижних резцов у животных группы КПК.

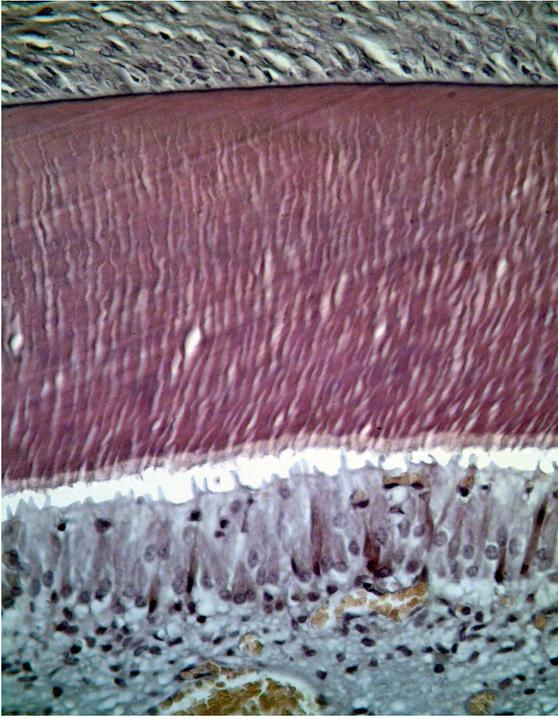


Рисунок 5.1 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы КПК на уровне 3 моляра (контроль к 3 суткам эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

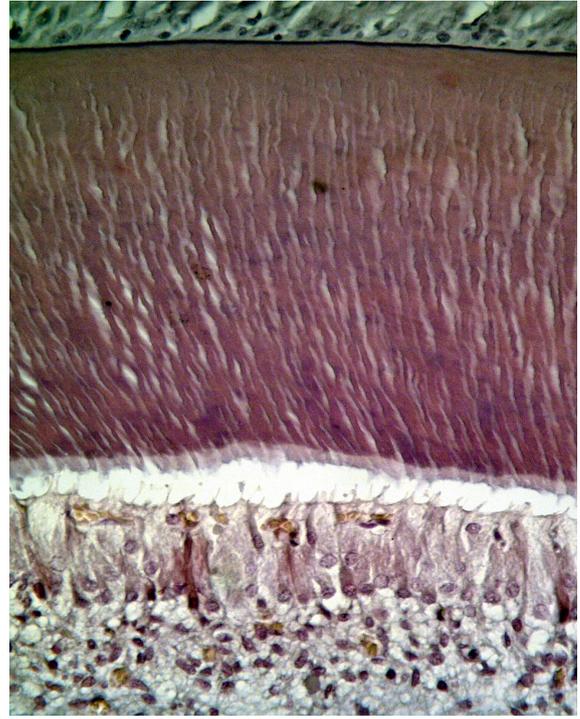


Рисунок 5.2 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы КПК на уровне 3 моляра (контроль к 45 суткам эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Возрастные изменения гистологического строения нижних резцов сопровождались и изменениями химического состава их основного составляющего компонента - дентина (Таблица Г.3, Приложение Г).

За период с 3-х по 45-е сутки наблюдения содержание воды и органических веществ в дентине нижнего резца уменьшилось с  $10,75 \pm 0,24$  % до  $10,35 \pm 0,11$  % и с  $20,30 \pm 0,30$  % до  $19,69 \pm 0,03$  %, а содержание минеральных веществ увеличилось с  $68,95 \pm 0,31$  % до  $69,96 \pm 0,11$  %.

При этом в золе дентина нижнего резца в ходе наблюдения содержание кальция увеличилось с  $26,06 \pm 0,30$  % до  $27,36 \pm 0,40$  %, содержание фтора – с  $2,00 \pm 0,03$  % до  $2,15 \pm 0,02$  %, содержание магния – с  $2,12 \pm 0,03$  % до  $2,32 \pm 0,03$  %, а содержание фосфора – с  $13,51 \pm 0,10$  % до  $13,86 \pm 0,15$  %. В результате соотношение кальций/фосфор в ходе наблюдения несколько увеличивалось с  $1,93 \pm 0,02$  до  $1,97 \pm 0,02$ . Содержание гидрофильных элементов в дентине нижнего резца в ходе наблюдения уменьшалось. В итоге содержание натрия уменьшилось с

0,90±0,01 % до 0,81±0,01 %, а содержание калия – 0,62±0,01 % до 0,55±0,01 %.

Микроэлементный состав дентина нижнего резца животных группы КПК характеризовался постепенным истощением. За время с 3 по 45 сутки наблюдения содержание меди в золе дентина уменьшилось с 2,89±0,04 мг% до 2,79±0,04 мг%, содержание марганца – с 0,78±0,01 мг% до 0,73±0,01 мг%, содержание цинка – с 2,24±0,03 мг% до 2,13±0,03 мг%, а содержание железа колебалось в пределах 0,83-0,84 мг%.

Таким образом, химический состав дентина нижнего резца у крыс группы КПК характеризовался постепенным снижением содержания органических веществ и увеличением содержания минерального компонента с пропорциональными изменениями макро- и микроэлементного состава.

Возрастные изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы КПК сопровождались и изменениями ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца (Таблица Г.4, Приложение Г).

За период наблюдения параметры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль осей *a* и *c* увеличились с 9,362±0,002 10<sup>-10</sup> М до 9,368±0,003 10<sup>-10</sup> М и с 6,821±0,003 10<sup>-10</sup> М до 6,827±0,002 10<sup>-10</sup> М. Соотношение размеров элементарных ячеек *c/a* при этом в ходе мониторинга практически не изменялось и колебалось в пределах 72,86-72,88 у.е., что свидетельствует о динамическом равновесии процессов нуклеации и резорбции в данный возрастной период. Также, за период исследования увеличились размеры кристаллитов и коэффициент микротекстурирования – с 29,13±0,35 нМ до 30,17±0,32 нМ и с 0,5553±0,0040 у.е. до 0,5657±0,0044 у.е.

Это свидетельствует о продолжающихся у животных группы КПК в репродуктивный возрастной период процессах роста кристаллов и упорядочивания кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца.

Одновременно со стабилизацией химического состава и ультраструктуры дентина нижних резцов у крыс контрольной группы наблюдались и явления стабилизации прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть (Таблица Г.5, Приложение Г).

С 1 по 60 сутки мониторинга удельная стрела прогиба комплекса нижний резец / нижняя челюсть уменьшилась с  $6,32 \pm 0,09$  Н/мкМ до  $6,05 \pm 0,10$  Н/мкМ, что свидетельствует об увеличении ее жесткости. Остальные показатели механической прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть в ходе мониторинга увеличивались: разрушающий момент – с  $117,45 \pm 1,64$  НмкМ до  $128,27 \pm 1,85$  НмкМ, предел прочности – с  $471,70 \pm 7,10$  до  $431,63 \pm 6,27$  ГПа, а минимальная работа разрушения – с  $77,85 \pm 0,94$  мДж до  $86,26 \pm 1,47$  мДж. Модуль упругости комплекса нижний резец-нижняя челюсть при этом уменьшился с  $21,34 \pm 0,26$  ГПа до  $19,31 \pm 0,30$  ГПа.

Таким образом, в нижнем резце у крыс группы КПК темпы роста все еще достаточно высокие так же, как и морфофункциональная активность одонтобластов. Химический состав характеризуется снижением содержания воды и органических веществ и увеличением содержания минерального компонента с пропорциональными изменениями макро- и микроэлементного состава дентина. Ультраструктура биоминерала дентина нижнего резца характеризуется постепенным увеличением размеров элементарных ячеек, кристаллитов и коэффициента микротекстурирования (то есть, увеличением степени упорядоченности кристаллической решетки). Прочностные характеристики комплекса нижний резец / нижняя челюсть у животных группы КПК с увеличением возраста также увеличиваются.

## **5.2 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата и возможности его коррекции**

### **5.2.1 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки**

Внутрижелудочное введение группе НБ1000 подопытных лабораторных животных натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток

сопровождалось угнетением роста нижних зубов. К 3-м суткам по окончании затравки максимальная длина, ширина и высота нижнего резца была меньше значений группы КПК на 6,03 %, 8,75 % и 6,31 % (Таблица Г.1, Приложение Г). Размеры молярного ряда при этом статистически незначимо отставали от значений группы КПК.

В дальнейшем темпы роста нижнего резца постепенно восстанавливались, но его максимальная длина оставалась меньше значений группы КПК к 10, 15 и 24-м суткам эксперимента на 5,90 %, 6,10 % и 5,32 %, его ширина при выходе из альвеолы к 10 и 45-м суткам – на 9,64 % и 5,26 %, а его высота к 10, 15 и 24-м суткам – на 7,76 %, 5,93 % и 6,61 %. Ширина молярного ряда к 10 и 15-м суткам эксперимента также была меньше значений КПК группы на 4,32 % и 5,00 %, что следует рассматривать как повышение уровня стираемости зубов, а не как замедление ростовых процессов моляров.

Таким образом, в условиях группы НБ1000 наблюдалось угнетение ростовых процессов в нижних резцах, наиболее выраженное сразу по окончании период затравки. Признаки угнетения ростовых процессов в нижнем резце сохранялись до 24-х суток периода реадaptации.

Замедление темпов роста нижнего резца у крыс группы НБ1000 обеспечивалось, в первую очередь, угнетением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Г.2, Приложение Г; Рисунки 5.3-5.4).

Гистоморфометрическое исследование поперечного среза нижнего резца на уровне третьего большого коренного зуба показало, что 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 %, в результате чего ширина слоя предентина к 3 и 10 суткам также была меньше контрольной на 6,47 % и 7,25 %.

Ширина слоя минерализованного дентина и суммарная толщина всех слоев дентина также с 3 по 24 сутки периода реадaptации были меньше значений группы КПК на 5,79 %, 6,57 %, 5,26 % и 4,13 %, и на 5,96 %, 6,73 %, 4,93 % и

4,16 %. Мезио-дистальный размер нижнего резца отставал от значений группы КПК к 10 и 15-м суткам периода реадaptации на 4,09 % и 4,33 %.

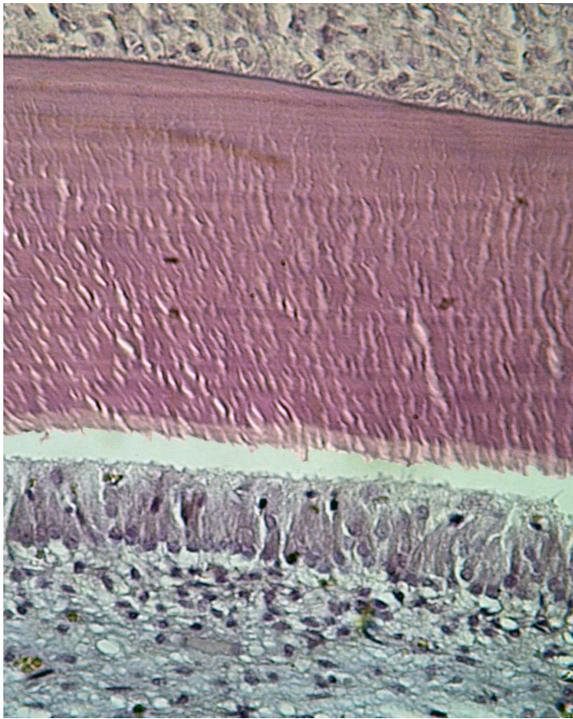


Рисунок 5.3 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы НБ1000 на уровне 3 моляра (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

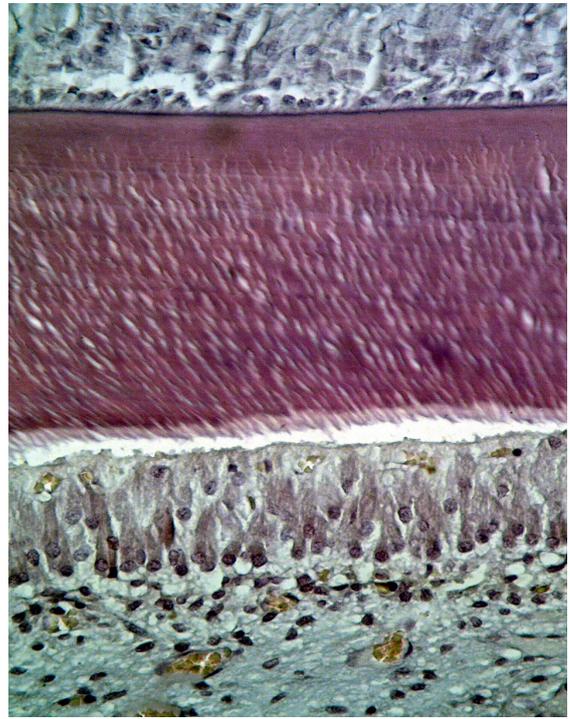


Рисунок 5.4 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы НБ1000 на уровне 3 моляра (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось угнетением дентиногенеза и темпов роста нижнего резца, которое было максимально выражено на 3-и сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливалось. К 45-м суткам эксперимента статистически значимые отличия от группы КПК для показателей гистоморфометрии нижнего резца уже не регистрировались.

Изменения гистологического строения нижних резцов у животных группы НБ1000 сопровождалось и изменениями химического состава их основной составляющей – дентина (Таблица Г.3, Приложение Г).

Содержание воды в дентине нижнего резца животных группы НБ1000 с 3 по 45е сутки после окончания затравки превышало значения группы КПК на 37,31 %, 32,61 %, 33,09 %, 25,83 % и 24,19 %. Содержание минеральных веществ в дентине нижнего резца с 3 по 45-е сутки после окончания затравки было меньше значений группы КПК на 4,07 %, 3,62 %, 3,90 %, 2,93 % и 2,64 %, а содержание органических веществ с 3 по 24-е сутки – на 5,94 %, 5,61 %, 5,03 % и 3,79 %.

В золе дентина содержание кальция и фтора 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 9,76 %, 6,21 %, 4,79 %, 5,03 % и 6,18 % соответственно. Содержание фосфора в дентине нижнего резца при этом недостоверно превышало значения группы КПК, в результате чего соотношение кальций/фосфор отставало от значений сравнения с 3 по 45-е сутки после окончания затравки на 10,59 %, 8,11 %, 8,87 %, 8,02 % и 6,88 %.

При этом, содержание магния в золе дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки после окончания затравки было больше значений группы КПК на 8,23 %, 6,22 %, 7,35 %, 4,84 % и 4,80 %, содержание натрия к 3, 10, 15 и 45-м суткам – на 11,15 %, 12,32 %, 5,54 % и 10,23 %, а содержание калия к 3, 10 и 45-м суткам – на 11,95 %, 6,32 % и 8,01 %.

В дентине нижнего резца 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 %. Содержание железа в дентине к 10-м суткам после операции превышало значения группы КПК на 5,07 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось дестабилизацией минерального и макроэлементного состава нижнего резца, а также истощением микроэлементного состава, которые были максимально выражены, как правило, на 3-и сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливались. К 45-м суткам эксперимента статистически

значимые отличия от группы КПК для показателей химического состава дентина нижнего резца уже не регистрировались.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы НБ1000 сопровождались и дестабилизацией ультраструктуры его биоминерала (Таблица Г.4, Приложение Г).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* с 3 по 45-е сутки периода реадaptации были больше значений группы КПК на 0,19 %, 0,19 %, 0,17 %, 0,23 % и 0,15 %, а размеры вдоль оси *c* с 3 по 24-е сутки – на 0,22 %, 0,25 %, 0,21 % и 0,21 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца также 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 биоминерала дентина с 3 по 45-е сутки периода реадaptации был меньше значений группы КПК на 8,23 %, 6,53 %, 8,12 %, 6,77 % и 4,90 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось дестабилизацией ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца, которая, как правило, была максимально выражена на 3-10-е сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливалась. К 45-м суткам эксперимента сохранялись статистически значимые отличия некоторых исследуемых показателей от значений группы КПК.

Дестабилизация химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца в условиях группы НБ1000 находила отражение и в нарушении прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть (Таблица Г.5, Приложение Г). При этом нарушения прочности были максимальными на 3-и сутки после окончания затравки и к 45-м суткам периода реадaptации практически полностью восстанавливались.

Разрушающий момент комплекса нижний резец / нижняя челюсть был меньше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки эксперимента на 7,04 %, 8,25 %, 6,67 %, 4,84 % и 5,52 %, а предел прочности с 3 по 24-е сутки – на 6,88 %, 5,61 %, 6,67 %, 4,84 % и 5,52 %.

4,23 % и 4,73 %. Также, минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть была меньше значений группы КПК с 3 по 15-е сутки эксперимента на 8,09 %, 6,34 % и 6,24 %, а модуль упругости к 3-м суткам – на 5,40 %. При этом, удельная стрела прогиба комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 15-е сутки эксперимента превышала значения группы КПК на 6,12 %, 5,76 % и 4,85 %.

Таким образом, в условиях группы НБ1000 наблюдалось нарушение прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть, наиболее выраженное сразу по окончании период затравки. Нарушение прочности было максимальным на 3-и сутки после окончания затравки и к 45-м суткам периода реадaptации практически полностью восстанавливались.

Внутрижелудочное зондовое введение подопытным животным натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось угнетением темпов роста нижних резцов, которое было обусловлено снижением морфо-функциональной активности одонтобластов. Все это сопровождалось дисбалансом макроэлементного состава и истощением микроэлементного состава дентина нижнего резца, и дестабилизацией кристаллической решетки его биоминерала, а также нарушением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть.

После прекращения воздействия условий группы НБ1000 на подопытных животных выявленные изменения постепенно восстанавливались и после 24-го дня наблюдения достоверные отличия исследуемых показателей от группы КПК регистрировались в единичных случаях.

### **5.2.2 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора мексидола**

При одновременном внутрижелудочном введении натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутримышечном введении 5% раствора мексидола из

расчета 50 мг/кг/сутки (группа НБ1000М) негативное влияние условий эксперимента на темпы роста нижних резцов в значительной степени сглаживалось (Таблица Г.1, Приложение Г).

В сравнении с группой КПК длина нижнего резца оставалась меньше к 3-м суткам периода реадaptации на 4,60 %, в ширина нижнего резца при выходе из альвеолы к 10-м суткам – на 4,31 %. В сравнении с группой НБ1000 у животных группы НБ1000М ширина нижнего резца при выходе из альвеолы с 3 по 24-е сутки периода реадaptации была больше на 5,48 %, 6,67 %, 5,00 % и 5,88 %. Статистически значимые отличия органомерических характеристик моляров выявлены не были.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки, в дальнейшем сравнении с группой НБ1000, сопровождалось признаками восстановления темпов роста нижнего резца. Это проявлялось в преобладании отдельных органомерических показателей нижнего резца в группе НБ1000М над показателями группы НБ1000 в период с 3 по 24-е сутки наблюдения.

Восстановление темпов роста нижнего резца после одновременного внутрижелудочного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутримышечного введения 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки (группа НБ1000М) было обусловлено восстановлением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Г.2, Приложение Г; Рисунки 5.5-5.6).

Статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии нижнего резца у животных группы НБ1000М от значений группы КПК наблюдались лишь до 10-х суток периода реадaptации. При этом ширина слоя одонтобластов к 3-м суткам периода реадaptации была меньше значений группы КПК на 6,11 %, а ширина слоя минерализованного дентина – на 4,33 %. Также, суммарная ширина всех слоев дентина была меньше значений группы КПК к 3 и 10-м суткам периода реадaptации на 3,54 % и 3,96 %.

В сравнении с группой НБ1000 у животных группы НБ1000М ширина слоя

предентина к 10 и 24-м суткам периода реадaptации превышала значения сравнения на 4,85 % и 5,40 %, а ширина слоя дентина и суммарная ширина слоев дентина к 15-м суткам – на 4,97 % и 4,70 %.

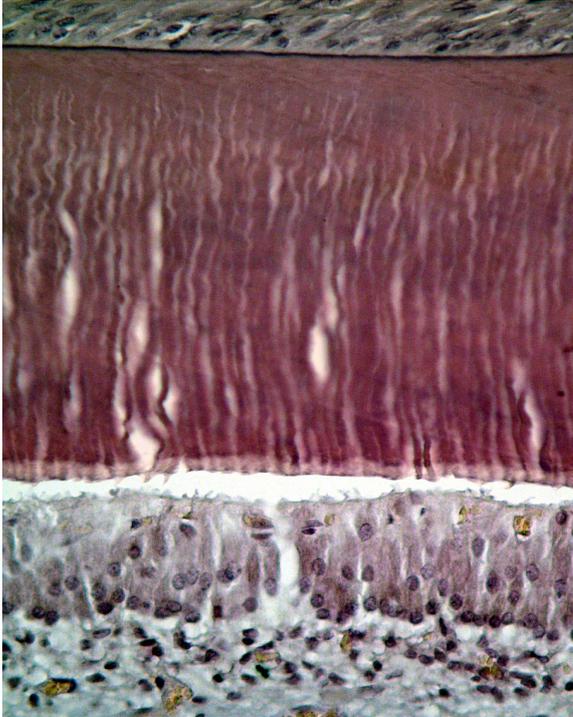


Рисунок 5.5 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы НБ1000М (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

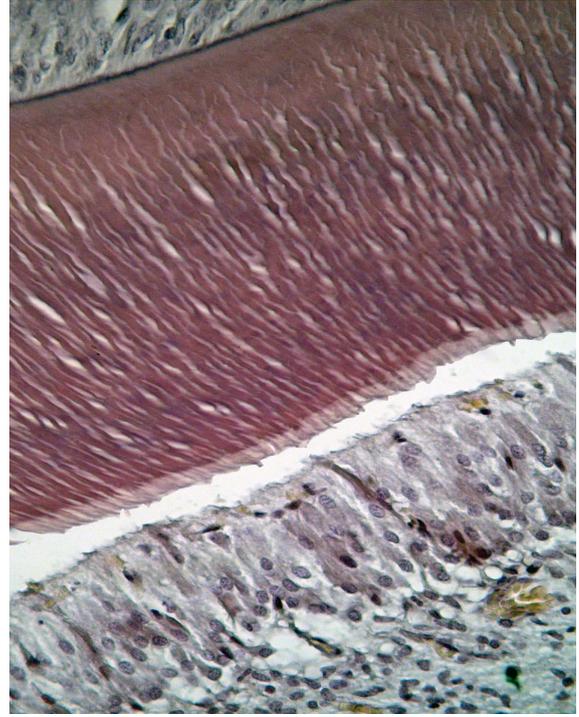


Рисунок 5.6 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы НБ1000М (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки, в дальнейшем сравнении с группой НБ1000, сопровождалось признаками восстановления гистологического строения нижнего резца. Это проявлялось в преобладании отдельных показателей гистоморфометрии нижнего резца в группе НБ1000М над показателями группы НБ1000 в период с 10 по 24-е сутки наблюдения.

Восстановление гистологического строения нижних резцов у животных группы НБ1000М сопровождалось и восстановлением химического состава их основной составляющей – дентина (Таблица Г.3, Приложение Г).

В сравнении с группой КПК статистически значимые изменения химического состава дентина нижнего резца определялись во все исследуемые сроки периода реадaptации. При этом, содержание воды в дентине животных группы НБ1000М к 3 и 45-м суткам периода реадaptации было больше значений группы КПК на 24,07 % и 23,72 %, а содержание минеральных веществ – меньше на 2,83 % и 2,67 %.

В золе дентина нижнего резца содержание фосфора к 3-м суткам и содержание магния к 10 суткам периода реадaptации были больше значений группы КПК на 3,54 % и 6,22 %, а содержание фтора к 24-м суткам и содержание кальция к 45 суткам – меньше на 5,77 % и 4,15 %. Соотношение кальций/фосфор в дентине нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 4,23 %, 4,05 %, 4,60 %, 4,97 % и 6,43 %.

Наконец, содержание марганца в золе дентина к 3, 15 и 24 суткам периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 5,30 %, 7,71 % и 5,02 %, а содержание цинка к 3, 10 и 24 суткам – на 10,20 %, 9,16 % и 6,90 %. При этом содержание железа в золе дентина нижнего резца к 3, 10 и 24 суткам периода реадaptации было больше значений группы КПК на 6,44 %, 9,44 % и 6,97 %.

В сравнении с группой НБ1000 статистически значимые изменения химического состава дентина нижнего резца также определялись во все исследуемые сроки периода реадaptации.

Содержание воды в дентине животных группы НБ1000М с 3 по 24-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы НБ1000 на 9,64 %, 15,96 %, 17,78 % и 13,79 %, а содержание минеральных веществ к 15-м суткам и содержание органических веществ к 24-м суткам – больше на 2,92 % и 4,42 %.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция к 3 и 15-м суткам периода реадaptации было больше значений группы НБ1000 на 7,20 % и 4,80 %, а содержание фтора к 3 и 10-м суткам – на 9,72 % и 6,02 %. При этом соотношение кальций/фосфор в дентине нижнего резца с 3 по 24-е сутки периода реадaptации было больше значений группы НБ1000 на 7,11 %, 4,41 %, 4,69 % и 3,31 %. В этих условиях содержание натрия в золе дентина к 3, 10, 24 и 45-м суткам периода

реадаптации было меньше значений группы НБ1000 на 6,59 %, 8,66 %, 6,13 % и 7,36 %, а содержание калия к 3 и 10-м суткам – на 8,01 % и 6,83 %.

Содержание марганца в золе дентина к 3 и 10-м суткам периода реадаптации 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 %.

Таким образом, одновременное внутривентрикулярное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5% раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось признаками восстановления минерального и химического состава дентина нижнего резца, которые были выражены преимущественно с 3 по 24-е сутки периода реадаптации.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы НБ1000М сопровождалось и признаками восстановления ультраструктуры его биоминерала (Таблица Г.4, Приложение Г).

В сравнении с группой КПК у животных группы НБ1000М размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* к 3, 15 и 24-м суткам периода реадаптации были больше на 0,11 %, 0,09 % и 0,10 %, а размеры вдоль оси *c* к 24-м суткам – на 0,13 %. Коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 24-е сутки периода реадаптации был меньше значений группы КПК на 6,24 %, 3,96 %, 5,08 % и 3,37 %.

В сравнении с группой НБ1000 статистически значимые изменения ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца определялись во все исследуемые сроки периода реадаптации.

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* к 10 и 24-м суткам периода реадаптации были меньше значений группы НБ1000 на 0,13 % и 0,14 %, а размеры вдоль оси *c* к 3-м суткам – на 0,11 %. При этом, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина с 10 по 45-е сутки периода реадаптации превышал значения группы НБ1000 на 2,75 %, 3,31 %, 3,64 % и 3,31 %.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось признаками восстановления ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца в условиях группы НБ1000М находило отражение в признаках восстановления прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть (Таблица Г.5, Приложение Г).

В сравнении с группой КПК минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть была меньше с 3 по 15-е сутки на 5,49 %, 5,58 % и 4,82 %, предел прочности к 3 и 10-м суткам – на 5,31 % и 4,58 %, а модуль упругости к 3-м суткам – на 4,53 %. Удельная стрела прогиба к 3 суткам эксперимента оставалась больше значений группы КПК на 4,23%.

В сравнении с группой НБ1000 статистически значимые отличия наблюдались лишь к 24 и 45-м суткам периода реадaptации. При этом, к 24-м суткам периода реадaptации удельная стрела прогиба отставала от значений группы НБ1000 на 6,01 %, а разрушающий момент к 45 суткам превышал их на 4,55 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки, одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки, в дальнейшем сравнении с группой НБ1000 сопровождалось признаками восстановления прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть к 24 и 45-м суткам периода реадaptации. Одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось признаками восстановлением темпов роста нижнего резца, минерального, макро- и микроэлементного состава дентина нижнего резца и ультраструктуры кристаллической решетки его биоминерала с 3-х суток периода реадaptации, восстановлением морфо-функциональной активности одонтобластов

с 10-х суток периода реадaptации, а также прочности комплекса нижняя челюсть / нижний резец с 24-х суток периода реадaptации.

### **5.2.3 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора тиотриазолина**

При одновременном внутрижелудочном введении натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинном введении тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки (группа НБ1000Т) негативное влияние условий эксперимента на темпы роста нижних резцов в значительной степени сглаживалось (Таблица Г.1, Приложение Г).

При этом, статистически значимые отличия от значений группы КПК регистрировались лишь в единственном случае к 10-м суткам периода реадaptации высота резца при выходе из альвеолы отставала от значений группы КПК на 4,74 %.

Сравнение со значениями группы НБ1000 показало, что в группе НБ1000Т статистически значимые отличия показателей органометрии нижнего резца регистрировались с 3-х суток периода реадaptации. Ширина нижнего резца при выходе из альвеолы с 3 по 15-е сутки периода реадaptации превышала значения группы НБ1000 на 6,85 %, 8,00 % и 7,25 %, ширина нижнего резца при выходе из альвеолы с 15 по 45-е сутки – на 5,41 %, 5,31 % и 4,13 %, а длина нижнего резца к 45-м суткам – на 4,01 %.

Статистически значимые отличия органометрических характеристик моляров выявлены не были.

Восстановление темпов роста нижнего резца после одновременного внутрижелудочного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинного введения тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки (группа НБ1000Т) было обусловлено восстановлением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Г.2, Приложение Г; Рисунки 5.7-5.8).

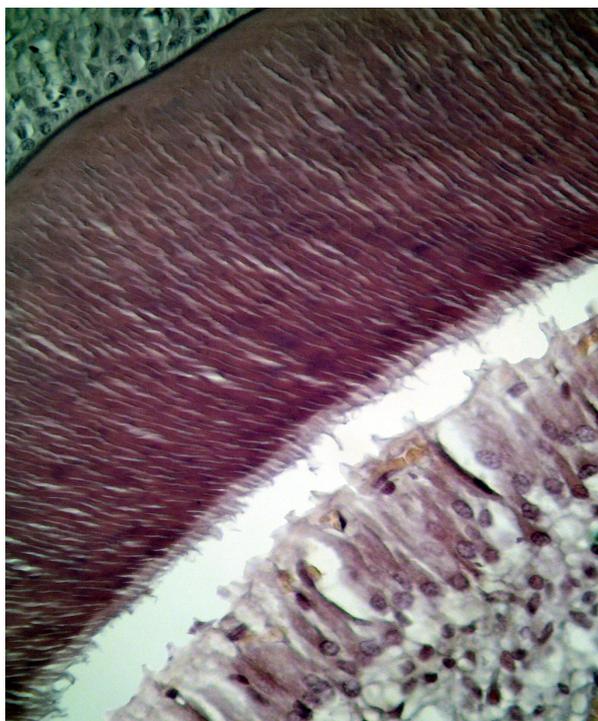


Рисунок 5.7 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы НБ1000Т (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

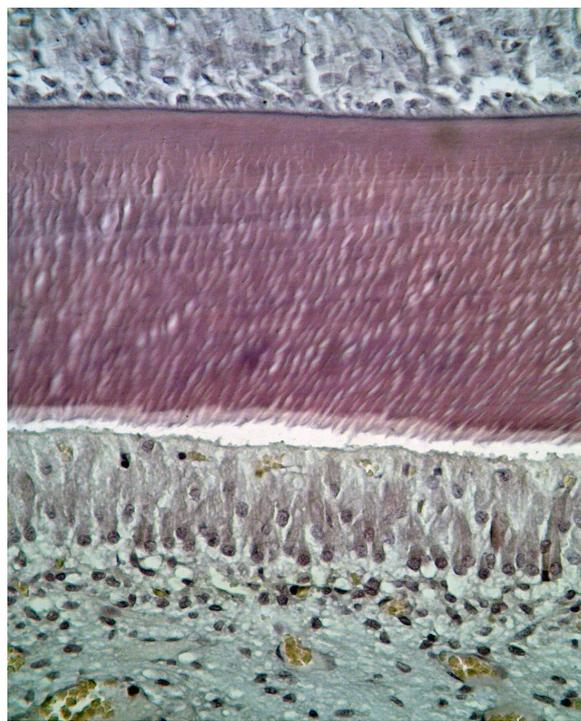


Рисунок 5.8 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы НБ1000Т (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии нижнего резца у животных группы НБ1000Т от значений группы КПК наблюдались лишь на 3 сутки периода реадaptации, когда ширина слоя одонтобластов была меньше значений сравнения на 4,86 %.

Сравнение со значениями группы НБ1000 показало, что в группе НБ1000Т статистически значимые отличия регистрировались с 3 по 24 сутки периода реадaptации. Ширина слоя одонтобластов к 3 и 24 суткам превышала значения группы НБ1000 на 5,03 % и 5,45 %, ширина предентина с 10 по 24 сутки – на 5,73 %, 4,66 % и 5,16 %, а ширина минерализованного дентина к 10 и 15-м суткам – на 3,97 % и 5,20 %. В результате суммарная ширина слоев дентина с 3 по 15 сутки периода реадaptации превышала значения группы НБ1000 на 3,53 %, 4,38 % и 5,07 %.

Также, мезиодистальный размер нижнего резца к 10 и 15-м суткам периода реадaptации превышал значения группы без коррекции на 4,46 % и 4,78 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки, одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки, в дальнейшем сравнении с группой НБ1000 сопровождалось признаками восстановления гистологического строения нижнего резца. Это проявлялось в преобладании отдельных показателей гистоморфометрии нижнего резца в группе НБ1000М над показателями группы НБ1000 в период с 3 по 24-е сутки наблюдения.

Восстановление гистологического строения нижних резцов у животных группы НБ1000Т сопровождалось и восстановлением химического состава их основной составляющей – дентина (Таблица Г.3, Приложение Г).

При этом статистически значимые отличия от значений группы КПК регистрировались в единичных случаях: к 3-м суткам периода реадaptации содержание воды в дентине нижнего резца было больше значений группы КПК на 11,61 %, а содержание железа к 10-м суткам – на 4,55 %. Также соотношение кальций / фосфор в золе дентина к 3 и 10 суткам периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 3,03 % и 3,73 %, а содержание марганца к 3-м суткам – на 4,20 %.

Сравнение со значениями группы НБ1000 показало, что в группе НБ1000Т статистически значимые отличия регистрировались с 3 по 24-е сутки периода реадaptации.

Содержание воды в дентине нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы НБ1000 на 18,71 %, 20,48 %, 23,59 %, 19,42 % и 15,61 %. При этом, содержание органических веществ в дентине превышало значения группы НБ1000 к 3 и 10-м суткам на 4,88 % и 5,15 %, а содержание минеральных веществ с 10 по 45 сутки периода реадaptации – на 3,08 %, 4,04 %, 2,87 % и 2,09 %.

В золе дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации содержание кальция было больше значений группы НБ1000 на 7,59 %, 4,46 %, 6,55 %, 4,31 % и 4,74 %, а соотношение кальций/фосфор – на 8,46 %, 4,77 %, 7,01 %, 6,85 % и 5,05 %. Также содержание фтора в дентине превышало значения

группа НБ1000 к 3, 10 и 45-м суткам периода реадaptации – на 10,35 %, 6,63 % и 7,37 %.

При этом содержание натрия в золе дентина нижнего резца к 3, 10 и 45-м суткам периода реадaptации было меньше значений группы НБ1000 на 7,59 %, 9,09 % и 10,40 %, содержание калия к 3, 15 и 45-м суткам – на 9,24 %, 6,90 % и 5,98 %, а содержание магния с 15 по 45-е сутки – на 5,81 %, 4,86 % и 4,69 %.

В золе дентина нижнего резца содержание цинка с 3 по 45-е сутки периода реадaptации 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 % соответственно.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось признаками восстановления минерального, макро- и микроэлементного состава дентина нижнего резца, которые были выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы НБ1000Т сопровождалось и признаками восстановления ультраструктуры биоминерала дентина (Таблица Г.4, Приложение Г).

В сравнении с группой КПК у животных группы НБ1000Т размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* к 24-м суткам периода реадaptации были больше на 0,09 %, а размеры кристаллитов к 45-м суткам – на 3,62 %. При этом, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина к 3, 15 и 24-м суткам был меньше значений группы НБ1000 на 5,70 %, 4,60 % и 2,96 %.

Сравнение со значениями группы НБ1000 показало, что в группе НБ1000Т статистически значимые отличия показателей ультраструктуры биоминерала дентина регистрировались с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *c* к 3 и 10-м суткам периода реадaptации были меньше значений группы

НБ1000 на 0,16 % и 0,15 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* к 10, 24 и 45-м суткам – на 0,13 %, 0,16 % и 0,11 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина также с 3 по 15-е сутки периода реадaptации были меньше значений группы НБ1000 на 3,87 %, 5,23 % и 4,80 %. Наконец, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина с 3 по 45-е сутки периода реадaptации превышал значения группы НБ1000 на 2,76%, 3,43%, 3,83%, 4,09% и 3,33%.

Таким образом, одновременное внутрижелудочное введение натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки тела и внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось признаками восстановления ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца, которые выражены с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца в условиях группы НБ1000Т находило отражение в признаках восстановления прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть (Таблица Г.5, Приложение Г).

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось тенденцией к восстановлению прочности комплекса нижний резец-нижняя челюсть в период реадaptации. При этом, статистически значимые отличия от значений группы КПК регистрировались лишь к 3 суткам эксперимента, когда предел прочности и минимальная работа разрушения были меньше них на 4,68 % и 4,88 %.

Сравнение со значениями группы НБ1000 показало, что в группе НБ1000Т статистически значимые отличия показателей прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть регистрировались с 10-х суток периода реадaptации. При этом предел прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть у животных группы НБ1000Т превышал значения группы НБ1000 с 10 по 45-е сутки периода реадaptации на 4,83 %, 4,14 %, 4,54 % и 4,87 %, а удельная стрела прогиба к 10 суткам была меньше значений сравнения на 4,54 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки, в дальнейшем сравнении с группой НБ1000 сопровождалось признаками восстановления: (1) прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 10 по 45-е сутки периода реадaptации; (2) темпов роста нижнего резца, которое обусловлено восстановлением морфофункциональной активности одонтобластов. Это сопровождалось, в сравнении с группой без коррекции, восстановлением минерального, макро- и микроэлементного состава дентина нижнего резца и ультраструктуры кристаллической решетки его биоминерала с 3-х суток периода реадaptации, а также прочности комплекса нижняя челюсть-нижний резец с 10-х суток периода реадaptации.

### **5.3 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина**

#### **5.3.1 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки**

Внутрижелудочное введение группе ТТ31500 подопытных лабораторных животных тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток также сопровождалось угнетением роста нижних зубов.

К 3-м суткам по окончании затравки максимальная длина нижнего резца была меньше значений группы КПК на 7,52 %, а его ширина и высота при выходе из альвеолы – на 11,25 % и 9,01 % (Таблица Г.1, Приложение Г). Меньше значений группы КПК была и ширина молярного ряда на 4,41 %, что является признаком повышения уровня стираемости зубов, а не снижением темпов их роста. В дальнейшем темпы роста нижнего резца постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам по окончании затравки все еще сохранялись отличия от группы КПК. При этом, максимальная длина нижнего резца оставалась меньше значений

группы КПК во все сроки реадaptации на 7,71 %, 7,36 %, 6,74 % и 4,16 %, а его ширина и высота при выходе из альвеоля – на 9,64 %, 9,52 %, 7,78 % и 8,42 %, и на 10,34 %, 8,47 %, 7,44 % и 5,56 %.

Также меньше значений группы КПК с 10 по 24 сутки реадaptации оставалась и ширина молярного ряда – на 5,76 %, 6,43 % и 8,57 %, что свидетельствует о том, что повышенный уровень стираемости моляров не восстанавливался.

Таким образом, в условиях группы ТТ31500 наблюдалось угнетение ростовых процессов в нижних резцах, наиболее выраженное сразу по окончании период заправки. Признаки угнетения ростовых процессов в нижнем резце сохранялись до 45-х суток периода реадaptации. Замедление темпов роста нижнего резца у крыс группы ТТ31500 обеспечивалось, в первую очередь, угнетением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Г.2, Приложение Г; Рисунки 5.9-5.10).

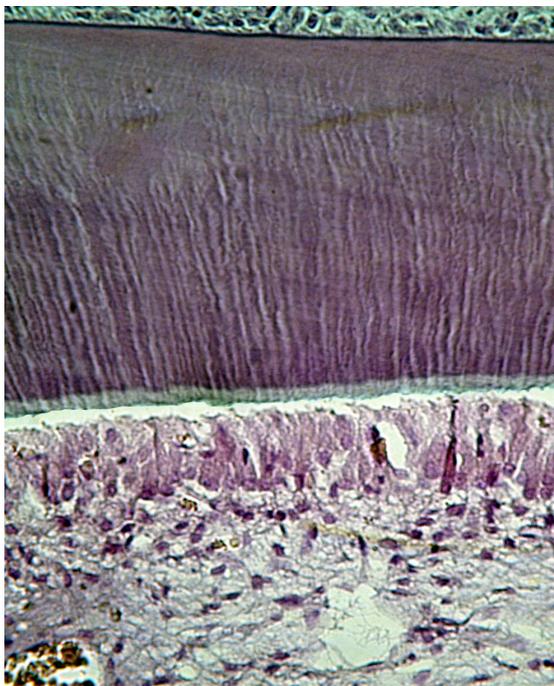


Рисунок 5.9 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы ТТ31500 на уровне 3 моляра (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

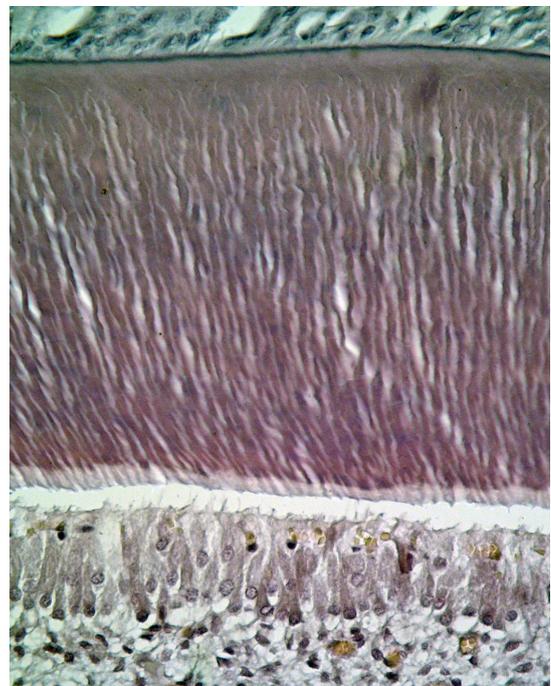


Рисунок 5.10 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы ТТ31500 на уровне 3 моляра (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

На поперечном срезе нижнего резца крыс группы ТТ31500 на уровне 3 моляра ширина слоя одонтобластов с 3 по 45 сутки периода реадaptации оставалась меньше значений группы КПК на 11,21 %, 8,20 %, 6,59 %, 6,82 % и 5,20 %. При этом с 3 по 24 сутки периода реадaptации ширина слоя предентина оставалась меньше значений группы КПК на 9,18 %, 8,94 %, 6,68 % и 4,67 %, а ширина слоя минерализованного дентина – на 8,92 %, 9,52 %, 7,39 % и 7,00 %. В результате и суммарная ширина слоев дентина с 3 по 45-е сутки периода реадaptации была меньше значений группы КПК на 8,98 %, 9,38 %, 7,23 %, 6,47 % и 3,87 %.

Мезиодистальный размер нижнего резца у животных группы ТТ31500 оставался меньше, чем в группе КПК с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 4,85 %, 4,76 %, 4,91 % и 4,65 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60 суток сопровождалось угнетением дентиногенеза и темпов роста нижнего резца, которое было максимально выражено на 3-и сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливалось. К 45-м суткам эксперимента статистически значимые отличия от группы КПК для большинства показателей гистоморфометрии нижнего резца сохранялись.

Изменения гистологического строения нижних резцов у животных группы ТТ31500 сопровождалось и изменениями химического состава их основной составляющей – дентина (Таблица Г.3, Приложение Г).

В дентине нижнего резца содержание воды превышало значения группы КПК с 3 по 45-м сутки периода реадaptации на 37,21 %, 36,18 %, 41,35 %, 45,08 % и 37,77 %. При этом содержание органических и минеральных веществ в дентине нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 6,28 %, 5,74 %, 9,23 %, 8,82 % и 4,69 %, и на 3,96 %, 4,16 %, 4,03 %, 4,49 % и 4,26 % соответственно.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция и фтора с 3 по 45-е сутки периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 7,53 %, 9,40 %, 7,53 %, 9,40 %, 7,53 % и 9,40 % соответственно.

10,07 %, 7,61 % и 5,48 %, и на 8,84 %, 7,64 %, 4,93 %, 7,04 % и 6,51 % соответственно, а содержание фосфора к 3-м суткам – больше на 3,99 %. Поэтому соотношение кальций/фосфор в золе дентина животных группы ТТ31500 было меньше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 11,05 %, 11,81 %, 12,02 %, 8,98 % и 6,77 %.

Содержание в золе дентина натрия, калия и магния, наоборот, возрастало и с 3 по 45-е сутки периода реадaptации было больше значений группы КПК на 11,15 %, 13,29 %, 10,07 %, 8,08 % и 9,88 %, на 12,18 %, 9,84 %, 8,83 %, 8,50 % и 8,01 %, и на 9,65 %, 7,88 %, 8,65 %, 6,29 % и 4,86 % соответственно.

Наконец, в золе дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500 содержание меди и цинка с 3 по 45-е сутки периода реадaptации 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 сутки – на 10,60 %, 8,77 %, 8,08 % и 5,79 %. При этом содержание железа в золе дентина нижнего резца превышало значения группы КПК с 3 по 15-е сутки периода реадaptации на 6,44 %, 8,04 % и 5,73 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным лабораторным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось дестабилизацией минерального, макроэлементного и микроэлементного состава нижнего резца, которые были максимально выражены, как правило, на 3-10-е сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливались. К 45-м суткам эксперимента статистически значимые отличия от группы КПК для большинства показателей гистоморфометрии нижнего резца сохранялись.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы ТТ31500 сопровождалось и дестабилизацией ультраструктуры его биоминерала (Таблица Г.4, Приложение Г).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* с 3 по 45-е сутки периода реадaptации были больше значений группы КПК на 0,23 %, 0,23 %, 0,21 %, 0,26 % и 0,23 %, а размеры вдоль оси *c* – на 0,27%,

0,25 %, 0,25 %, 0,26 % и 0,14 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца также превышали значения группы КПК с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 7,70 %, 8,79 %, 8,08 %, 7,84 % и 4,82 %. Наконец, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина с 3 по 45-е сутки периода реадaptации был меньше значений группы КПК на 9,72 %, 8,37 %, 10,19 %, 9,66 % и 7,44 %.

Таким образом, внутрижелудочное введение подопытным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось дестабилизацией ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца, которая как правило было максимально выражена на 3-10-е сутки по окончании затравки, а затем постепенно восстанавливалась. К 45-м суткам эксперимента сохранялись статистически значимые отличия исследуемых показателей от значений группы КПК.

Дестабилизация химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца в условиях группы ТТ31500 находила отражение и в нарушении прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть (Таблица Г.5, Приложение). При этом нарушения прочности были максимальными на 3-и сутки после окончания затравки, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие исследуемых показателей от группы КПК.

С 3 по 45-е сутки после окончания затравки меньше значений группы КПК были: разрушающий момент комплекса нижний резец / нижняя челюсть – на 12,95 %, 11,66 %, 8,62 %, 5,60 % и 6,41 %, предел прочности – на 11,10 %, 11,62 %, 9,09 %, 7,06 % и 6,47 %, а также минимальная работа разрушения – на 12,99 %, 10,63 %, 10,34 %, 7,29 % и 6,47 %. Также с 3 по 15-е сутки периода реадaptации удельная стрела прогиба комплекса нижний резец / нижняя челюсть была меньше значений группы КПК на 8,52 %, 8,76 % и 5,75 %, а модуль упругости к 3 и 10-м суткам – больше на 4,89 % и 7,00 %. Это свидетельствует об увеличении жесткости комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 15-е сутки периода реадaptации.

Таким образом, в условиях группы ТТ31500 наблюдалось нарушение прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть, наиболее выраженное сразу по окончании период затравки. Нарушение прочности было максимальным на 3-и сутки после окончания затравки затем постепенно восстанавливалось, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие исследуемых показателей от группы КПК.

Таким образом, внутрижелудочное зондовое введение подопытным животным тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки в течение 60-ти суток сопровождалось угнетением темпов роста нижних резцов, которое обусловлено снижением морфо-функциональной активности одонтобластов. Все это сопровождалось дисбалансом макро- и микроэлементного состава дентина нижнего резца и дестабилизацией кристаллической решетки его биоминерала.

После прекращения воздействия условий группы ТТ31500 на подопытных животных выявленные изменения постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие большинства исследуемых показателей от группы КПК.

### **5.3.2 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора мексидола**

При одновременном внутрижелудочном введении тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутримышечном введении 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки (группа ТТ31500М) негативное влияние условий эксперимента на темпы роста нижних резцов в значительной степени сглаживалось (Таблица Г.1, Приложение Г).

В сравнении с группой КПК длина нижнего резца оставалась меньше с 3 по 15 сутки периода реадaptации на 5,01 %, 4,90 % и 5,57 %, а ширина и высота нижнего резца при выходе из альвеолы с 3 по 45 сутки – на 7,50 %, 10,72 %, 10,24 %, 8,22 % и 7,37 %, и на 6,31 %, 10,86 %, 8,56 %, 7,44 % и 5,56 %

соответственно. Длина молярного ряда к 10 суткам также была меньше значений группы КПК на 4,24 %.

В сравнении с группой ТТ31500 у животных группы ТТ31500М статистически значимые отличия не определялись, хотя органометрические параметры несколько превосходили сравнительные.

Несмотря на отсутствие признаков восстановления темпов роста нижнего резца после одновременного внутривентрикулярного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки тела и внутримышечного введения 5 % раствора мексидола из расчета 50 мг/кг/сутки (группа ТТ31500М), морфофункциональная активность одонтобластов нижнего резца восстанавливалась (Таблица Г.2, Приложение Г; Рисунки 5.11-5.12).

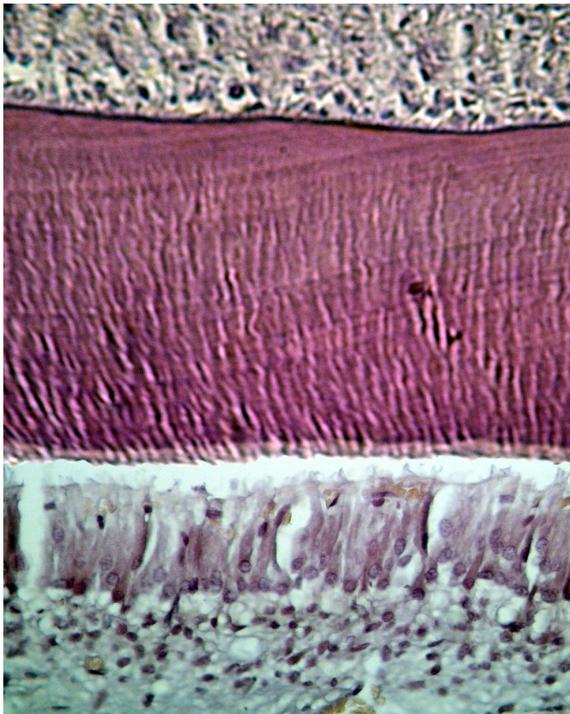


Рисунок 5.11 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы ТТ31500М (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

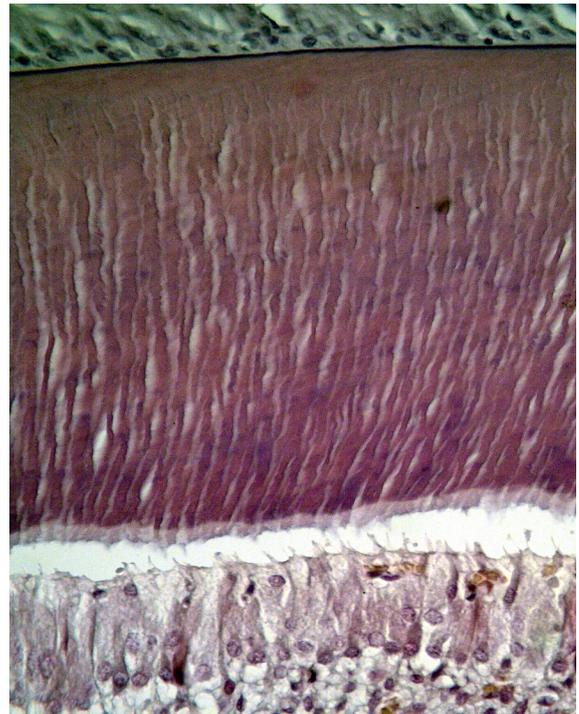


Рисунок 5.12 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы ТТ31500М (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

В сравнении с группой КПК к 3 и 10-к суткам периода реадaptации меньше контрольных значений были: ширина слоя предентина – на 5,74 % и 5,41 %,

ширина слоя дентина – на 4,42 % и 4,98 %, и суммарная ширина слоев дентина – на 4,74 % и 5,08 %. Также к 3-м суткам периода реадaptации ширина слоя одонтобластов была меньше значений группы КПК на 7,46 %.

В сравнении с группой ТТ31500 у животных группы ТТ31500М статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии нижнего резца определялись с 3 по 24-е сутки эксперимента.

В этом случае ширина слоя дентина превышала значения группы ТТ31500 с 3 по 15-е сутки периода реадaptации на 4,94 %, 5,01 % и 4,16 %, а ширина слоя одонтобластов к 10 суткам – на 5,56 %. В результате и суммарная ширина слоев дентина превышала значения группы ТТ31500 с 3 по 24-е сутки эксперимента на 4,66 %, 4,74 %, 4,25 % и 3,34 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, в дальнейшем сравнении с группой ТТ31500 сопровождалось признаками восстановления гистологического строения нижнего резца. Это проявлялось в преобладании отдельных показателей гистоморфометрии нижнего резца в группе ТТ31500М над показателями группы ТТ31500 в период с 3 по 24-е сутки наблюдения.

Восстановление гистологического строения нижних резцов у животных группы ТТ31500М сопровождалось и восстановлением химического состава их основной составляющей – дентина (Таблица Г.3, Приложение Г).

Содержание воды в дентине нижнего резца животных группы ТТ31500М было больше значений группы КПК к 3, 10 и 45-м суткам периода реадaptации на 22,90 %, 17,32 % и 11,47 %, содержание фосфора с 3 по 15-е сутки – на 4,18 %, 4,84 % и 3,96 %, содержание калия к 3 и 10-м суткам – на 6,21 % и 6,32 %, содержание натрия к 3-м суткам – на 5,89 %, а содержание магния к 15 и 24-м суткам – на 7,28 % и 3,77 %. При этом содержание минеральных веществ в дентине нижнего резца оставалось меньше значений группы КПК к 3 и 10-м суткам периода реадaptации на 2,28 % и 1,60 %, содержание органических веществ к 3-м суткам – на 4,38 %, а содержание фтора к 24-м суткам – на 6,24 %.

В золе дентина нижнего резца соотношение кальций/фосфор было меньше значений группы КПК с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 6,63 %, 8,20 %, 5,17 %, 5,76 % и 4,39 %. Также, содержание цинка в золе дентина нижнего резца животных группы ТТ31500М с 3 по 24-е сутки период реадaptации было меньше значений группы КПК на 10,27 %, 5,67 %, 8,29 % и 6,77 %, а содержание меди и марганца с 3 по 15 сутки – на 5,34 %, 5,57 % и 5,12 % и на 8,41 %, 4,29 % и 6,20 % соответственно. Содержание железа в золе дентина нижнего резца превышало значения группы КПК к 3 и 10-м суткам периода реадaptации на 6,78 % и 9,09 %.

В сравнении с группой ТТ31500 содержание воды в дентине нижнего резца животных группы ТТ31500М с 3 по 45-е сутки было меньше на 10,43 %, 13,85 %, 25,07 %, 24,44 % и 19,08 %. Содержание минеральных веществ в дентине превышало значения группы ТТ31500 с 10 по 45-е сутки периода реадaptации на 2,68 %, 4,12 %, 3,73 % и 3,09 %, а содержание органических веществ к 15 и 24-м суткам – на 6,80 % и 7,47 %.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция с 3 по 24-е сутки периода реадaptации превышало значения группы ТТ31500 на 5,21 %, 6,19 %, 9,63 % и 5,54 %, содержание фтора к 3, 10 и 45-м суткам – на 8,76 %, 5,26 % и 4,62 %, 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 в золе дентина нижнего резца превышало значения группы ТТ31500 к 10-м суткам периода реадaptации на 4,80 % и 4,91 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, в дальнейшем сравнении с группой ТТ31500 сопровождалось восстановлением минерального и макроэлементного состава дентина нижнего резца в течение всего периода реадaptации. Микроэлементный состав дентина нижнего резца в условиях группы ТТ31500М восстанавливался в значительно меньшей степени.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы

ТТ31500М сопровождалась и признаками восстановления ультраструктуры его биоминерала (Таблица Г.4, Приложение Г).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* с 3 по 45 сутки периода реадaptации были больше значений группы КПК на 0,14 %, 0,11 %, 0,11 %, 0,13 % и 0,12 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* к 3, 10 и 45 суткам – на 0,19 %, 0,15 % и 0,12 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца также превышали значения группы КПК с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 4,25 %, 4,42 %, 3,87 % и 3,42 %. При этом, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации был меньше значений группы КПК на 6,62 %, 4,55 %, 5,79 %, 4,10 % и 2,67 %.

В сравнении с группой ТТ31500 размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* с 3 по 45-е сутки периода реадaptации были меньше на 0,09 %, 0,12 %, 0,10 %, 0,13 % и 0,12 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* к 24-м суткам – на 0,14 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца к 15 и 24-е суткам периода реадaptации также были меньше значений группы ТТ31500 на 3,89 % и 4,09 %. При этом, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации превышал значения группы ТТ31500 на 3,44 %, 4,17 %, 4,90 %, 6,16 % и 5,16 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, в дальнейшем сравнении с группой ТТ31500 сопровождалось восстановлением ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца в течение всего периода реадaptации.

Восстановление химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца в условиях группы ТТ31500М находило отражение в признаках восстановления прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть (Таблица Г.5, Приложение Г).

При этом, в сравнении с группой КПК, разрушающий момент комплекса нижний резец / нижняя челюсть оставался меньше значений сравнения с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 10,76 %, 9,31 %, 6,70 % и 4,27 %, а удельная стрела прогиба, предел прочности и минимальная работа разрушения к 3 и 10-м суткам – на 5,94 % и 5,57 %, на 8,43 % и 6,15 %, и на 9,73 % и 6,80 % соответственно.

При сравнении с группой ТТ31500 установили, что статистически значимые отличия регистрировались с 10 по 45-е сутки периода реадaptации. Предел прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть у животных группы ТТ31500Т превышал значения сравнения с 10 по 45-е сутки на 6,19 %, 5,89 %, 4,19 % и 4,34 %, а разрушающий момент к 45-м суткам – на 4,44 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, в сравнении с группой НБ1000 сопровождалось признаками восстановления прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 10 по 45-е сутки периода реадaptации; а в сравнении с группой ТТ31500 сопровождалось восстановлением морфо-функционального состояния одонтобластов нижнего резца с 3 по 24-е сутки периода реадaptации, химического состава и ультраструктуры биоминерала нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации и прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 10 по 45-е сутки периода реадaptации. Ростовые процессы в нижнем резце животных группы ТТ31500М статистически значимо не восстанавливались.

### **5.3.3 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс после 60-суточного введения тартразиона в дозе 1500 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора тиотриазолина**

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось тенденцией к восстановлению темпов роста нижних резцов в период реадaptации.

Статистически значимые отличия от значений группы КПК регистрировались с 3 по 45-е сутки эксперимента. При этом, ширина нижнего резца при выходе из альвеолы с 3 по 45-е сутки периода реадaptации отставала от значений группы КПК на 5,38 %, 10,60 %, 10,12 %, 8,78 % и 8,42 %, длина нижнего резца к 3 и 10-м суткам – на 4,94 % и 4,36 %, а высота нижнего резца при выходе из альвеолы с 10 по 24-е сутки – на 10,86 %, 8,73 % и 7,44 % (Таблица Г.1, Приложение Г).

В сравнении с группой ТТ31500, у животных группы ТТ31500Т к 3-м суткам периода реадaptации ширина и высота нижнего резца при выходе из альвеолы превышали значения сравнения на 6,62 % и 3,96 %, а длина нижнего резца к 24 и 45-м суткам – на 4,66 % и 3,81 %.

Органометрические параметры моляров превышали значения группы ТТ31500, но границ доверительного интервала отличия не достигали.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, в дальнейшем сравнении с группой ТТ31500 сопровождалось признаками восстановления ростовых процессов нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление темпов роста нижнего резца после одновременного внутрижелудочного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и внутрибрюшинного введения тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки (группа ТТ31500Т) было обусловлено восстановлением морфофункционального состояния одонтобластов (Таблица Г.2, Приложение Г; Рисунки 5.13-3.14).

Статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии нижнего резца у животных группы ТТ31500Т от значений группы КПК регистрировались с 3 по 10-е сутки эксперимента.

При этом, ширина слоя предентина к 3 и 10-м суткам периода реадaptации оставалась меньше значений группы КПК на 7,08 % и 4,51 %, а ширина слоя одонтобластов к 3-м суткам – на 8,16 %.

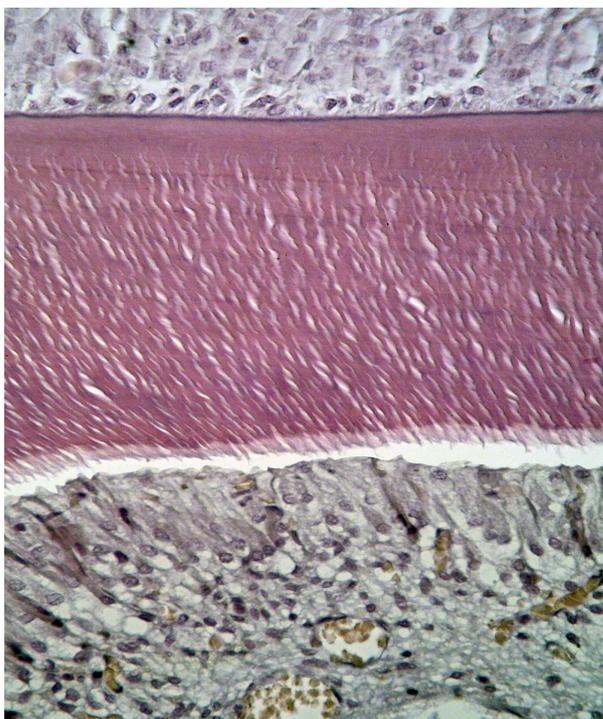


Рисунок 5.13 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы ТТ31500Т (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

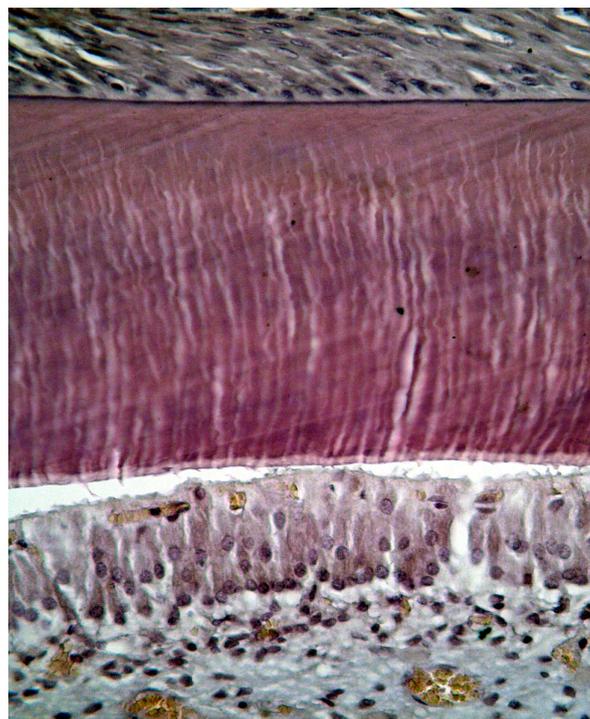


Рисунок 5.14 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы ТТ31500Т (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

В сравнении с группой ТТ31500, у животных группы ТТ31500Т ширина слоя дентина с 3 по 24-е сутки периода реадaptации превышала значения сравнения на 5,83 %, 6,42 %, 5,46 % и 4,28 %, а суммарная ширина слоев дентина – на 4,99 %, 6,05 %, 5,33 % и 4,43 %. В месте с этим мезиодоистальный размер нижнего резца к 10 и 24 суткам периода реадaptации превышал значения группы ТТ31500 на 3,92 % и 4,84 %, а ширина слоя предентина к 15 и 24-м суткам – на 4,89 % и 4,95 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, в сравнении с группой ТТ31500 сопровождалось признаками восстановления морфофункционального состояния одонтобластов нижнего резца с 3 по 24-е сутки периода реадaptации.

Восстановление гистологического строения нижних резцов у животных группы ТТ31500Т сопровождалось и восстановлением химического состава их основной составляющей – дентина (Таблица Г.3, Приложение Г).

Статистически значимые отличия показателей химического состава дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500Т от значений группы КПК регистрировались с 3 по 10-е сутки эксперимента.

При этом, содержание воды в дентине нижнего резца к 3 и 45-м суткам периода реадaptации было больше значений группы КПК на 15,04 % и 7,98 %, содержание фосфора к 3 и 24-м суткам – на 3,66 % и 2,87 %, а содержание магния к 10-м суткам – на 4,63 %. В этих условиях соотношение кальций/фосфор в дентине нижнего резца с 3 по 45 сутки периода реадaptации было меньше значений группы КПК на 5,04 %, 4,42 %, 4,88 %, 4,80 % и 3,62 %, содержание меди с 3 по 15-е сутки – на 6,40 %, 6,16 % и 4,32 %, а содержание цинка к 10-м суткам – на 4,26 %. В этих условиях содержание железа к 10-м суткам периода реадaptации возрастало на 5,59 %.

В сравнении с группой ТТ31500, у животных группы ТТ31500Т содержание воды в дентине нижнего резца было меньше с 3 по 45 сутки периода на 16,16 %, 19,70 %, 25,16 %, 28,36 % и 21,62 %. При этом, содержание воды в дентине нижнего резца 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 органических веществ к 15 и 24 суткам – на 8,01 % и 7,80 %.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция и соотношение кальций/фосфор были больше значений группы ТТ31500 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 % соответственно, а содержание фтора к 3, 10, 24 и 45-м суткам – на 5,55 %, 6,34 %, 4,55 % и 6,61 %. При этом, содержание натрия в золе дентина нижнего резца было меньше значений группы ТТ31500 с 3 по 45-е сутки периода реадaptации на 5,73 %, 8,30%, 5,95 %, 6,84 % и 7,70 %, содержание калия с 3 по 24-е сутки – на 6,76 %, 5,76 %, 6,58 % и 6,22 %, а содержание магния к 3 и 15-м суткам – на 4,86 % и 4,73 %.

Наконец, содержание цинка в золе дентина нижнего резца к 3, 10, 15 и 45 суткам периода реадaptации 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 %. При этом содержание железа в дентине нижнего резца к 24-м суткам периода реадaptации было меньше значений группы ТТ31500 на 5,92 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, в сравнении с группой ТТ31500 сопровождалось признаками восстановления минерального, макро- и микроэлементного состава дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы ТТ31500Т сопровождалось признаками восстановления ультраструктуры его биоминерала (Таблица Г.4, Приложение Г).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* к 3 и 24 суткам периода реадaptации были больше значений группы КПК на 0,13 % и 0,10 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* к 3-м суткам – на 0,15 %. При этом коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 24 сутки периода реадaptации был меньше значений группы КПК на 6,10 %, 4,06 %, 5,22 % и 3,72 %.

В сравнении с группой ТТ31500 размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* с 3 по 45 сутки периода реадaptации были меньше на 0,10 %, 0,15 %, 0,12 %, 0,16 % и 0,18 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* с 10 по 24-е сутки – на 0,15 %, 0,14 % и 0,16 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 24 сутки периода реадaptации также были меньше значений группы ТТ31500 на 5,16 %, 5,10 %, 5,37 % и 6,07 %. При этом, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации превышал значения группы ТТ31500 на 4,01 %, 4,70 %, 5,54 %, 6,58 % и 5,84 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе

117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, в сравнении с группой ТТ31500 сопровождалось восстановлением ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца в течение всего периода реадaptации.

Восстановление химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца в условиях группы ТТ31500Т находило отражение в признаках восстановления прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть (Таблица Г.5, Приложение Г).

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось тенденцией к восстановлению прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть в период реадaptации. При этом статистически значимые отличия от значений группы КПК регистрировались с 3 по 15 сутки эксперимента, когда разрушающий момент и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть были меньше их на 9,99 %, 9,33 % и 5,86 %, и на 7,43 %, 5,44 % и 5,18 % соответственно. Также предел прочности был меньше значений группы КПК к 10 и 15-м суткам периода реадaptации на 7,45 % и 4,65 %, а удельная стрела прогиба к 10-м суткам – на 5,45 %. Модуль упругости комплекса нижний резец / нижняя челюсть у животных группы ТТ31500Т к 15-м суткам превышал значения группы КПК на 4,76 %.

При сравнении с группой ТТ31500 установили, что статистически значимые отличия регистрировались с 3 по 45-е сутки периода реадaptации. Минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть у животных группы ТТ31500Т 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 %, предел прочности с 10 по 45-е сутки – на 7,89 %, 7,34 %, 5,30 % и 5,63 %, а разрушающий момент к 45 суткам – на 5,06 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки в в сравнении с группой ТТ31500 сопровождалось

восстановлением: (1) прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45-е сутки периода реадaptации; (2) морфо-функционального состояния одонтобластов нижнего резца с 3 по 24-е сутки периода реадaptации, роста и формoобразования нижнего резца, химического состава и ультраструктуры биоминерала нижнего резца, а также прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45 сутки периода реадaptации.

Результаты, представленные в данной главе, опубликованы в следующих работах [16; 22-23; 25; 27-28; 34; 36; 53; 81; 149; 56].

**ГЛАВА 6****МОРФОГЕНЕЗ НИЖНЕГО РЕЗЦА У ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА С МОМЕНТА НАНЕСЕНИЯ ДЕФЕКТА В БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЯХ ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЯ БЕНЗОАТА ЛИБО ТАРТРАЗИНА****6.1 Морфогенез нижнего резца у половозрелых крыс в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях**

Нанесение дефекта в большеберцовых костях (группа ДБК) сопровождалось угнетением ростовых процессов в нижнем резце, проявляющимся с 10-х суток после операции (Таблица Д.1, Приложение Д). Высота нижнего резца при выходе из альвеолы отставала от значений группы КПК с 10 по 24-е сутки после операции на 5,60 %, 6,61 % и 8,18 %. При этом, ширина нижнего резца при выходе из альвеолы отставала от значений группы КПК с 15 по 45-е сутки после операции на 6,67 %, 9,78 % и 6,42 %, а его максимальная длина к 24 и 45-м суткам – на 4,99 % и 5,31 %. Ширина молярного ряда имела тенденцию к снижению, но границ доверительного интервала отличия не достигали.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось угнетением ростовых процессов в нижнем резце с 10-х суток после операции. Торможение ростовых процессов в нижнем резце крыс группы ДБК достигало максимума к 24-м суткам после операции, затем постепенно восстанавливалось, но и к 45-м суткам сохранялось отставание размеров нижних резцов от группы КПК.

Замедление темпов роста нижнего резца у крыс группы ДБК обеспечивалось, в первую очередь, угнетением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Д.2, Приложение Д; Рисунки 6.1-6.2).

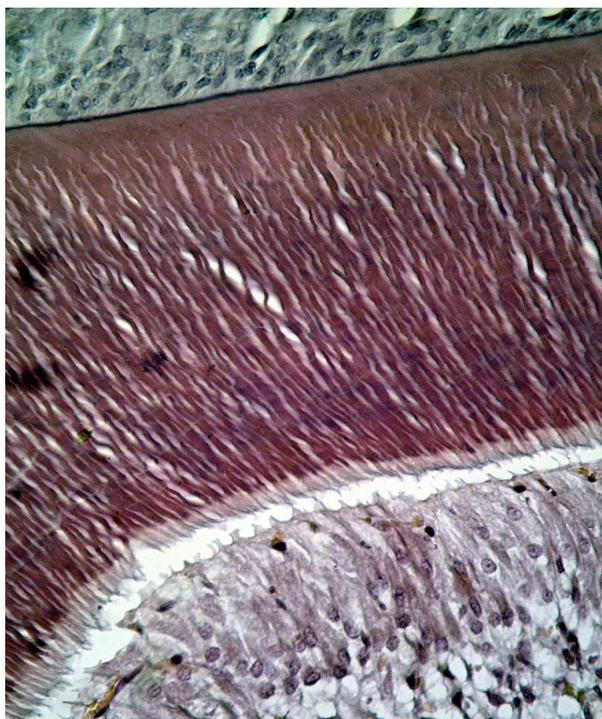


Рисунок 6.1 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы ДБК на уровне 3 моляра (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

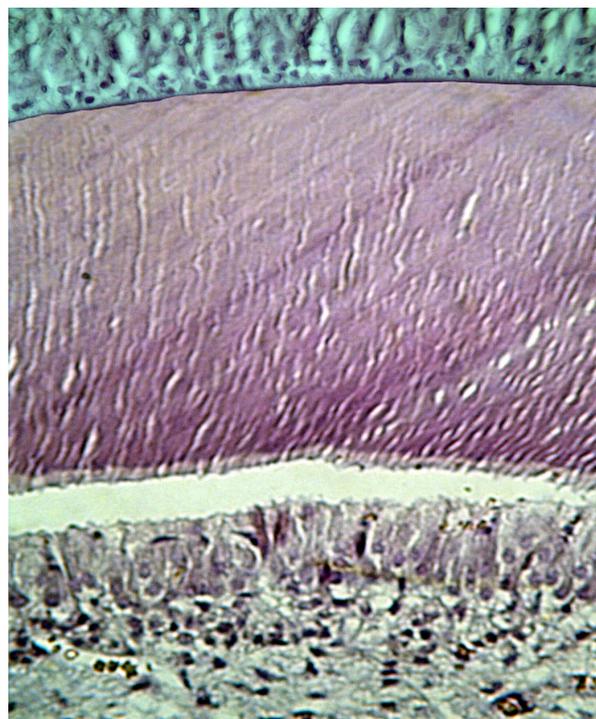


Рисунок 6.2 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы ДБК на уровне 3 моляра (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

На поперечном срезе нижнего резца крыс группы ДБК на уровне 3-го моляра с 10 по 24-е сутки после операции меньше значений группы КПК были: ширина слоя предентина – на 4,86 %, 6,64 % и 7,27 %, ширина слоя дентина – на 4,99 %, 5,99 % и 5,58 %, а также суммарная ширина слоев дентина – на 4,96 %, 6,14 % и 5,85 %. Также к 10 и 15-м суткам после операции меньше значений группы КПК был мезио-дистальный размер нижнего резца – на 3,81 % и 4,32 %, а с 15 по 45-е сутки ширина слоя одонтобластов – на 4,91 %, 8,65 % и 5,32 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось угнетением морфо-функциональной активности одонтобластов в нижнем резце с 10 суток после операции. Изменения гистологического строения нижнего резца крыс группы ДБК достигало максимума к 15-24 суткам после операции, затем постепенно восстанавливалось, но и к 45-м суткам сохранялось отставание ширины слоя одонтобластов от группы КПК.

Изменения гистологического строения нижних резцов у животных группы

ДБК сопровождались и изменениями химического состава их основной составляющей – дентина (Таблица Д.3, Приложение Д).

В дентине нижнего резца животных группы ДБК содержание воды превышало значения группы КПК с 3 по 45-е сутки после операции на 16,39 %, 18,21 %, 23,74 %, 34,28 % и 33,53 %. При этом, содержание минеральных веществ в дентине нижнего резца было меньше значений группы КПК с 15 по 45-е сутки периода реадaptации на 2,58 %, 4,12 % и 4,06 %, а содержание органических веществ к 24 и 45-м суткам – на 4,23 % и 3,21 %.

В золе дентина нижнего резца крыс группы ДБК содержание фтора с 15 по 45-е сутки после операции было меньше значений КПК на 7,05 %, 7,71 % и 6,78 %, содержание кальция к 45 суткам – на 4,61 %, а соотношение кальций/фосфор с 15 по 45-е сутки – на 4,60 %, 7,09 % и 8,25 %. Содержание натрия, калия и магния в дентине нижнего резца, напротив, с 10 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы КПК на 7,29 %, 8,56 %, 9,11 % и 9,70 %, на 6,56 %, 6,44 %, 8,75 % и 8,79 %, и на 5,56 %, 6,31 %, 9,50 % и 8,86 % соответственно. Наконец, содержание марганца и цинка в золе дентина нижнего резца было меньше значений группы КПК с 10 по 45-е сутки после операции на 5,97 %, 8,27 %, 8,11 % и 8,22 %, и на 5,80 %, 8,55 %, 6,97 % и 5,70 %, а содержание меди с 15 по 45-е сутки – на 6,33 %, 7,48 % и 7,13 %. Содержание железа при этом к 10 суткам после операции превышало значения группы КПК на 4,20 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось дисбалансом минерального, макро- и микроэлементного состава дентина нижнего резца преимущественно с 10-х суток после операции, которое достигало максимума к 24-м суткам после операции, а затем появлялись признаки восстановления. К 45-м суткам после операции сохранялось статистически значимое отставание большинства исследуемых характеристик комплекса химического состава дентина нижнего резца от значений группы КПК.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы ДБК сопровождались и дестабилизацией ультраструктуры его биоминерала (Таблица Д.4, Приложение Д).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца у животных группы ДБК вдоль оси *a* с 15 по 45-е сутки после операции превышали значения группы КПК на 0,11 %, 0,20 % и 0,13 %, а размеры вдоль оси *c* к 15 и 24 суткам – на 0,18 % и 0,27 %. При этом, размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца к 3, 10, 24 и 45 суткам после операции были больше значений группы КПК на 3,70 %, 4,78 %, 6,50 % и 5,11 %, а коэффициент микротекстурирования отставал от них к 3, 15, 24 и 45 суткам на 2,64 %, 3,85 %, 4,61 % и 4,84 % соответственно.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось дестабилизацией ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца преимущественно с 10 суток после операции, которое достигало максимума к 24-м суткам после операции, а затем появлялись признаки восстановления. К 45-м суткам после операции сохранялось статистически значимое отставание всех исследуемых характеристик кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца от значений группы КПК.

Дестабилизация химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца в условиях группы ДБК находила отражение и в нарушении прочности комплекса нижний резец/нижняя челюсть (Таблица Д.5, Приложение Д).

Разрушающий момент комплекса нижний резец / нижняя челюсть у животных группы ДБК с 10 по 45-е сутки после операции был меньше значений группы КПК на 6,08 %, 7,29 %, 10,55 % и 4,70 %, а значение удельной стрелы прогиба превосходило их на 5,57 %, 7,82 %, 9,53 % и 7,68 %. При этом, предел прочности и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 15 по 45 сутки после операции отставали от значений группы КПК на 5,12 %, 8,43 % и 6,18 %, и на 5,33 %, 9,38 % и 6,10 % соответственно, а модуль упругости к 24 и 45-м суткам – на 8,49 % и 5,01 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось нарушением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 10 суток после операции, достигало максимума к 24-м суткам после операции, а затем постепенно восстанавливалось. К 45-м суткам после операции сохранялось статистически значимое отставание исследуемых прочностных характеристик комплекса нижний резец / нижняя челюсть от значений группы КПК.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях сопровождалось угнетением темпов роста нижнего резца и структурно-функционального состояния одонтобластов, дестабилизацией химического состава и ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца и нарушением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 10-х суток после операции. Эти изменения достигали максимума к 24-м суткам после операции, а затем постепенно восстанавливались. К 45-м суткам после операции сохранялось статистически значимое отставание большинства исследуемых морфологических показателей от значений группы КПК.

## **6.2 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата и возможности его коррекции**

### **6.2.1 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки**

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось усугублением торможения ростовых процессов в нижнем резце.

В сравнении с группой ДБК ширина нижнего резца при выходе из альвеолы

с 3 по 45-е сутки после операции была меньше точек отсчета на 9,81 %, 10,28 %, 5,36 %, 5,17 % и 4,39 %, а высота нижнего резца при выходе из альвеолы с 3 по 15-е сутки – на 9,04 %, 7,85 % и 5,72 % (Таблица Д.1, Приложение Д). Длина нижнего резца отставала при этом от значений группы ДБК к 3 и 10-м суткам после операции на 5,30 % и 4,41 %.

Также, с 3 по 45 сутки эксперимента высота нижнего резца при выходе из альвеолы была меньше значений группы НБ1000 на 5,19 %, 5,70 %, 6,40 %, 5,66 % и 7,44 %. Ширина нижнего резца при выходе из альвеолы была меньше значений группы НБ1000 с 15 по 45-е сутки на 7,25 %, 9,41 % и 5,66 %.

Статистически значимые различия показателей органометрии больших коренных зубов между группами НБ1000Д и НБ1000 не были выявлены.

Максимальная длина нижнего резца статистически значимо от показателей группы НБ1000 не отличалась, из чего следует, что нарушались, в первую очередь, процессы дентиногенеза, а не роста нижнего резца.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось угнетением ростовых процессов в нижнем резце с 3-х суток после операции. К 45-м суткам после операции отставание размеров нижних резцов от группы НБ1000 все еще сохранялось.

Замедление темпов роста нижнего резца у крыс группы НБ1000Д обеспечивалось, в первую очередь, угнетением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Д.2, Приложение Д; Рисунки 6.3-6.4).

При этом, в сравнении с группой ДБК в группе НБ1000Д ширина слоя дентина с 3 по 45 сутки после операции была меньше на 4,94 %, 5,48 %, 4,58 %, 4,78 % и 5,22 %, а ширина слоя преддентина к 3, 15 и 24 суткам – на 5,60 %, 5,36 % и 5,18 %. В результате и суммарная ширина слоев дентина с 3 по 45 сутки после операции была меньше значений группы ДБК на 5,10 %, 6,26 %, 4,76 %, 4,87 % и 4,53 %. Меньше значений группы ДБК к 10 и 15-м суткам после операции была и ширина слоя одонтобластов – на 6,22 % и 5,83 %. Наконец, мезио-дистальный

размер нижнего резца к 10-м суткам после операции также был меньше значений группы ДБК на 4,17 %.

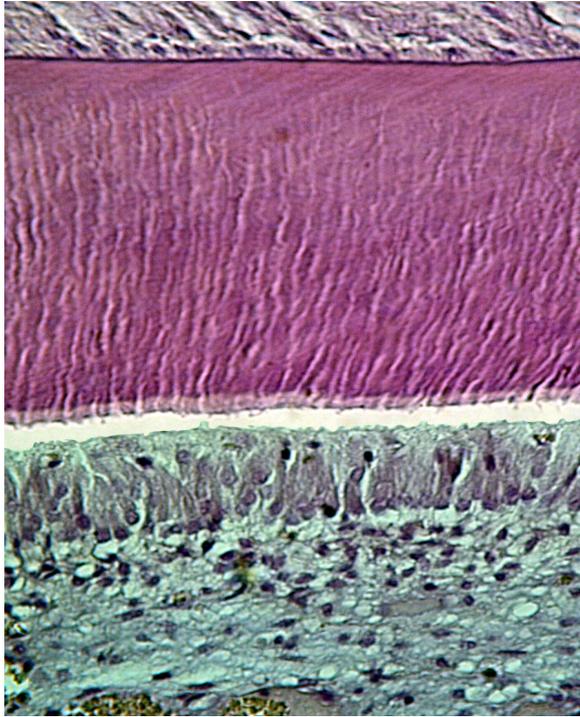


Рисунок 6.3 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы НБ1000Д на уровне 3 моляра (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.



Рисунок 6.4 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы НБ1000Д на уровне 3 моляра (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

В сравнении с группой НБ1000 статистически значимые отличия гистоморфометрических параметров нижнего резца у животных группы НБ1000Д наблюдались с 10-х суток после операции. Ширина слоя дентина с 10 по 45-е сутки эксперимента отставала от значений группы НБ1000 на 3,89 %, 5,31 %, 6,21 % и 4,51 %, а суммарная ширина слоев дентина – на 4,48 %, 5,97 %, 6,54 % и 4,46 %. Также ширина слоя одонтобластов была меньше значений группы НБ1000 к 15-м суткам на 5,59%, ширина слоя предентина к 15 и 24 суткам – на 8,15 % и 7,67 %, а мезио-дистальный размер нижнего резца к 24-м суткам – на 5,00 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось угнетением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца с

10-х суток после операции. Выявленные изменения достигали максимума к 24-м суткам, а к 45-м суткам статистически значимые отличия от группы НБ1000 все еще сохранялось.

Изменения гистологического строения нижних резцов у крыс группы НБ1000Д сопровождались дестабилизацией химического состава дентина нижнего резца (Таблица Д.3, Приложение Д).

Содержание воды в дентине нижнего резца в сравнении с группой ДБК с 15 по 45 сутки после операции преобладало на 11,13 %, 19,15 % и 20,36 %. При этом, содержание органических веществ в дентине нижнего резца было меньше значений группы ДБК к 24-м суткам после операции на 3,48 %, содержание минеральных веществ к 24 и 45-м суткам – на 2,87 % и 3,15 %, содержание кальция к 24 суткам – на 5,33 %, содержание фтора к 15 и 24-м суткам – на 9,20 % и 5,86 %, а соотношение кальций/фосфор с 15 по 45-е сутки – на 4,12 %, 6,72 % и 6,28 %.

Вместе с этим, содержание магния в золе дентина нижнего резца к 10 и 24-м суткам после операции превышало значения группы ДБК на 5,36 % и 5,22 %, а содержание натрия и калия к 15 и 24-м суткам – на 7,00 % и 5,63 %, и на 9,68 % и 6,43 % соответственно. Наконец, в золе дентина нижнего резца содержание марганца и цинка к 15 и 24-м суткам после операции было меньше значений группы ДБК на 4,47 % и 5,44 %, и на 4,62 % и 5,38 %, а содержание меди к 24 и 45-м суткам – на 6,22 % и 4,71 %.

В сравнении с группой НБ1000, статистически значимые отличия показателей химического состава дентина нижнего резца у животных группы НБ1000Д наблюдались уже с 3-х суток после операции.

Содержание воды в дентине нижнего резца, в сравнении с группой НБ1000, с 3 по 45-е сутки после операции преобладало на 15,76 %, 15,63 %, 19,52 %, 11,65 % и 11,94 %. При этом, содержание минеральных веществ в дентине нижнего резца было меньше значений группы НБ1000 к 10, 15 и 45 суткам на 1,69 %, 2,62 % и 1,73 %, а содержание органических веществ к 15-м суткам – на 4,90 %.

В золе дентина нижнего резца 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 %, содержание фтора с 3 по 15-е сутки – на 6,18 %, 8,64 % и 7,00 %, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки – на 10,99 %, 13,84 %, 8,41 %, 7,64 % и 3,86 %. При этом содержание магния в золе дентина нижнего резца превышало значений группы НБ1000 с 3 по 15-е сутки после операции на 6,68 %, 6,02 % и 5,50 %, содержание калия к 3 и 15-е суткам – на 7,71 % и 6,73 %, а содержание фосфора и натрия к 3 и 10-м суткам – на 4,28 % и 6,13 %, и на 8,71 % и 4,98 % соответственно. Наконец, в золе дентина нижнего резца животных группы НБ1000Д к 3 и 10-м суткам после операции 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 %. Содержание железа в дентине нижнего резца превышало значения группы НБ1000 на 7,14 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось дисбалансом минерального, макро- и микроэлементного состава дентина нижнего резца с 3-х суток после операции. Выявленные изменения достигали максимума к 24-м суткам, а к 45-м суткам статистически значимые отличия от группы НБ1000 все еще сохранялись.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы НБ1000Д сопровождалось дестабилизацией ультраструктуры его биоминерала (Таблица Д.4, Приложение Д).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* с 3 по 45-е сутки после операции были больше значений группы ДБК на 0,21 %, 0,24 %, 0,20 %, 0,17 % и 0,14 %, а размеры вдоль оси *c* с 3 по 15-е сутки – на 0,18 %, 0,17 % и 0,17 %. При этом, размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 24-е сутки после операции превышали значения группы ДБК на 5,39 %, 6,34 %, 7,30 % и 4,80 %. Наконец, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции был меньше значений группы ДБК на 6,81 %, 6,42 %, 7,02 %, 6,76 % и 5,06 %.

В сравнении с группой НБ1000, статистически значимые отличия показателей рентгеноструктурного анализа дентина нижнего резца у животных группы НБ1000Д наблюдались с 10-х суток после операции. Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* с 10 по 45-е сутки после операции были больше значений группы НБ1000 на 0,09 %, 0,14 %, 0,14 % и 0,13 %, а размеры вдоль оси *c* к 15 и 24-м суткам – на 0,14 % и 0,19 %. При этом, размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца 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 на 2,70 %, 4,60 % и 5,01 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось дестабилизацией ультраструктуры кристаллической решетки дентина нижнего резца с 10-х суток после операции. Выявленные изменения достигали максимума к 24-м суткам, а к 45-м суткам статистически значимые отличия от группы НБ1000 все еще сохранялись.

Дестабилизация химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца в условиях группы НБ1000Д находила отражение и в нарушении прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть (Таблица Д.5, Приложение Д). При этом, нарушения прочности, в сравнении с группой НБ1000, были максимальными на 24 сутки после окончания затравки, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие всех исследуемых показателей от группы НБ1000. В сравнении с показателями группы ДБК, разрушающий момент, предел прочности и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45-е сутки после операции были меньше – на 5,91 %, 4,90 %, 6,84 %, 8,12 % и 5,79 %, на 7,47 %, 6,06 %, 6,73 %, 6,94 % и 5,07 %, и на 6,46 %, 6,71 %, 6,29 %, 6,31 % и 6,01 % соответственно. При этом модуль упругости комплекса нижний резец / нижняя челюсть был меньше значений группы ДБК с 3 по 15-е сутки после операции на 6,15 %, 6,97 % и 6,88 %, а удельная стрела

прогиба превышала значения сравнения с 3 по 24-е сутки на 5,28 %, 5,82 %, 6,10 % и 6,59 %.

В сравнении с показателями группы НБ1000, предел прочности, модуль упругости и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 10 по 45-е сутки после операции были меньше на 4,87 %, 7,60 %, 10,56 % и 7,49 %, на 6,59 %, 7,47 %, 7,92 % и 5,43 %, и на 4,38 %, 5,39 %, 11,50 % и 7,34 % соответственно. Предел прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть также отставал от значений группы НБ1000 с 15 по 45-е сутки после операции на 7,48 %, 13,63 % и 4,97 %. Удельная стрела прогиба комплекса нижний резец / нижняя челюсть при этом, с 10 по 45-е сутки превышала значения группы НБ1000 на 5,64 %, 9,10 %, 12,83 % и 9,14 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки сопровождалось:

(1) нарушением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 10-х суток после операции. В сравнении с группой НБ1000, изменения были максимальными на 24-е сутки после окончания затравки, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие всех исследуемых показателей;

(2) торможением ростовых процессов в нижнем резце подопытных животных и дестабилизацией химического состава его дентина с 3-х суток после операции, а также угнетением морфо-функциональной активности одонтобластов, дестабилизацией ультраструктуры кристаллической структуры биоминерала дентина нижнего резца и снижением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 10 суток после операции. В сравнении с группой НБ1000, изменения нарастали к 24-м суткам после операции, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие всех исследуемых показателей.

### **6.2.2 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора мексидола**

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижнем резце в период реадaptации (Таблица Д.1, Приложение Д).

При этом, статистически значимые отличия от группы ДБК регистрировались лишь к 3 и 10-м суткам после операции – ширина и высота нижнего резца при выходе из альвеолы к этим срокам была меньше значений сравнения на 5,94 % и 5,33 %, а также на 6,64 % и 4,75 %. Длина нижнего резца к 3 суткам после операции была меньше значений группы ДБК на 4,20 %, а для моляров статистически значимые отличия выявлены не были.

В то же время, лишь ширина нижнего резца к 15-м суткам после операции была больше значений группы НБ1000Д на 5,66 %. Во всех остальных случаях отклонения показателей органометрии нижних зубов от значений группы НБ1000Д границ доверительного интервала не достигали.

Признаки восстановления темпов роста нижнего резца после введения мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа НБ1000ДМ) были обусловлены восстановлением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Д.2, Приложение Д; Рисунки 5.5-5.6).

Статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии нижнего резца у животных группы НБ1000ДМ от значений группы ДБК наблюдались к 3 и 10-м суткам после операции. При этом к 3 и 10-м суткам после операции суммарная ширина слоев дентина отставала от значений группы ДБК на 3,46 % и

3,78 %, ширина слоя предентина к 3-м суткам – на 5,49 %, а ширина слоя дентина к 10-м суткам – на 4,15 %.

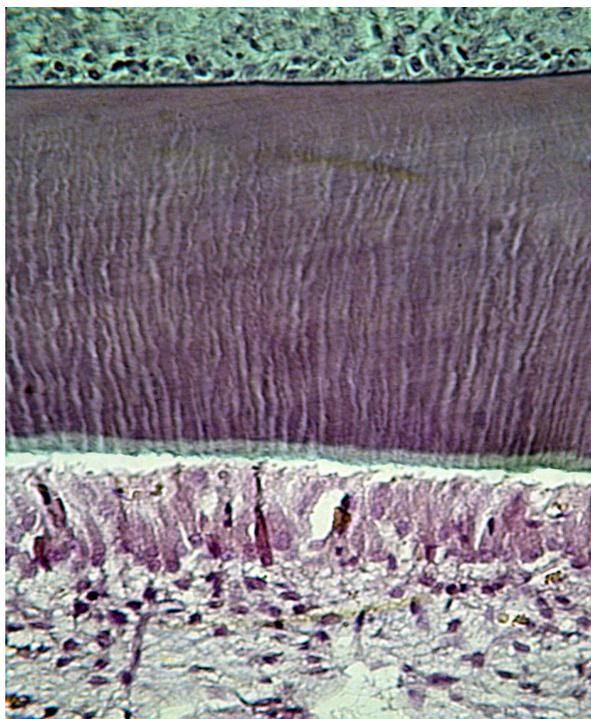


Рисунок 6.5 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы НБ1000М (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

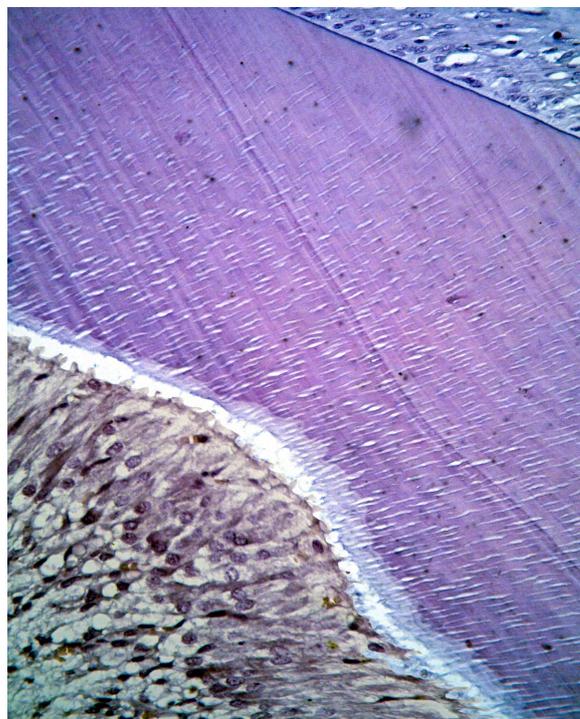


Рисунок 6.6 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы НБ1000М (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

В сравнении с показателями группы НБ1000Д, статистически значимые отличия наблюдались с 24 суток после операции. При этом суммарная ширина слоев дентина к 24 и 45 суткам после операции превышала значения группы НБ1000Д на 3,99 % и 3,31 %, а ширина слоя предентина к 24 суткам – на 5,10 %.

Таким образом, внутрибрюшинное мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа НБ1000ДМ), в дальнейшем сравнении с группой НБ1000Д сопровождалось признаками восстановления морфофункционального состояния одонтобластов нижнего резца с 24 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление гистологического строения нижних резцов у животных группы НБ1000ДМ сопровождалось и восстановлением химического состава дентина (Таблица Д.3, Приложение Д).

Статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии нижнего резца у животных группы НБ1000ДМ от значений группы ДБК наблюдались с 3 по 15 сутки после операции. При этом соотношение кальций/фосфор в дентине нижнего резца с 3 по 15 сутки после операции было меньше значений группы ДБК на 5,21 %, 5,15 % и 3,74 %, содержание марганца и цинка к 3-м суткам – на 5,44 % и 6,18 %, а содержание фтора к 10 суткам – на 4,61 %. Также к 3-м суткам после операции содержание в дентине нижнего резца натрия, магния и железа превышало значения группы ДБК на 5,44 %, 4,93 % и 6,80 %. В сравнении с показателями группы НБ1000Д, статистически значимые отличия наблюдались с 3 по 45 сутки после операции. При этом, содержание воды в дентине нижнего резца было меньше значений группы НБ1000Д с 3 по 45 сутки после операции на 12,24 %, 11,33 %, 16,19 %, 13,11 % и 14,48 %, а содержание минеральных веществ с 15 по 45 сутки превышало их на 2,80 %, 2,45 % и 2,79 %.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция превышало значения группы НБ1000Д к 10 и 45-м суткам после операции на 5,68 % и 4,22 %, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45 сутки – на 6,49 %, 10,08 %, 5,10 %, 5,75 % и 2,21 %. Также содержание цинка в золе дентина превышало значения группы НБ1000 к 15-м суткам после операции на 4,47 %, а содержание марганца к 24 суткам – на 4,48 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа НБ1000ДМ), в дальнейшем сравнении с группой НБ1000Д сопровождалось признаками восстановления химического состава дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы НБ1000ДМ сопровождалось и признаками восстановления ультраструктуры его

биоминерала (Таблица Д.4, Приложение Д).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* к 3, 15 и 24 суткам после операции были больше значений группы ДБК на 0,11 %, 0,09 % и 0,10 %, а размеры вдоль оси *c* к 45-м суткам – на 0,13 %. При этом, размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца статистически значимо не изменялись. Наконец, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 24-е сутки после операции был меньше значений группы ДБК на 6,24 %, 3,96 %, 5,08 % и 3,37 %.

В сравнении с показателями группы НБ1000Д, статистически значимые отличия наблюдались с 3 по 45-сутки после операции. При этом, размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* к 10 и 24 суткам после операции были меньше значений группы НБ1000Д на 0,13 % и 0,14 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* к 3 суткам – на 0,11 %. Также коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина превышал значения группы НБ1000Д с 10 по 45 сутки после операции на 2,75 %, 3,31 %, 3,64 % и 3,32 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа НБ1000ДМ), в сравнении с группой НБ1000Д сопровождалось: (1) признаками восстановления ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 4е сутки периода реадaptации; (2) тенденцией к восстановлению прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть в период реадaptации (Таблица Д.4, Приложение Д). При этом, удельная стрела прогиба с 3 по 30-е сутки после операции была больше значений группы ДБК на 4,43 %, 4,16 % и 4,31 %. К 3 суткам периода реадaptации разрушающий момент и предел прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть также были меньше значений группы ДБК на 4,42 % и 5,65 %.

При сравнении с показателями группы НБ1000Д установили, что статистически значимые отличия наблюдались к 24 и 45-м суткам периода

реадаптации. В этом случае разрушающий момент комплекса нижний резец / нижняя челюсть животных группы НБ1000ДМ к 24 суткам периода реадаптации был больше значений группы НБ1000Д на 4,76 %, а минимальная работа разрушения к 45-м суткам – на 4,78 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей, в сравнении с группой НБ1000Д сопровождалось признаками восстановления: (1) прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть к 24 и 45-м суткам периода реадаптации; (2) темпов роста нижнего резца к 15-м суткам после операции, морфо-функционального состояния одонтобластов нижнего резца и прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть к 24 и 45-м суткам после операции, а также химического состава и ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции.

### **6.2.3 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора тиотриазолина**

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось также тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижнем резце в период реадаптации. Однако статистически значимые отличия показателей органометрии нижнего резца от группы ДБК не были выявлены.

При этом, ширина нижнего резца при выходе из альвеолы во все сроки эксперимента была больше значений группы НБ1000Д на 6,15 %, 9,05 %, 5,12 %, 5,32 % и 4,94 %, а высота нижнего резца с 3 по 24 сутки – на 5,27 %, 6,44 %, 5,39 % и 4,50 % (Таблица Д.1, Приложение Д).

Во всех остальных случаях отклонения показателей органометрии нижних зубов от значений группы НБ1000Д границ доверительного интервала не достигали.

Признаки восстановления темпов роста нижнего резца после внутрибрюшинного введения тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа НБ1000ДТ) были обусловлены восстановлением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Д.2, Приложение Д; Рисунки 6.7-6.8).

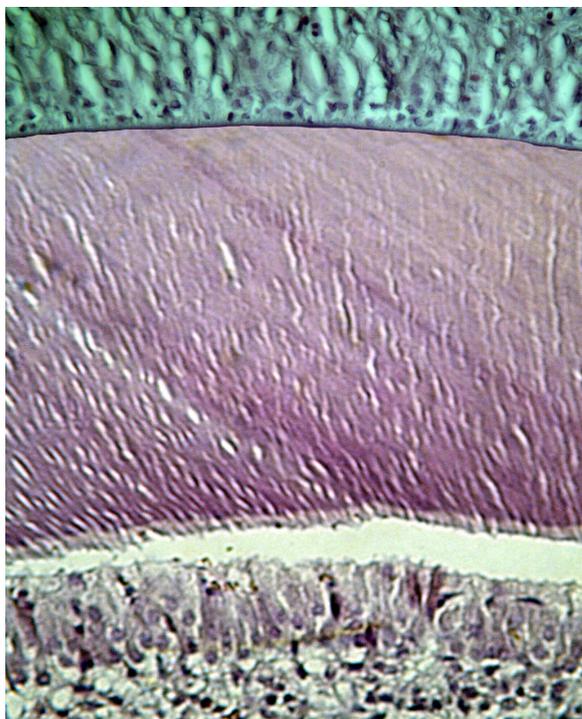


Рисунок 6.7 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы НБ1000М (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

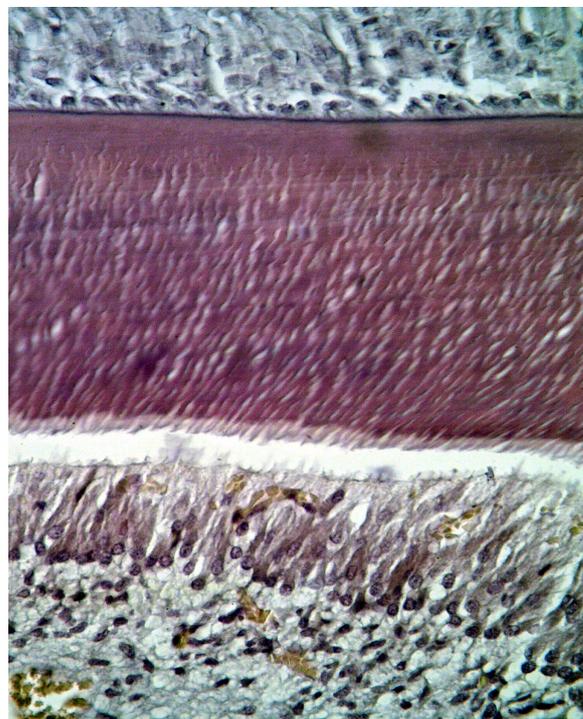


Рисунок 6.8 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы НБ1000М (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии нижнего резца у животных группы НБ1000ДМ от значений группы ДБК не были выявлены.

В сравнении с показателями группы НБ1000Д, статистически значимые отличия наблюдались с 10-х суток после операции. При этом суммарная ширина слоев дентина с 10 по 45-е сутки после операции превышала значения группы НБ1000Д на 4,01 %, 4,85 %, 4,72 % и 4,68 %, ширина слоя минерализованного дентина с 15 по 45 сутки – на 4,82 %, 4,53 % и 5,53 %, а ширина слоя предентина к 24 суткам – на 5,37 %. При этом, мезиодистальный размер нижнего резца к 15 и 24-х суткам после операции превышал значения группы НБ1000Д на 4,30 % и 4,54 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа НБ1000ДТ), в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождалось признаками восстановления морфофункционального состояния одонтобластов нижнего резца с 10 по 45-е сутки периода реадaptации. Восстановление гистологического строения нижних резцов у животных группы НБ1000ДТ сопровождалось восстановлением химического состава дентина (Таблица Д.3, Приложение Д).

Единичные статистически значимые отличия показателей химического состава дентина нижнего резца у животных группы НБ1000ДТ от значений группы ДБК наблюдались с 3 по 45-е сутки после операции. При этом, соотношение кальций/фосфор в дентине нижнего резца к 3 и 10-м суткам после операции было меньше значений группы ДБК на 4,74 % и 5,01 %, а содержание марганца к 3-м суткам – на 4,32 %. Также к 3-м суткам после операции содержание железа в золе дентина превышало значения группы ДБК на 6,63 %.

Однако, к 24-м суткам после операции содержание цинка превышало значение группы ДБК на 4,64 %. Содержание воды в дентине нижнего резца при этом к 24 и 45-м суткам после операции было меньше значений группы ДБК на 10,26 % и 9,42 %.

В сравнении с показателями группы НБ1000Д, статистически значимые отличия наблюдались с 3-х суток после операции. При этом, содержание воды в дентине нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции было меньше значений

группы НБ1000Д на 11,64 %, 20,35 %, 18,94 %, 19,62 % и 19,09 %. Также содержание минеральных веществ в дентине с 10 по 45-е сутки после операции превышало значения группы НБ1000Д на 2,91 %, 2,97 %, 3,69 % и 3,49 %, а содержание органических веществ с 10 по 24-е сутки – на 6,27 %, 6,52 % и 4,11 %.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция превышало значения группы НБ1000Д с 3 по 24-е сутки после операции на 4,61 %, 6,58 %, 6,42 % и 5,36 %, содержание фтора к 3 и 15-м суткам – на 9,17 % и 5,94 %, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки – на 7,02 %, 10,25 %, 6,84 %, 7,72 % и 4,70 %. Также, содержание натрия в дентине к 3 и 10-м суткам после операции было меньше значений группы НБ1000Д на 5,15 % и 5,32 %, а содержание магния к 10 и 15-м суткам – на 5,14 % и 4,58 %.

Наконец, в золе дентина нижнего резца содержание марганца и цинка с 3 по 24-е сутки после операции 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 % соответственно, а содержание меди к 24-м суткам – на 6,86 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа НБ1000ДТ), в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождалось восстановлением химического состава дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации. Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы НБ1000ДТ сопровождалось признаками восстановления ультраструктуры его биоминерала (Таблица Д.4, Приложение Д).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль оси *a* к 3 и 10-м суткам после операции были больше значений группы ДБК на 0,12 % и 0,13 %, а коэффициент микротекстурирования был меньше на 6,24 %, 3,61 % и 2,74 %.

В сравнении с показателями группы НБ1000Д, статистически значимые отличия наблюдались с 3 суток после операции. При этом, размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца вдоль осей *a* и *c* с 10 по 24-е сутки

после операции были меньше значений группы НБ1000Д на 0,11 %, 0,14 % и 0,16 %, и на 0,14 %, 0,18 % и 0,20 %. Также размеры кристаллитов биоминерала дентина с 3 по 24-е сутки после операции были меньше значений группы НБ1000Д на 4,04 %, 4,18 %, 5,25 % и 4,84 %. Коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца при этом с 3 по 45-е сутки после операции превышал значения группы НБ1000Д на 3,43 %, 3,93 %, 5,26 %, 5,34 % и 2,82 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа НБ1000ДТ), в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождалось восстановлением ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадaptации. Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось тенденцией к восстановлению прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть в период реадaptации (Таблица Д.5, Приложение Д). При этом, лишь к 3-м суткам периода реадaptации, в сравнении со значениями группы ДБК, были восстановлены предел прочности и модуль упругости – на 5,26 % и 6,83 %.

При сравнении с показателями группы НБ1000Д установили, что статистически значимые отличия наблюдались с 10 по 45-е сутки периода реадaptации. В этом случае предел прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть превышал значения группы НБ1000Д с 10 по 45-е сутки периода реадaptации на 4,40 %, 4,27 %, 5,81 % и 5,52 %, а разрушающий момент и минимальная работа разрушения с 15 по 45-е сутки – на 5,52 %, 5,84 % и 4,61 %, и на 5,95 %, 5,86 % и 4,69 % соответственно.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой натрия бензоатом в дозе 1000 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей, в сравнении с группой НБ1000Д, сопровождалось: (1) восстановлением прочности комплекса

нижний резец-нижняя челюсть с 10 по 45-е сутки периода реадaptации; (2) признаками восстановления темпов роста нижнего резца, химического состава и ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца и прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45-е сутки после операции, а также морфо-функционального состояния одонтобластов нижнего резца с 10 по 45-е сутки после операции.

### **6.3 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина и возможности его коррекции**

#### **6.3.1 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки**

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки также сопровождалось усугублением торможения ростовых процессов в нижнем резце.

При этом, статистически значимые отличия от группы ДБК наблюдались с 3 по 45 сутки после операции (Таблица Д.1, Приложение Д). Высота нижнего резца при выходе из альвеолы с 3 по 45-е сутки после операции была меньше значений группы ДБК на 11,72 %, 10,59 %, 8,44 %, 6,12 % и 7,56 %, ширина нижнего резца при выходе из альвеолы с 3 по 24-е сутки – на 9,03 %, 7,49 %, 6,89 % и 7,78 %, а длина нижнего резца к 3 и 10-м суткам – на 6,74 % и 5,24 %.

Размеры больших коренных зубов у животных группы Т1500Д были меньше значений группы ДБК, но границ доверительного интервала отличия не достигали.

С 3 по 45-е сутки после операции высота нижнего резца при выходе из альвеолы была меньше значений группы Т1500 на 5,25 %, 5,87 %, 6,57 %, 6,88 % и

7,56 %. Также ширина нижнего резца к 24-м суткам после операции была меньше значений группы T1500 на 9,88 %, а длина нижнего резца к 45-м суткам – на 4,18 %.

Статистически значимые различия показателей органометрии больших коренных зубов между группами ТТ31500Д и ТТ31500 не были выявлены.

Поскольку к поздним срокам эксперимента максимальная длина нижнего резца и его поперечные размеры уменьшались, можно утверждать, что нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось как нарушениями роста резца, так и дентиногенеза.

Замедление темпов роста нижнего резца у крыс группы T1000Д обеспечивалось, в первую очередь, угнетением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Д.2, Приложение Д; Рисунки 6.9-6.10).

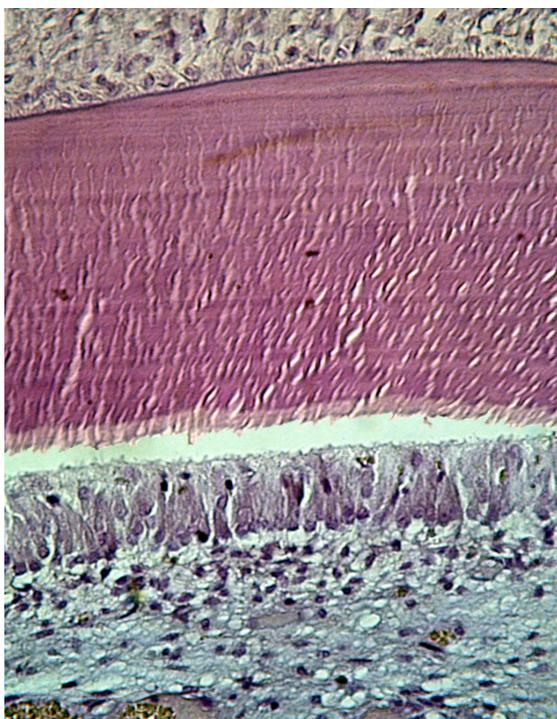


Рисунок 6.9 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы T1500Д на уровне 3 моляра (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

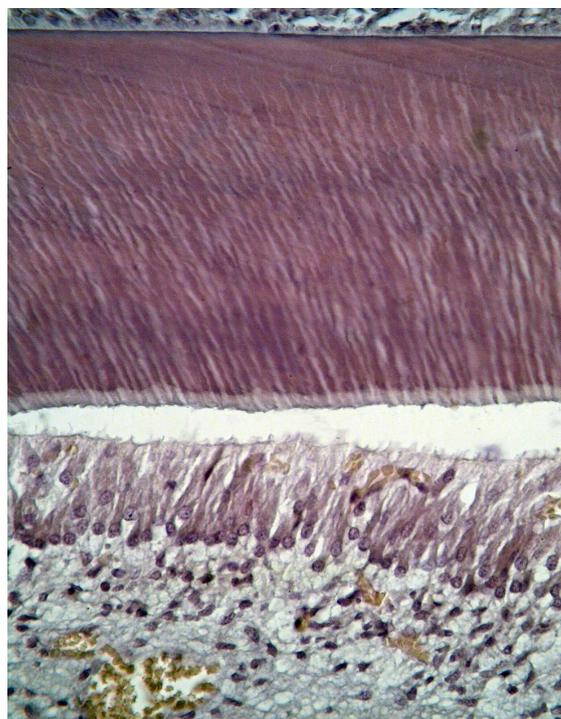


Рисунок 6.10 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы T1500Д на уровне 3 моляра (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

При этом, в сравнении с группой ДБК в группе НБ1000Д ширина слоя одонтобластов была меньше значений сравнения на 8,37 %, 8,96 %, 9,17 % и 6,29 %, а ширина слоя предентина – на 10,72 %, 8,61 %, 7,61 % и 5,02 %. В результате, с 3 по 45-е сутки после операции ширина слоя минерализованного дентина отставала от значений группы ДБК на 7,74 %, 8,19 %, 8,27 %, 7,95 % и 7,29 %, а суммарная ширина слоев дентина – на 8,46 %, 8,29 %, 8,12 %, 7,29 % и 6,63 %. Мезио-дистальный размер нижнего резца при этом статистически значимо отставал от значений группы ДБК к 10, 15, и 45-м суткам после операции на 5,30 %, 5,07 % и 5,43 %.

В сравнении с данными группы ТТ31500 статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии нижнего резца у животных группы ТТ31500Д регистрировались с 10-х суток после операции.

Ширина слоя предентина с 10 по 45 сутки после операции была меньше значений группы ТТ31500 на 4,52 %, 7,57 %, 7,11 % и 5,71 %, а ширина слоев одонтобластов и минерализованного дентина с 15 по 45 сутки – на 7,52 %, 8,13 % и 5,54 % и на 6,88 %, 6,53 % и 5,48 % соответственно. В результате и суммарная толщина слоев дентина с 10 по 45-е сутки после операции отставала от значений группы ТТ3150 на 3,81 %, 7,04 %, 6,67 % и 5,53 %.

Мезио-дистальный размер нижнего резца также с 10 по 45 сутки после операции был меньше значений группы ТТ31500 на 4,35 %, 4,49 %, 4,30 % и 4,75 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось угнетением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца с 10-х суток после операции. Выявленные изменения достигали максимума к 24-м суткам, но к 45-м суткам статистически значимые отличия от группы ТТ31500 сохранялись. Изменения гистологического строения нижних резцов у крыс группы ТТ31500 сопровождалось и дестабилизацией химического состава дентина нижнего резца (Таблица Д.3, Приложение Д).

Содержание воды в дентине нижнего резца животных группы ТТ31500Д с 10 по 45 сутки после операции было больше значений группы ДБК на 12,69 %, 14,60 %, 16,90 % и 19,01 %, а содержание минеральных веществ к 15 и 24 суткам и содержание органических веществ к 45-м суткам – меньше на 2,89 %, 3,49 % и 4,93 % соответственно.

В золе дентина нижнего резца содержание фтора с 15 по 45 сутки после операции было меньше значений группы ДБК на 11,95 %, 9,31 % и 5,90 %, содержание кальция к 24-м суткам – на 6,11 %, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45-е сутки – на 5,08 %, 5,42 %, 7,72 %, 10,02 % и 10,78 %. Также содержание калия в золе дентина нижнего резца к 10, 24 и 45-м суткам после операции было больше значений группы ДБК на 4,48 %, 6,45 % и 5,74 %, содержание магния к 10 и 15-м суткам – на 6,38 % и 4,49 %, содержание натрия к 10 и 24-м суткам – на 5,79 % и 6,84 %, а содержание фосфора к 15 и 45-м суткам – на 4,68 % и 3,59 %.

Содержание марганца в золе дентина нижнего резца животных группы ТТ31500Д с 10 по 24-е сутки после операции было меньше значений группы ДБК на 4,50 %, 5,32 % и 6,76 %, а содержание меди и цинка с 15 по 45-е сутки – на 4,90 %, 6,17 % и 5,43 %, и на 6,85 %, 8,98 % и 7,06 % соответственно.

В сравнении с данными группы ТТ31500 статистически значимые отличия показателей химического состава дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500Д регистрировались с 3-х суток после операции.

Содержание воды в дентине нижнего резца животных группы ТТ31500Д с 3 по 45 сутки после операции было больше значений группы ТТ31500 на 21,12 %, 29,83 %, 30,91 %, 26,32 % и 22,79 %. При этом, содержание минеральных веществ с 3 по 45 сутки после операции было меньше значений группы ТТ31500 на 2,91 %, 3,98 %, 4,33 %, 3,87 % и 2,88 %, а содержание органических веществ с 10 по 45-е сутки – на 6,35 %, 7,12 %, 6,53 % и 6,39 %.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция и фтора с 3 по 45 сутки после операции было меньше значений группы ТТ31500 на 9,59 %, 10,49 %, 10,67 %, 9,85 % и 8,41 %, и на 7,21 %, 11,02 %, 9,94 %, 8,65 % и 5,63 % соответственно, а содержание фосфора с 3 по 15-е сутки возрастало на 6,28 %, 6,35 %, 6,39 % и 6,39 %.

5,82 % и 4,98 %. В результате, соотношение кальций/фосфор в дентине с 3 по 45 сутки после операции было меньше значений группы ТТ31500 на 14,89 %, 15,42 %, 14,90 %, 11,85 % и 9,34 %. Содержание калия в дентине нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции было больше значений группы ТТ31500 на 11,11 %, 7,69 %, 5,38 %, 6,21 % и 4,99 %, содержание натрия с 3 по 24-е сутки – на 11,20 %, 5,89 %, 7,26 % и 5,83 %, а содержание магния с 3 по 15-е сутки – на 9,08 %, 8,71 % и 6,79 %.

Наконец, в золе дентина нижнего резца содержание цинка с 3 по 45 сутки после операции 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 %. К 3-м суткам после операции содержание железа в дентине превышало значения группы ТТ31500 на 7,65 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось дестабилизацией химического состава дентина нижнего резца с 10-х суток после операции. Выявленные изменения достигали максимума к 24-м суткам, но к 45-м суткам статистически значимые отличия от группы ТТ31500 сохранялись. Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы ТТ31000Д сопровождалось и дестабилизацией ультраструктуры его биоминерала (Таблица Д.4, Приложение Д).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500Д вдоль оси *a* были больше значений группы ДБК с 3 по 45-е сутки после операции на 0,23 %, 0,28 %, 0,27 %, 0,22 % и 0,23 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* – на 0,24 %, 0,28 %, 0,25 %, 0,17 % и 0,26 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца также с 3 по 45-е сутки после операции превышали значения группы ДБК на 6,29 %, 8,13 %, 8,34 %, 5,76 % и 4,62 %. Коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца был меньше значений группы ДБК с 3 по 45-е сутки после операции на 7,67 %, 7,60 %, 9,50 %, 9,10 % и 7,69 %.

В сравнении с данными группы ТТ31500, статистически значимые отличия показателей ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500Д регистрировались с 10-х суток после операции.

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500Д вдоль оси *a* были больше значений группы ТТ31500 с 10 по 45-е сутки после операции на 0,10 %, 0,17 %, 0,16 % и 0,14 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* с 15 по 45-е сутки – на 0,17 %, 0,18 % и 0,19 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца к 24 и 45-м суткам после операции превышали значения группы ДБК на 4,45 % и 4,91 %. Коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца был меньше значений группы ТТ31500 с 15 по 45-е сутки после операции на 3,11 %, 4,02 % и 5,10%.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось дестабилизацией ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца с 10-х суток после операции. Выявленные изменения, как правило, к 45-м суткам после операции нарастали. Дестабилизация химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца в условиях группы ТТ31500Д находила отражение и в нарушении прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть (Таблица Д.5, Приложение Д). При этом, нарушения прочности в сравнении с группой ТТ31500 как правило, были максимальными на 24 сутки после окончания затравки, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадаптации сохранялось статистически значимое отличие всех исследуемых показателей от группы ТТ31500.

В сравнении с показателями группы ДБК разрушающий момент, предел прочности и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45 сутки после операции, были меньше на 11,36 %, 10,95 %, 11,18 %, 9,18 % и 6,96 %, на 10,89 %, 9,60 %, 9,91 %, 8,84 % и 6,25 %, и на 12,28 %, 9,50 %, 8,93 %, 7,33 % и 7,18 % соответственно. Модуль упругости

комплекса нижний резец-нижняя челюсть был меньше значений группы ДБК с 3 по 24-е сутки после операции на 7,04 %, 7,86 %, 6,77 % и 5,03 %. Удельная стрела прогиба к 3-м суткам после операции была меньше значений группы ДБК на 6,73 %, а затем превышала их с 15 по 45 сутки на 4,76 %, 7,73 % и 8,12 %.

В сравнении с показателями группы ТТ31500 удельная стрела прогиба комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45 сутки после операции возрастала на 6,05 %, 13,12 %, 19,84 %, 23,47 % и 18,46 %. В то же время, разрушающий момент и модуль упругости были меньше значений группы ТТ31500 с 10 по 45-е сутки после операции на 5,32 %, 9,88 %, 13,95 % и 5,26 %, и на 15,42 %, 10,64 %, 9,42 % и 6,81 %, предел прочности 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 %.

Таким образом, нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось нарушением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3-х суток после операции. В сравнении с группой ТТ31500 изменения были максимальными на 24-е сутки после окончания затравки, затем постепенно восстанавливались, но и к 45-м суткам периода реадaptации сохранялось статистически значимое отличие всех исследуемых показателей.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось угнетением темпов роста нижнего резца и нарушением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3-х суток после операции, а также снижением морфофункциональной активности одонтобластов и дестабилизацией химического состава и ультраструктуры дентина нижнего резца с 10 суток после операции. В сравнении с группой ТТ31500 изменения, как правило, были максимальными на 24-е сутки после операции, но и к 45-м суткам после операции сохранялось статистически значимое отличие всех исследуемых показателей.

### **6.3.2 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора мексидола**

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей сопровождалось признаками восстановления ростовых процессов в нижнем резце в период реадaptации.

В сравнении с группой ДБК высота нижнего резца при выходе из альвеолы с 3 по 15-е сутки после операции оставалась меньше на 8,03 %, 7,85 % и 4,90 %, длина нижнего резца к 3-м суткам – на 5,30 %, а ширина нижнего резца при выходе из альвеолы к 3, 10 и 45-м суткам – на 7,10 %, 5,96 % и 3,82 % (Таблица Д.1, Приложение Д).

Высота нижнего резца при выходе из альвеолы была больше значений группы Т1500Д к 3-м суткам эксперимента на 4,18 %, а его ширина к 15 и 24-м суткам – на 4,38 % и 5,21 %. Признаки восстановления темпов роста нижнего резца после введения мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа ТТ31500ДМ), было обусловлено восстановлением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Д.2, Приложение Д; Рисунки 5.5-5.6).

При сравнении результатов гистоморфометрии нижнего резца у животных группы ТТ31500ДМ с данными группы ДБК установили, что статистически значимые отличия регистрировались с 3 по 45-е сутки после операции.

Ширина слоя дентина и суммарная ширина слоев дентина к 3, 10 и 45-м суткам после операции были меньше значений группы ДБК на 5,21 %, 4,69 % и 5,18 %, и на 5,69 %, 5,19 % и 4,20 % соответственно, ширина слоя преидентина к 3 и 10 суткам – на 7,20 % и 6,81 %, а ширина слоя одонтобластов к 15-м суткам – на 5,10 %.

При сравнении результатов гистоморфометрии нижнего резца животных группы ТТ31500ДМ со значениями группы ТТ31500Д установили, что ширина слоя дентина и суммарная ширина слоев дентина к 15 и 24-м суткам после операции превышала значения сравнения на 5,42 % и 6,02 %, и на 5,27 % и 5,26 % соответственно, ширина слоя одонтобластов к 45-м суткам – на 4,51 %.

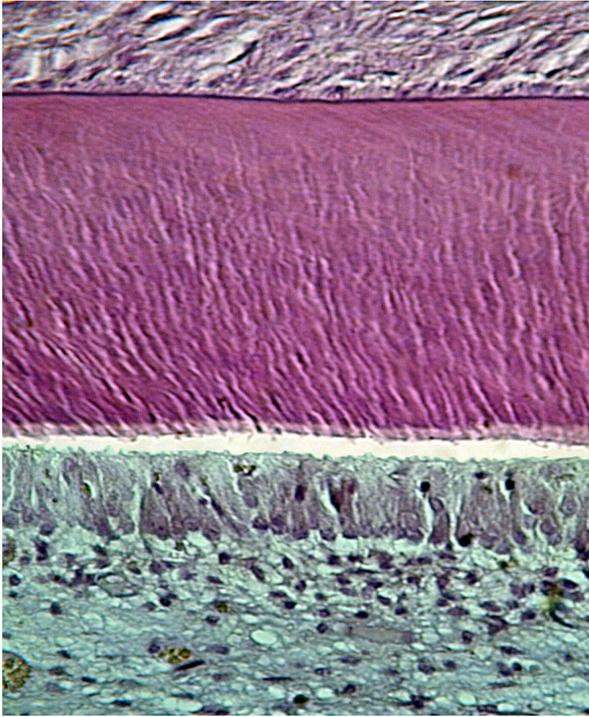


Рисунок 6.11 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы ТТ31500ДМ (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

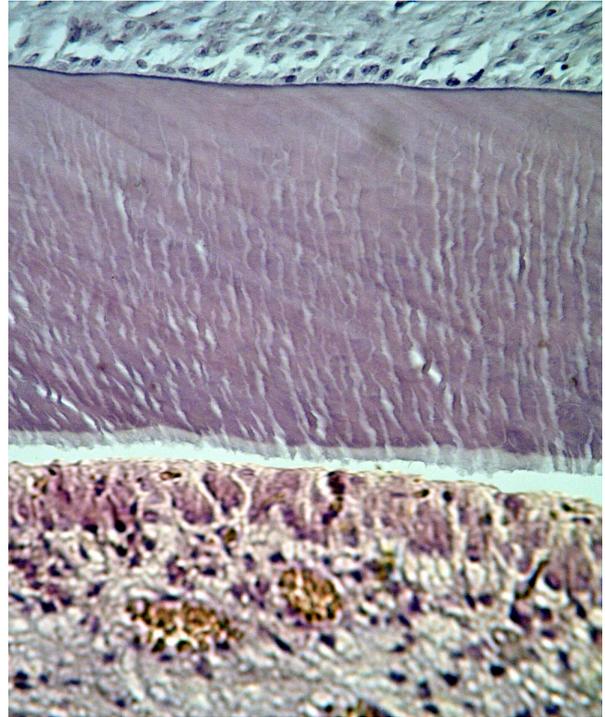


Рисунок 6.12 – Поперечный срез нижнего резца крыс крыс группы ТТ31500ДМ (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа ТТ31500ДМ), в дальнейшем сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось признаками восстановления морфофункционального состояния одонтобластов нижнего резца с 15 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление гистологического строения нижних резцов у животных группы ТТ31500ДМ сопровождались и восстановлением химического состава дентина нижнего резца (Таблица Д.3, Приложение Д).

В дентине нижнего резца подопытных животных группы ТТ31500ДМ содержание воды к 15-м суткам было больше значений группы ДБК на 8,57 %.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция с 3 по 15-е сутки после операции было меньше значений группы ДБК на 6,63 %, 4,74 % и 4,88 %, содержание фтора к 10-м суткам – на 6,70 %, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 24-е сутки – на 10,33 %, 8,61 %, 8,04 % и 5,40 %. Также содержание магния в золе дентина нижнего резца к 3 и 10-м суткам после операции было больше значений группы ДБК на 6,47 % и 4,33 %, содержание натрия и калия к 3-м суткам – на 7,78 % и 7,71 %, а содержание фосфора к 10-м суткам – на 4,24 %.

В золе дентина нижнего резца содержание меди с 3 по 15-е сутки после операции было меньше значений группы ДБК на 5,66%, 5,57% и 5,52%, содержание цинка к 3 и 10-м суткам – на 6,51 % и 4,11 %, а содержание марганца к 3-м суткам – на 7,13 %. При этом содержание железа в золе дентина нижнего резца было больше значений группы ДБК к 3 и 10-м суткам после операции на 7,48 % и 5,20 %.

При сравнении результатов анализа химического состава дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500ДМ с данными группы ТТ31500Д установили, что статистически значимые отличия регистрировались с 3 по 45-е сутки после операции.

Содержание воды в дентине нижнего резца с 10 по 45-е сутки после операции было меньше значений группы ТТ31500Д на 18,89 %, 17,06 %, 19,69 % и 14,90 %. При этом, содержание минеральных веществ в дентине нижнего резца превышало значения группы ТТ31500Д с 10 по 45-е сутки после операции на 3,75 %, 3,57 %, 4,33 % и 2,66 %, а содержание органических веществ с 15 по 45-е сутки – на 4,47 %, 4,68 % и 4,46 %.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция превышало значения группы ТТ31500Д с 10 по 45-е сутки после операции 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 %.

Содержание марганца в золе дентина нижнего резца превышало значения группы ТТ31500Д к 10 и 24-м суткам после операции на 4,71 % и 4,62 %, а содержание цинка к 24 и 45-м суткам – на 8,77 % и 7,06 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа ТТ31500ДМ), в дальнейшем сравнении с группой ТТ31500Д сопровождается признаками восстановления химического состава дентина нижнего резца с 3 по 45 сутки периода реадаптации.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы ТТ31000ДМ сопровождались и восстановлением ультраструктуры его биоминерала (Таблица Д.4, Приложение Д).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500ДМ вдоль оси *a* были больше значений группы ДБК к 3, 10, 15 и 45-м суткам после операции на 0,14 %, 0,13 %, 0,11 % и 0,10 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* к 3 и 10-м суткам – на 0,12 % и 0,13 %. Также, размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца к 3 и 15-м суткам были больше значений группы ДБК на 3,84 % и 3,68 %, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45-е сутки – меньше на 4,80 %, 4,18 %, 3,11 %, 3,38 % и 2,96 %.

При сравнении результатов рентгеноструктурного анализа дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500ДМ с данными группы ТТ31500Д установили, что статистически значимые отличия регистрировались с 3 по 45-е сутки после операции.

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500ДМ вдоль оси *c* были меньше значений группы ТТ31500Д с 3 по 45-е сутки после операции на 0,11 %, 0,15 %, 0,18 %, 0,19 % и 0,15 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *a* с 10 по 45-е сутки – на 0,15 %,

0,17 %, 0,16 % и 0,14 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца также были больше значений группы ТТ31500Д, но к 10 и 15-е суткам после операции – на 4,37 % и 4,30 %. При этом, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца был больше значений группы ТТ31500Д с 3 по 45 сутки после операции на 3,10 %, 3,69 %, 7,06 %, 6,29 % и 5,12 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа ТТ31500ДМ), в сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось признаками восстановления ультраструктуры кристаллической решетки дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции.

Внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, после нанесения дефектов большеберцовых костей, сопровождалось и признаками восстановления прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть в период реадaptации.

При этом, разрушающий момент комплекса нижний резец / нижняя челюсть к 3, 10, 15 и 45 суткам периода реадaptации был меньше значений группы ДБК на 8,09 %, 6,15 %, 5,98 % и 5,14 %, а предел прочности к 3, 10 и 24 суткам – на 7,30 %, 5,39 % и 4,72 % (Таблица Д.5, Приложение Д). Также меньше значений группы ДБК с 3 по 15-е сутки периода реадaptации были – модуль упругости и минимальная работа разрушения – на 7,13 %, 5,75 % и 5,41 %, и на 8,07 %, 5,08 % и 5,29 % соответственно.

При сравнении с показателями группы ТТ31500Д установили, что статистически значимые отличия наблюдались с 3 по 24 сутки периода реадaptации. В этом случае минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть у животных группы ТТ31500ДМ была больше значений группы ТТ31500Д к 3, 10 и 24-м суткам периода реадaptации на 4,80 %, 4,89 % и 4,50 %, разрушающий момент с 10 по 24 сутки – на 5,38 %, 5,84 % и 6,79 %, а предел прочности к 24-м суткам – на 4,52 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола в дозе 50 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, после нанесения дефектов большеберцовых костей, в сравнении с группой ТТ31000Д сопровождалось: (1) признаками восстановления прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 24-е сутки периода реадaptации; (2) незначительными признаками восстановления темпов роста нижнего резца, морфо-функционального состояния одонтобластов нижнего резца с 15-х суток после операции и прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 24 сутки после операции, а также химического состава и ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции.

### **6.3.3 Морфогенез нижнего резца в зависимости от срока с момента нанесения дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки и применения в качестве корректора тиотриазолина**

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки, после нанесения дефектов большеберцовых костей, сопровождалось также тенденцией к восстановлению ростовых процессов в нижнем резце в период реадaptации.

В сравнении с группой ДБК статистически значимые отличия показателей органометрии нижнего резца у животных группы ТТ31500ДТ регистрировались с 3 по 15 сутки после операции (Таблица Д.1, Приложение Д). При этом, высота резца при выходе из альвеолы с 3 по 15 сутки после операции оставалась меньше значений группы ДБК на 6,92 %, 6,39 % и 4,72 %, а ширина нижнего резца, при выходе из альвеолы, к 3 и 10-м суткам – на 5,68 % и 4,06 %.

Высота нижнего резца, при выходе из альвеолы, с 3 по 15 сутки эксперимента была больше значений группы ТТ31500Д на 5,43 %, 4,70 % и

4,06 %, а его ширина с 10 по 24 сутки – на 3,70 %, 4,38 % и 5,88 %. Следует отметить, что длина нижнего резца к 24-м суткам эксперимента также превышала значения группы Т1500Д на 3,72 %.

Признаки восстановления темпов роста нижнего резца после внутрибрюшинного введения тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа ТТ31500ДТ) были обусловлены восстановлением морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца (Таблица Д.2, Приложение Д; Рисунки 6.13-6.14).

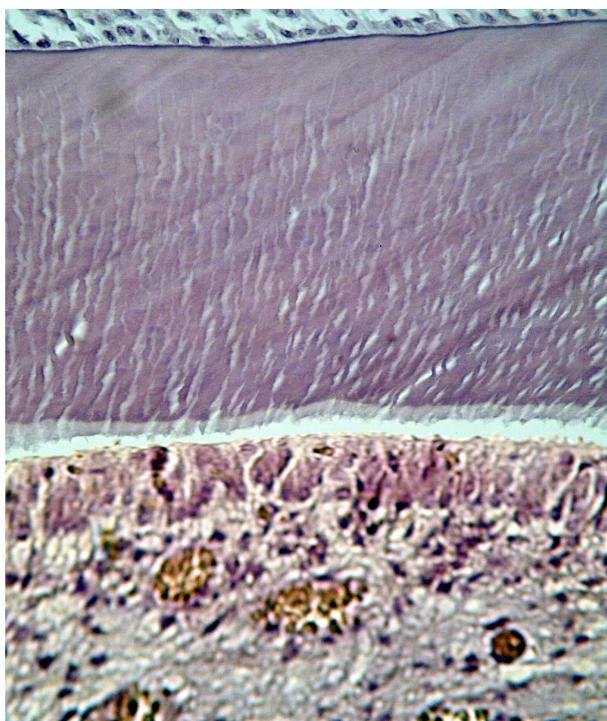


Рисунок 6.13 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы ТТ31500ДТ (3 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

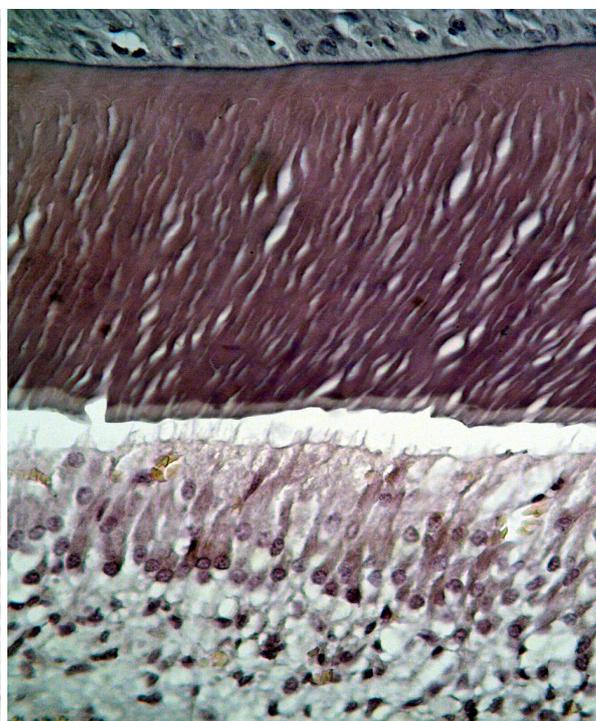


Рисунок 6.14 – Поперечный срез нижнего резца крыс группы ТТ31500ДТ (45 сутки эксперимента). Гематоксилин-эозин. Увеличение 400х.

В сравнении с группой ДБК статистически значимые отличия показателей гистоморфометрии нижнего резца у животных группы ТТ31500ДТ регистрировались к 3 и 45 суткам после операции. При этом ширина слоя минерализованного дентина и суммарная ширина слоев дентина к 3 и 45 суткам

после операции были меньше значений группы ДБК на 4,58 % и 4,95 % и на 5,09 % и 3,93 % соответственно, а ширина слоя предентина к 3-м суткам – на 6,68 %.

В сравнении с показателями группы ТТ31500Д статистически значимые отличия наблюдались с 10-х суток после операции. И ширина слоя минерализованного дентина и суммарная ширина слоев дентина с 10 по 24 сутки после операции были больше значений группы ДБК на 6,05 %, 7,14 % и 7,10 % и на 5,69 %, 6,89 %, 6,60 %, ширина слоя предентина к 15-м суткам – на 6,08 %, а ширина слоя одонтобластов к 10, 15 и 45 суткам – на 4,68 %, 4,63 % и 4,37 %. Мезио-дистальный размер нижнего резца с 15 по 45-е сутки после операции также превышал значения группы ТТ31500Д на 4,62 %, 4,12 % и 5,47 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа ТТ31500ДТ), в дальнейшем сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось признаками восстановления морфофункционального состояния одонтобластов нижнего резца с 10 по 45-е сутки периода реадaptации.

Восстановление гистологического строения нижних резцов у животных группы ТТ31500ДТ сопровождалось и восстановлением химического состава дентина нижнего резца (Таблица Д.3, Приложение Д).

При этом минеральный состав дентина нижнего резца от значений группы ДБК статистически значимо не отличался.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция к 3-м суткам после операции было меньше значений группы ДБК на 4,54 %, содержание фтора к 10-м суткам – на 5,54 %, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 15 сутки – на 7,79 %, 8,30 % и 6,73 %. Также, содержание в золе дентина калия и магния к 3-м суткам после операции превышало значения группы ДБК на 6,12 % и 5,90 % соответственно, а содержание фосфора к 10-м суткам – на 4,76 %.

Наконец, к 3-м суткам после операции содержание в золе дентина нижнего резца марганца и цинка было меньше значений группы ДБК на 5,25 % и 6,64 %, а

содержание железа – больше на 6,97 %.

В сравнении с показателями группы ТТ31500Д статистически значимые отличия наблюдались с 3 по 45 сутки после операции. При этом содержание воды в дентине нижнего резца было меньше значений группы ТТ31500Д с 3 по 45 сутки эксперимента на 14,83 %, 25,11 %, 21,13 %, 23,38 % и 18,39 %. В то же время, содержание органических и минеральных веществ в дентине нижнего резца превышало значения группы ТТ31500Д с 10 по 45 сутки после операции на 6,22 %, 5,53 %, 6,22 % и 6,70 %, и на 4,86 %, 4,42 %, 5,03 % и 2,95 % соответственно.

В золе дентина нижнего резца содержание кальция и соотношение кальций/фосфор с 3 по 45 сутки после операции превышало значения группы ТТ31500Д 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 % соответственно, а содержание фтора с 3 по 24-е сутки – на 5,71 %, 6,15 %, 8,01 % и 6,68 %. Также, содержание натрия в золе дентина нижнего резца к 3-м суткам после операции было меньше значений группы ТТ31500Д на 6,43 %, а содержание калия и магния к 10 и 15-м суткам – на 6,94 % и 4,68 % и на 4,96 % и 5,27 % соответственно.

Наконец, в золе дентина нижнего резца содержание меди с 10 по 45 сутки после операции 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 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа ТТ31500ДТ), в сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось признаками восстановления химического состава дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки периода реадаптации.

Изменения химического состава дентина нижнего резца у крыс группы ТТ31000ДТ сопровождалось и восстановлением ультраструктуры его биоминерала (Таблица Д.4, Приложение Д).

Размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500ДТ вдоль оси *a* были больше значений группы ДБК к 3 и 10 суткам после операции на 0,12 % и 0,10 %. Также, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции был меньше значений группы ДБК на 4,05 %, 2,90 %, 2,75 %, 3,00 % и 2,66 %.

В сравнении с показателями группы ТТ31500Д статистически значимые отличия кристаллографических параметров биоминерала дентина нижнего резца наблюдались с 3 по 45-е сутки после операции.

При этом, размеры элементарных ячеек биоминерала дентина нижнего резца у животных группы ТТ31500ДТ вдоль оси *a* были больше значений группы ТТ31500Д с 3 по 45 сутки после операции на 0,10 %, 0,18 %, 0,19 %, 0,17 % и 0,16 %, а размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* – на 0,13 %, 0,17 %, 0,21 %, 0,22 % и 0,18 %.

Также, размеры кристаллитов биоминерала дентина с 10 по 24 сутки после операции были меньше значений группы ТТ31500Д на 4,79 %, 5,27 % и 4,28 %. Наконец, коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции превышал значения группы ТТ31500Д на 3,92 %, 5,08 %, 7,46 %, 6,70 % и 5,45 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей (группа ТТ31500ДТ), в сравнении с группой ТТ31500Д сопровождалось признаками восстановления ультраструктуры кристаллической решетки дентина нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции.

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей также сопровождалось тенденцией к восстановлению прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть в период реадaptации.

В сравнении с показателями группы ДБК у животных группы ТТ31500Д разрушающий момент и предел прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 15-е сутки были меньше на 6,11 %, 5,08 % и 4,67 %, на 5,32 %, 4,45 % и 4,66 % (Таблица Д.5, Приложение Д).

Минимальная работа разрушения к 3 и 10 суткам была меньше значений групп ДБК на 7,23 % и 4,28 %, а модуль упругости к 3 и 15-м суткам – на 4,95 % и 4,84 %. Удельная стрела прогиба комплекса нижний резец / нижняя челюсть к 24 суткам реадaptации превышала значения группы ДБК на 4,01 %.

При сравнении с значениями группы ТТ31500Д установили, что у животных группы ТТ31500ДТ предел прочности и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45 сутки периода реадaptации превышали значения сравнения на 6,24 %, 5,71 %, 5,82 %, 5,36 % и 4,99 %, и на 5,76 %, 5,77 %, 5,29 %, 6,72 % и 4,12 % соответственно. Также, разрушающий момент комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 24 сутки превышал значения группы ТТ31500Д на 5,92 %, 6,59 %, 7,32 % и 6,90 %.

Таким образом, внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей, в сравнении с группой НБ1000Д сопровождалось восстановлением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45 сутки периода реадaptации.

Внутрибрюшинное введение тиотриазолина в дозе 117,4 мг/кг/сутки одновременно с 60-суточной затравкой тартразином в дозе 1500 мг/кг/сутки после нанесения дефектов большеберцовых костей, в дальнейшем сравнении с группой ТТ31000Д сопровождалось незначительными признаками восстановления темпов роста нижнего резца с 3 по 24 сутки после операции, морфо-функционального состояния одонтобластов нижнего резца с 10 по 45 сутки после операции, минерального, макроэлементного и микроэлементного состава и ультраструктуры кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца, а также прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45 сутки после операции.

Корректирующее влияние тиотриазолина было выражено в большей степени, чем влияние внутрибрюшинного введения мексидола.

Результаты, представленные в данной главе, опубликованы в следующих работах [17; 19; 20; 23; 25; 27-28; 34; 36; 37; 39; 53; 80; 81; 156; 159].

## **ДВУХФАКТОРНЫЙ ДИСПЕРСИОННЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ, ПОЛУЧЕННЫХ В ХОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТА**

В 3-6-й главах нашего исследования были выявлены основные закономерности структурных преобразований в подвижном комплексе зубо-челюстной системы после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей. Однако приведенные в этих главах цифровые различия, выявленные аппаратами вариационной статистики, могут предоставить информацию только о степени статистической значимости тех или иных выявленных отклонений.

Чтобы оценить вклад введения натрия бензоата либо тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей в изменение исследуемых морфологических показателей подвижного комплекса зубо-челюстной системы количественно, нами был проведен двухфакторный дисперсионный анализ и расчет силы влияния действующих факторов [69; 76].

В качестве первого контролируемого фактора выступило введение в течение 60 суток натрия бензоата либо тартразина, в качестве второго контролируемого фактора – нанесение дефекта большеберцовых костей. Для обработки аппаратом двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями были отобраны наиболее значимые морфологические показатели, характеризующие структурно-функциональное состояние нижней челюсти и нижнего резца.

### **7.1 Оценка влияния 60-суточного введения натрия бензоата и нанесения дефектов большеберцовых костей на структурно-функциональное состояние нижней челюсти и нижнего резца**

При нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата первый контролируемый фактор (введение натрия

бензоата) оказывал достоверное влияние на изменение общей ширины мышцелкового хряща нижней челюсти с 3 по 45 сутки эксперимента ( $\eta_1^2$  составило 0,744, 0,529, 0,288, 0,173 и 0,136) (Таблица Е.1, Приложение Е).

Второй контролируемый фактор (нанесение дефектов большеберцовых костей) также оказывал достоверное влияние на изменение общей ширины мышцелкового хряща нижней челюсти с 3 по 45 сутки эксперимента ( $\eta_2^2$  составило 0,120, 0,353, 0,604, 0,780 и 0,699).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов на изменение общей ширины мышцелкового хряща нижней челюсти статистически значимого влияния не оказывало.

При исследовании влияния первого контролируемого фактора на изменение отдельных структурных компонентов мышцелкового хряща нижней челюсти установили, что наиболее продолжительным (с 3 по 45 сутки) оно было на изменение ширины зоны субхондрального остеогенеза ( $\eta_1^2$  составило 0,535, 0,351, 0,304, 0,255 и 0,176), ширины зоны пролиферации ( $\eta_1^2$  составило 0,659, 0,460, 0,305, 0,154 и 0,174), а также на изменение содержания первичной спонгиозы и количества остеобластов в ней ( $\eta_1^2$  составило соответственно 0,351, 0,317, 0,308, 0,209 и 0,177, а также 0,368, 0,312, 0,245, 0,131 и 0,118).

С 3 по 24 сутки после операции первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение ширины зоны покоя ( $\eta_1^2$  составило 0,397, 0,399, 0,196 и 0,090) и на изменение ширины зоны гипертрофического хряща ( $\eta_1^2$  составило 0,545, 0,328, 0,155 и 0,120).

При исследовании влияния второго контролируемого фактора на изменение отдельных структурных компонентов мышцелкового хряща нижней челюсти установили, что наиболее продолжительным (с 3 по 45 сутки) оно было на изменение ширины зоны пролиферации ( $\eta_2^2$  составило 0,070, 0,225, 0,480, 0,656 и 0,383), на изменение ширины зоны гипертрофического хряща ( $\eta_2^2$  составило 0,120, 0,332, 0,490, 0,717 и 0,510), на изменение ширины зоны субхондрального остеогенеза ( $\eta_2^2$  составило 0,170, 0,250, 0,498, 0,623 и 0,591), а также на изменение

количества первичной спонгиозы в зоне субхондрального остеогенеза ( $\eta_1^2$  составило 0,122, 0,216, 0,452, 0,625 и 0,566).

С 3 по 24 сутки после операции второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза ( $\eta_2^2$  составило 0,238, 0,467, 0,586 и 0,466), а к 15 и 24 суткам – на изменение ширины зоны покоя ( $\eta_2^2$  составило 0,294 и 0,547).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало достоверное влияние лишь на изменение ширины зоны субхондрального остеогенеза к 3-м суткам после операции ( $\eta_{1-2}^2=0,006$ ).

При нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата первый контролируемый фактор (введение натрия бензоата) оказывал достоверное влияние на изменение гистоморфометрических параметров нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции (Таблица Е.2, Приложение Е).

Наиболее продолжительным (с 3 по 45 сутки) оно было на изменение ширины слоя дентина ( $\eta_1^2$  составило 0,383, 0,388, 0,259, 0,221 и 0,239). С 3 по 24 сутки первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение ширины слоя одонтобластов ( $\eta_1^2$  составило 0,390, 0,297, 0,244 и 0,144), на изменение ширины слоя предентина на ( $\eta_1^2$  составило 0,428, 0,220, 0,166 и 0,168) и на изменение мезио-дистального размера нижнего резца ( $\eta_1^2$  составило 0,156, 0,231, 0,204 и 0,180).

Второй контролируемый фактор на изменение гистоморфометрических параметров нижнего резца оказывал достоверное влияние с 10 по 45 сутки после операции. В этот период его достоверное влияние регистрировалось на изменение ширины слоя одонтобластов ( $\eta_2^2$  составило 0,130, 0,222, 0,295 и 0,232), на изменение ширины слоя дентина ( $\eta_2^2$  составило 0,202, 0,343, 0,394 и 0,160) и на изменение мезио-дистального размера нижнего резца ( $\eta_2^2$  составило 0,200, 0,203, 0,250 и 0,169). На изменение ширины слоя предентина второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние с 15 по 45-е сутки после операции ( $\eta_2^2$

составило 0,448, 0,406 и 0,250).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов достоверного влияния на изменение исследуемых гистоморфометрических параметров нижнего резца не оказывало.

На изменение химического состава ветви нижней челюсти при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата первый контролируемый фактор (введение натрия бензоата) оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции (Таблица Е.3, Приложение Е).

Наиболее продолжительным (с 3 по 45 сутки) достоверное влияние первого контролируемого фактора было на изменение содержания марганца ( $\eta_1^2$  составило 0,144, 0,553, 0,534, 0,127 и 0,097). С 10 по 45 сутки после операции первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение содержания меди и цинка ( $\eta_1^2$  составило соответственно 0,144, 0,400, 0,353 и 0,347, и 0,195, 0,402, 0,412 и 0,196). Наконец, с 10 по 24 сутки первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение соотношения кальций/фосфор ( $\eta_1^2$  составило 0,232, 0,360 и 0,331).

Второй контролируемый фактор на изменение химического состава ветви нижней челюсти оказывал достоверное влияние также с 3 по 45-е сутки после операции.

В этот период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение соотношения кальций/фосфор ( $\eta_2^2$  составило 0,337, 0,388, 0,166, 0,241 и 0,734), а также на изменение содержания цинка ( $\eta_2^2$  составило 0,401, 0,375, 0,391, 0,308 и 0,348). Также второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение марганца с 10 по 45-е сутки после операции ( $\eta_2^2$  составило 0,141, 0,187, 0,454 и 0,373), а также на изменение содержания меди с 3 по 15-е сутки ( $\eta_2^2$  составило 0,518, 0,351 и 0,349).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало достоверное влияние на изменение соотношения кальций / фосфор с 3 по 24 сутки после операции ( $\eta_{1-2}^2$  составило 0,267, 0,202, 0,185 и 0,229), на изменение содержания

меди к 3, 15 и 24-м суткам ( $\eta_{1-2}^2$  0,138, 0,083 и 0,154), а также на изменение содержания марганца на 24-е сутки ( $\eta_{1-2}^2=0,087$ ).

На изменение химического состава дентина нижнего резца при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата первый контролируемый фактор (введение натрия бензоата) оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции (Таблица Е.4, Приложение Е).

Наиболее продолжительным (с 3 по 45 сутки) достоверное влияние первого контролируемого фактора было на изменение соотношения кальций/фосфор ( $\eta_1^2$  составило 0,862, 0,748, 0,680, 0,496 и 0,250). С 10 по 45 сутки после операции первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение содержания меди ( $\eta_1^2$  составило 0,461, 0,341, 0,315 и 0,166) и на изменение содержания цинка ( $\eta_1^2$  составило 0,559, 0,497, 0,298 и 0,178). С 3 по 15-е сутки после операции первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение содержания марганца ( $\eta_1^2$  составило 0,702, 0,463 и 0,270).

Второй контролируемый фактор на изменение химического состава дентина нижнего резца оказывал достоверное влияние с 10 по 45-е сутки после операции.

В этот период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение соотношения кальций/фосфор ( $\eta_2^2$  составило 0,109, 0,166, 0,382 и 0,565), на изменение содержания марганца ( $\eta_2^2$  составило 0,179, 0,350, 0,444 и 0,369) и на изменение содержания цинка ( $\eta_2^2$  составило 0,126, 0,331, 0,383 и 0,135).

Наконец, с 15 по 45-е сутки после операции второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение содержания меди ( $\eta_1^2$  составило 0,155, 0,412 и 0,424).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало достоверное влияние лишь на изменение соотношения кальций/фосфор в дентине к 10-м суткам после операции ( $\eta_{1-2}^2=0,048$ ) и на изменение содержания марганца к 45-м суткам ( $\eta_{1-2}^2=0,103$ ).

На изменение ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата первый контролируемый фактор (введение натрия бензоата) оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции (Таблица Е.5, Приложение Е).

Наиболее продолжительным (с 3 по 45 сутки) достоверное влияние первого контролируемого фактора было на изменение размеров элементарных ячеек вдоль осей *a* и *c* ( $\eta_1^2$  составило соответственно 0,387, 0,423, 0,412, 0,187 и 0,111, и 0,405, 0,398, 0,304, 0,199 и 0,204), а также на изменение коэффициента микротекстурирования ( $\eta_1^2$  составило 0,576, 0,596, 0,604, 0,335 и 0,329). Также, с 3 по 24 сутки после операции первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение размеров кристаллитов ( $\eta_1^2$  составило 0,312, 0,286, 0,269 и 0,064).

Второй контролируемый фактор на изменение ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции.

В это период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение размеров элементарных ячеек вдоль осей *a* и *c* ( $\eta_2^2$  составило 0,113, 0,237, 0,274, 0,477 и 0,275, а также 0,173, 0,204, 0,338, 0,459 и 0,326), на изменение размеров кристаллитов ( $\eta_2^2$  составило 0,295, 0,274, 0,338, 0,608 и 0,399), а также на изменение коэффициента микротекстурирования ( $\eta_2^2$  составило 0,070, 0,132, 0,164, 0,384 и 0,348).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало достоверное влияние лишь на изменение размеров кристаллитов ( $\eta_{1-2}^2=0,388$ ) к 3 суткам.

На изменение ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата первый контролируемый фактор (введение натрия бензоата) оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции для всех исследуемых показателей (Таблица Е.6, Приложение Е).

На изменение размеров элементарных ячеек вдоль осей *a* и *c* введение

натрия бензоата оказывало достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции ( $\eta_1^2$  составило соответственно 0,570, 0,616, 0,475, 0,114 и 0,111, и 0,336, а также 0,440, 0,465, 0,368, 0,182 и 0,150). В те же временные сроки первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение размера кристаллитов ( $\eta_1^2$  составило 0,394, 0,443, 0,434, 0,186 и 0,128) и коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина ( $\eta_1^2$  составило 0,778, 0,603, 0,711, 0,565 и 0,391).

Второй контролируемый фактор на изменение ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца оказывал достоверное влияние также с 3 по 45 сутки после операции.

В этот период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение размеров кристаллитов ( $\eta_2^2$  составило 0,139, 0,145, 0,158, 0,434 и 0,317). К 3, 15, 24 и 45-м суткам после операции второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение коэффициента микротекстурирования ( $\eta_2^2$  составило 0,048, 0,129, 0,267 и 0,383), с 10 по 45-м сутки – на изменение размеров элементарных ячеек вдоль оси *a* ( $\eta_2^2$  составило 0,071, 0,222, 0,317 и 0,275), а к 15 и 24 суткам – на изменение размеров элементарных ячеек вдоль оси *c* ( $\eta_2^2$  составило 0,250 и 0,435).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов достоверного влияния на изменение исследуемых параметров кристаллической решетки биоминерала дентина нижнего резца не оказывало.

На изменение прочностных характеристик комплекса нижняя челюсть / нижний резец при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата первый контролируемый фактор (введение натрия бензоата) оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции для большинства исследуемых показателей (Таблица Е.7, Приложение Е).

На изменение удельной стрелы прогиба введение натрия бензоата оказывало достоверное влияние с 3 по 45-е сутки после операции ( $\eta_1^2$  составило 0,348, 0,279, 0,198, 0,120 и 0,094), на изменение предела прочности ( $\eta_1^2$  составило

0,473, 0,334, 0,264, 0,191 и 0,157), а также на изменение минимальной работы разрушения ( $\eta_1^2$  составило 0,510, 0,421, 0,322, 0,130 и 0,201). На изменение модуля упругости комплекса нижняя челюсть / нижний резец первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние с 3 по 15 сутки после операции ( $\eta_1^2$  составило 0,375, 0,223 и 0,221).

Второй контролируемый фактор на изменение прочностных характеристик комплекса нижняя челюсть / нижний резец оказывал достоверное влияние также с 3 по 45 сутки после операции для всех исследуемых параметров.

В этот период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение удельной стрелы прогиба ( $\eta_2^2$  составило 0,142, 0,262, 0,457, 0,548 и 0,493), на изменение предела прочности ( $\eta_2^2$  составило 0,099, 0,208, 0,361, 0,533 и 0,391), на изменение модуля упругости ( $\eta_2^2$  составило 0,158, 0,185, 0,281, 0,544 и 0,312), а также на изменение минимальной работы разрушения ( $\eta_2^2$  составило 0,067, 0,170, 0,234, 0,567 и 0,318).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов достоверного влияния на изменение прочностных характеристик комплекса нижняя челюсть / нижний резец не оказывало.

Таким образом, при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения натрия бензоата первый контролируемый фактор (введение натрия бензоата) оказывал достоверное влияние на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции.

Максимальная степень влияния первого контролируемого фактора регистрировалась к 3 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 ( $\eta_1^2=0,510$ ), к

10-м суткам на изменение содержания марганца в ветви нижней челюсти ( $\eta_1^2=0,553$ ), а также к 15-м суткам на изменение коэффициента микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти ( $\eta_1^2=0,604$ ).

Второй контролируемый фактор (нанесение дефекта большеберцовых костей) – 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 к 3-м суткам после операции на изменение содержания меди в ветви нижней челюсти ( $\eta_2^2=0,518$ ), к 10-м суткам на изменение соотношения кальций/фосфор в ветви нижней челюсти ( $\eta_2^2=0,388$ ), к 15-м суткам на изменение ширины слоя предентина ( $\eta_2^2=0,448$ ), к 24-м суткам на изменение ширины зоны субхондрального остеогенеза ( $\eta_2^2=0,717$ ), количества остеобластов в ней ( $\eta_2^2=0,368$ ), содержания марганца в дентине нижнего резца ( $\eta_2^2=0,444$ ), размеров кристаллитов биоминералов кости и дентина ( $\eta_2^2=0,608$  и  $\eta_2^2=0,434$ ) и минимальной работы разрушения комплекса нижняя челюсть / нижний резец ( $\eta_2^2=0,567$ ), и к 45-м суткам на изменение соотношения кальций/фосфор в дентине нижнего резца ( $\eta_2^2=0,565$ ).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало достоверное влияние лишь на изменение отдельных параметров характеризующих структурно-функциональное состояние мышечковых хрящей нижней челюсти, химического состава ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца, а также ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти.

При этом сила влияния взаимодействия обоих контролируемых факторов была невелика. Максимальное проявление степени влияния взаимодействия обоих контролируемых факторов наблюдалось к 3-м суткам после операции на изменение соотношения кальций/фосфор и содержания меди в ветви нижней челюсти ( $\eta_{1-2}^2=0,267$  и  $\eta_{1-2}^2=0,138$ ), а также на изменение размеров кристаллитов костного биоминерала ветви нижней челюсти ( $\eta_{1-2}^2=0,388$ ).

## **7.2 Оценка влияния 60-суточного введения тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей на структурно-функциональное состояние нижней челюсти и нижнего резца**

При нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения тартразина, первый контролируемый фактор (введение тартразина) оказывал достоверное влияние на изменение общей ширины мышцелкового хряща нижней челюсти с 3 по 45-е сутки эксперимента ( $\eta_1^2$  составило 0,847, 0,762, 0,500, 0,337 и 0,324) (Таблица Е.7, Приложение Е).

Второй контролируемый фактор (нанесение дефектов большеберцовых костей) также оказывал достоверное влияние на изменение общей ширины мышцелкового хряща нижней челюсти с 3 по 45 сутки эксперимента ( $\eta_2^2$  составило 0,065, 0,167, 0,420, 0,619 и 0,550).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало статистически значимое влияние на изменение общей ширины мышцелкового хряща нижней челюсти к 10-м суткам эксперимента ( $\eta_{1-2}^2$  составило 0,014).

При исследовании влияния первого контролируемого фактора на изменение отдельных структурных компонентов мышцелкового хряща нижней челюсти было установлено, что оно имело место в ходе всего эксперимента. Введение тартразина с 3 по 45-е сутки оказывало достоверное влияние на изменение ширины зоны покоя ( $\eta_1^2$  составило 0,678, 0,630, 0,460, 0,274 и 0,240), ширины зоны пролиферации ( $\eta_1^2$  составило 0,756, 0,706, 0,415, 0,294 и 0,319), ширины зоны гипертрофического хряща ( $\eta_1^2$  составило 0,651, 0,589, 0,308, 0,276 и 0,156), и ширины зоны субхондрального остеогенеза ( $\eta_1^2$  составило 0,635, 0,615, 0,526, 0,396 и 0,316).

Также с 3 по 45-е сутки эксперимента первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение доли первичной спонгиозы и количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза ( $\eta_1^2$  составило 0,589, 0,473, 0,434, 0,260 и 0,324 и, соответственно, 0,671, 0,473, 0,456, 0,279 и 0,326).

При исследовании влияния второго контролируемого фактора на изменение отдельных структурных компонентов мышечкового хряща нижней челюсти было установлено, что оно также имело место в ходе всего эксперимента. Нанесение дефекта большеберцовых костей с 3 по 45-е сутки эксперимента оказывало достоверное влияние на изменение ширины зоны пролиферации ( $\eta_2^2$  составило 0,063, 0,168, 0,400, 0,560 и 0,340), ширины зоны гипертрофического хряща ( $\eta_2^2$  составило 0,054, 0,156, 0,352, 0,599 и 0,442) и ширины зоны субхондрального остеогенеза ( $\eta_2^2$  составило 0,111, 0,139, 0,296, 0,473 и 0,440). На изменение ширины зоны покоя второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние с 15 по 45 сутки после операции ( $\eta_2^2$  составило 0,220, 0,467 и 0,298).

Также, с 3 по 45-е сутки эксперимента второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение доли первичной спонгиозы и количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза ( $\eta_2^2$  составило 0,086, 0,150, 0,317, 0,450 и 0,488, а также 0,081, 0,113, 0,306, 0,534 и 0,469).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало статистически значимое влияние лишь на изменение ширины зоны субхондрального остеогенеза к 15 суткам эксперимента ( $\eta_{1-2}^2$  составило 0,037).

При нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения тартразина первый контролируемый фактор (введение тартразина) оказывал достоверное влияние на изменение гистоморфометрических параметров нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции (Таблица Е.9, Приложение Е).

Наиболее продолжительным (с 3 по 45 сутки) оно было на изменение ширины слоя предентина ( $\eta_1^2$  составило 0,673, 0,531, 0,325, 0,180 и 0,276), на изменение ширины слоя дентина ( $\eta_1^2$  составило 0,608, 0,571, 0,446, 0,427 и 0,156) и на изменение мезио-дистального размера ( $\eta_1^2$  составило 0,346, 0,308, 0,274, 0,239 и 0,179). С 3 по 24 сутки первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние также на изменение ширины слоя одонтобластов ( $\eta_1^2$  составило 0,544, 0,461, 0,362 и 0,221).

Второй контролируемый фактор на изменение гистоморфометрических

параметров нижнего резца оказывал достоверное влияние с 10 по 45 сутки после операции. В этот период его достоверное влияние регистрировалось на изменение ширины слоя одонтобластов ( $\eta_2^2$  составило 0,107, 0,220, 0,369 и 0,219), на изменение ширины слоя дентина ( $\eta_2^2$  составило 0,130, 0,296, 0,276 и 0,355) и на изменение мезио-дистального размера нижнего резца ( $\eta_2^2$  составило 0,200, 0,212, 0,217 и 0,254). На изменение ширины слоя предентина второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние с 10 по 24 сутки после операции ( $\eta_2^2$  составило 0,146, 0,321 и 0,378).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов достоверного влияния на изменение исследуемых гистоморфометрических параметров нижнего резца не оказывало.

На изменение химического состава ветви нижней челюсти при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения тартразина первый контролируемый фактор (введение тартразина) оказывал достоверное влияние с 3 по 45-е сутки после операции (Таблица Е.10, Приложение Е).

В этот период достоверное влияние первого контролируемого фактора регистрировалось на изменение соотношения кальций/фосфор ( $\eta_1^2$  составило 0,596, 0,375, 0,279, 0,289 и 0,483), содержания меди ( $\eta_1^2$  составило 0,687, 0,432, 0,364, 0,310 и 0,146), содержания марганца ( $\eta_1^2$  составило 0,352, 0,385, 0,248, 0,105 и 0,480) и содержания цинка ( $\eta_1^2$  составило соответственно 0,543, 0,382, 0,465, 0,380 и 0,393).

Второй контролируемый фактор на изменение химического состава ветви нижней челюсти оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции.

В этот период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение соотношения кальций/фосфор ( $\eta_2^2$  составило 0,142, 0,195, 0,296, 0,309 и 0,251). Второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение меди с 10 по 45 сутки после операции ( $\eta_2^2$  составило 0,237, 0,376, 0,290 и 0,347), на изменение содержания марганца ( $\eta_2^2$  составило 0,254, 0,582, 0,451 и 0,120), а также на изменение содержания цинка

( $\eta_2^2$  составило 0,382, 0,341, 0,325 и 0,249).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало достоверное влияние на изменение соотношения кальций/фосфор с 15 по 45 сутки после операции ( $\eta_{1-2}^2$  составило 0,194, 0,240 и 0,071), на изменение содержания меди к 3, 15 и 24-м суткам ( $\eta_{1-2}^2$  0,138, 0,083 и 0,154), на изменение содержания меди к 10 и 15-м суткам ( $\eta_{1-2}^2$  0,216 и 0,090), а также на изменение содержания марганца на 24-е сутки ( $\eta_{1-2}^2=0,115$ ).

На изменение химического состава дентина нижнего резца при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения тартразина первый контролируемый фактор (введение тартразина) оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции (Таблица Е.11, Приложение Е).

Наиболее продолжительным (с 3 по 45 сутки) достоверное влияние первого контролируемого фактора было на изменение соотношения кальций/фосфор ( $\eta_1^2$  составило 0,867, 0,867, 0,758, 0,544 и 0,374), на изменение содержания меди ( $\eta_1^2$  составило 0,567, 0,581, 0,425, 0,276 и 0,208) и на изменение содержания цинка ( $\eta_1^2$  составило 0,564, 0,463, 0,354, 0,307 и 0,333). С 3 по 24 сутки после операции первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение содержания марганца ( $\eta_1^2$  составило 0,705, 0,489, 0,320 и 0,205).

Второй контролируемый фактор на изменение химического состава дентина нижнего резца оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции.

В этот период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение соотношения кальций/фосфор ( $\eta_2^2$  составило 0,037, 0,045, 0,143, 0,358 и 0,532). Также второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение марганца с 10 по 45-е сутки после операции ( $\eta_2^2$  составило 0,202, 0,309, 0,442 и 0,184) и на изменение содержания цинка ( $\eta_2^2$  составило 0,192, 0,360, 0,390 и 0,306). С 15 по 45-е сутки после операции второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение содержания меди ( $\eta_2^2$  составило 0,201, 0,353 и 0,370).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало достоверно

влияние на изменение соотношения кальций/фосфор к 3 и 10-м суткам после операции ( $\eta_{1-2}^2$  составило 0,018 и 0,014).

На изменение ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения тартразина первый контролируемый фактор (введение тартразина) оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции (Таблица Е.12, Приложение Е).

Наиболее продолжительным (с 3 по 45 сутки) достоверное влияние первого контролируемого фактора было на изменение размеров элементарных ячеек вдоль оси *a* ( $\eta_1^2$  составило 0,487, 0,586, 0,545, 0,329 и 0,368), на изменение размеров кристаллитов ( $\eta_1^2$  составило 0,264, 0,428, 0,423, 0,242 и 0,305), а также на изменение коэффициента микротекстурирования ( $\eta_1^2$  составило 0,702, 0,750, 0,696, 0,534 и 0,498). Также к 3, 10, 15 и 45 суткам после операции первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на размеры элементарных ячеек вдоль оси *c* ( $\eta_1^2$  составило 0,440, 0,527, 0,463 и 0,320).

Второй контролируемый фактор на изменение ультраструктуры биоминерала ветви нижней челюсти оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции.

В этот период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение размеров элементарных ячеек вдоль оси *a* ( $\eta_2^2$  составило 0,110, 0,189, 0,236, 0,424 и 0,257), на изменение размеров кристаллитов ( $\eta_2^2$  составило 0,214, 0,228, 0,260, 0,509 и 0,329). К 3, 10, 15 и 45 суткам второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение размеров элементарных ячеек вдоль оси *c* ( $\eta_2^2$  составило 0,182, 0,191, 0,267 и 0,295), а с 10 по 45 сутки – на изменение коэффициента микротекстурирования ( $\eta_2^2$  составило 0,084, 0,260, 0,262 и 0,235).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов не оказывало достоверное влияние на изменение показателей, характеризующих ультраструктуру биоминерала ветви нижней челюсти.

На изменение ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения тартразина первый контролируемый фактор (введение тартразина) оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции для всех исследуемых показателей (Таблица Е.13, Приложение Е).

На изменение размеров элементарных ячеек вдоль осей *a* и *c* введение тартразина оказывало достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции ( $\eta_1^2$  составило соответственно 0,675, 0,742, 0,576, 0,500 и 0,579, и 0,336, а также 0,532, 0,537, 0,464, 0,332 и 0,232). В те же временные сроки первый контролируемый фактор оказывал достоверное изменение на изменение размера кристаллитов ( $\eta_1^2$  составило 0,475, 0,503, 0,535, 0,386 и 0,266), а также на изменение коэффициента микротекстурирования биоминерала дентина ( $\eta_1^2$  составило 0,805, 0,699, 0,784, 0,731 и 0,606).

Второй контролируемый фактор на изменение ультраструктуры биоминерала дентина нижнего резца оказывал достоверное влияние также с 3 по 45 сутки после операции.

В этот период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение размеров кристаллитов ( $\eta_2^2$  составило 0,091, 0,144, 0,126, 0,253 и 0,298). С 10 по 45 сутки после операции второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение размеров элементарных ячеек вдоль оси *a* ( $\eta_2^2$  составило 0,047, 0,190, 0,286 и 0,196, и ), а с 10 по 24-е сутки – на изменение размеров элементарных ячеек вдоль оси *c* ( $\eta_2^2$  составило 0,122, 0,226 и 0,354). С 15 по 45 сутки после операции второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние на изменение коэффициента микротекстурирования *c* ( $\eta_2^2$  составило 0,093, 0,148 и 0,254).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов не оказывало достоверное влияние на изменение показателей, характеризующих ультраструктуру биоминерала ветви нижней челюсти.

На изменение прочностных характеристик комплекса нижняя челюсть / нижний резец при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-

суточного введения тартразина первый контролируемый фактор (введение тартразина) оказывал достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции для большинства исследуемых показателей (Таблица Е.14, Приложение Е).

На изменение предела прочности введение тартразина оказывало достоверное влияние с 3 по 45 сутки после операции ( $\eta_1^2$  составило 0,796, 0,676, 0,556, 0,340 и 0,310), а также на изменение минимальной работы разрушения ( $\eta_1^2$  составило 0,764, 0,645, 0,572, 0,264 и 0,293). На изменение удельной стрелы прогиба комплекса нижняя челюсть / нижний резец первый контролируемый фактор оказывал достоверное влияние к 3, 10 и 45-м суткам после операции ( $\eta_1^2$  составило 0,463, 0,174 и 0,047), а на изменение модуля упругости – с 15 по 45 сутки ( $\eta_1^2$  составило 0,073, 0,150 и 0,093).

Второй контролируемый фактор на изменение прочностных характеристик комплекса нижняя челюсть / нижний резец оказывал достоверное влияние также с 3 по 45 сутки после операции для большинства исследуемых параметров.

В этот период достоверное влияние второго контролируемого фактора регистрировалось на изменение удельной стрелы прогиба ( $\eta_2^2$  составило 0,176, 0,432, 0,671, 0,678 и 0,635), на изменение модуля упругости ( $\eta_2^2$  составило 0,513, 0,435, 0,406, 0,490 и 0,239), а также на изменение минимальной работы разрушения ( $\eta_2^2$  составило 0,043, 0,070, 0,125, 0,447 и 0,261). На изменение предела прочности комплекса нижняя челюсть / нижний резец второй контролируемый фактор оказывал достоверное влияние с 10 по 45 сутки после операции ( $\eta_2^2$  составило 0,064, 0,182, 0,475 и 0,282).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов на изменение прочности комплекса нижняя челюсть / нижний резец оказывало влияние также в ходе всего эксперимента. С 3 по 15-е сутки после операции взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало достоверное влияние на изменение модуля упругости ( $\eta_{1-2}^2$  составило 0,205, 0,282 и 0,094), а с 15 по 45-е сутки – на изменение удельной стрелы прогиба ( $\eta_{1-2}^2$  составило 0,113, 0,111 и 0,104).

Таким образом, при нанесении дефектов большеберцовых костей после 60-

суточного введения тартразина первый контролируемый фактор (введение тартразина) оказывал достоверное влияние на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45-е сутки после операции. Максимальная степень влияния первого контролируемого фактора регистрировалась к 3 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 ( $\eta_1^2=0,764$ ), к 10-м суткам на изменение содержания меди в дентине ( $\eta_1^2=0,581$ ) и на изменение коэффициента микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти ( $\eta_1^2=0,750$ ).

Второй контролируемый фактор (нанесение дефекта большеберцовых костей) оказывал влияние на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции. Максимальное проявление степени влияния второго контролируемого фактора наблюдалось к 24 суткам после операции на изменение: ширины зоны гипертрофического хряща ( $\eta_2^2=0,599$ ), количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза ( $\eta_2^2=0,534$ ), ширины слоя предентина ( $\eta_2^2=0,378$ ), соотношения кальций/фосфор в ветви нижней челюсти ( $\eta_2^2=0,309$ ), содержания марганца в дентине нижнего резца ( $\eta_2^2=0,442$ ), размеров кристаллитов костного биоминерала ( $\eta_2^2=0,509$ ), размеров элементарных ячеек биоминерала дентина вдоль оси *c* ( $\eta_2^2=0,354$ ) и удельной стрелы прогиба комплекса нижняя челюсть / нижний резец ( $\eta_2^2=0,678$ ), и к 45-м суткам на изменение соотношения кальций/фосфор в дентине нижнего резца ( $\eta_2^2=0,532$ ).

Взаимодействие обоих контролируемых факторов оказывало достоверное влияние лишь на изменение отдельных параметров характеризующих структурно-

функциональное состояние нижней челюсти и нижнего резца. При этом сила влияния взаимодействия обоих контролируемых факторов была невелика.

Результаты, представленные в данной главе, опубликованы в следующих работах [30-33; 35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пищевые добавки – это химические вещества, которые добавляют в пищу с целью улучшения её консистенции, вкуса, цвета и более длительного срока хранения пищевых продуктов [242; 366]. Рынок пищевых добавок в 2020 году оценивался в 5 миллиардов у.е. и, по экспертным оценкам, может вырасти до 6,8 миллиардов у.е. уже в течение года, с темпом роста совокупного производства 5,4% [230; 359]. Наиболее широко используемыми среди них являются тартразин и натрия бензоат [243; 283].

Натрия бензоат (E211) применяется для консервирования пищевых продуктов с кислым рН, его добавляют в газированные напитки, соусы, майонезы, маргарины, томатную пасту, фруктовые консервы [97]. В естественном виде он также присутствует в корице, грибах, клюкве, чернике и гвоздике [318]. Допустимой границей его потребления считается 0-5 мг/кг массы тела [219].

Тартразин (E102), в свою очередь, представляет собой пищевой краситель, который широко используется в пищевой, кожевенной, косметической, фармацевтической и текстильной промышленности [183; 315; 334], а допустимой границей его потребления считается 0-7,5 мг/кг массы тела [177].

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 [129]. Однако, в последние годы появляются сведения об их вредном влиянии на организм человека [171; 356; 358].

Доказано, что избыточное употребление натрия бензоата и тартразина может вызывать аллергические реакции [169; 199; 215], сопровождаться мутагенными и генотоксическими эффектам [223; 347], синдромом дефицита внимания и гиперактивности, некоторыми кардиологическими и онкологическими заболеваниями, ожирением [172; 181; 185; 214; 227]. 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 [82; 103-107; 109; 113; 239; 349], гормональный баланс, рост и развитие организма [232].

Все вышеперечисленные факторы негативно сказываются на состоянии костной системы и являются факторами риска развития низкоэнергетических переломов [99]. Повреждение скелета сопровождается комплексом реакций, направленных на обеспечение процессов репаративной регенерации кости и мобилизации кальция и фосфора из всех минерализованных тканей организма [7; 8], а также развитием явлений окислительного стресса [119]. То есть, на повреждение даже одной из костей с целью обеспечения процесса остеорепарации организм отвечает комплексом реакций со стороны практически всех органов и систем [146-147; 186; 292].

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 [229; 251; 313; 321; 335]. 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 [48; 66; 92]. 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 [86-87; 89; 90]. Имеются и сведения о нарушении процессов репаративной регенерации в этих условиях [108; 280; 346; 360].

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.

Исходя из этого, целью настоящего исследования стало 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.

Исследование было проведено на 490 белых лабораторных крысах-самцах с исходной массой тела 200-210 г, распределенных на группы: группу КПК составили контрольные животные; группы НБ1000 и ТТ31500 составили крысы, которым внутрижелудочно вводили 1 мл натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки либо 1 мл тартразина 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 [4].

Сроки эксперимента соответственно составили 3, 10, 15, 24 и 45 суток после повреждения большеберцовых костей, что соответствует стадийности процессов репаративной регенерации кости [73].

Группы КПК и ДБК выделялись как группы сравнения, чтобы иметь возможность провести сравнительную оценку полученных цифровых данных у животных подопытных групп с одновозрастными животными не подверженными

экспериментальным воздействиям.

Было установлено, в нижней челюсти и нижнем резце у крыс группы КПК темпы роста все еще достаточно высокие, так же, как и морфофункциональная активность мышечковых хрящей и одонтобластов. Химический состав костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца характеризуется снижением содержания воды и органических веществ и увеличением содержания минерального компонента с пропорциональными изменениями макро- и микроэлементного состава. Ультраструктура костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца характеризуется постепенным увеличением размеров элементарных ячеек, кристаллитов и коэффициента микротекстурирования (то есть увеличением степени упорядоченности кристаллической решетки), что сопровождается увеличением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть.

Эти данные в целом совпадают с результатами исследований, полученными другими авторами и наших предшествующих исследований [45; 59; 61; 67; 72; 79; 176; 197; 233] и соответствуют периоду стабилизации перестроечных процессов в костной и зубо-челюстной системе у половозрелых крыс.

В группе ДБК наблюдалось замедление темпов роста нижних челюстей и нижних резцов, которое было выражено в течение всего периода эксперимента. Это сопровождалось сужением мышечкового хряща нижних челюстей с равномерным сужением всех его зон в период с 3 по 45 сутки эксперимента, а также явлениями угнетения дентиногенеза. Вместе с этим, наблюдались гипергидратация, деминерализация и снижение доли органических веществ в ветви нижних челюстей и в дентине нижних резцов, с пропорциональным дисбалансом их химического состава.

Девиация химического состава биоминералов костного вещества и дентина сочеталась с нарушением ультраструктуры и дестабилизацией их кристаллической решетки, что сочеталось со снижением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть. Как правило, выявленные отклонения достигали максимума к 24-м суткам после операции, затем постепенно восстанавливалось,

но и к 45-м суткам сохранялись статистически значимые отличия отдельных показателей от группы КПК.

Динамические изменения исследуемых морфологических показателей в подвижном комплексе зубо-челюстной системы после перфорации большеберцовых костей совпадают с изменениями, полученными при использовании аналогичных моделей и описанными в доступной литературе [7-8; 125; 339; 349]. Эти изменения являются отражением того факта, что при костной травме формируется структурный ответ на уровне целостного организма по типу так называемого «синдрома перелома», который характеризуется комплексом изменений гормонального фона организма с целью мобилизации кальция из депо [99; 119; 180; 276; 292].

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 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 (Рисунок 8.1).

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-е сутки – на 7,52 %, 7,71 %, 7,36 %, 6,74 % и 4,16 % (Рисунок 8.2).

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 значений группы КПК на 8,36 %, 8,36 %, 8,36 %, 8,36 % и 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 % соответственно (Рисунок 8.3).

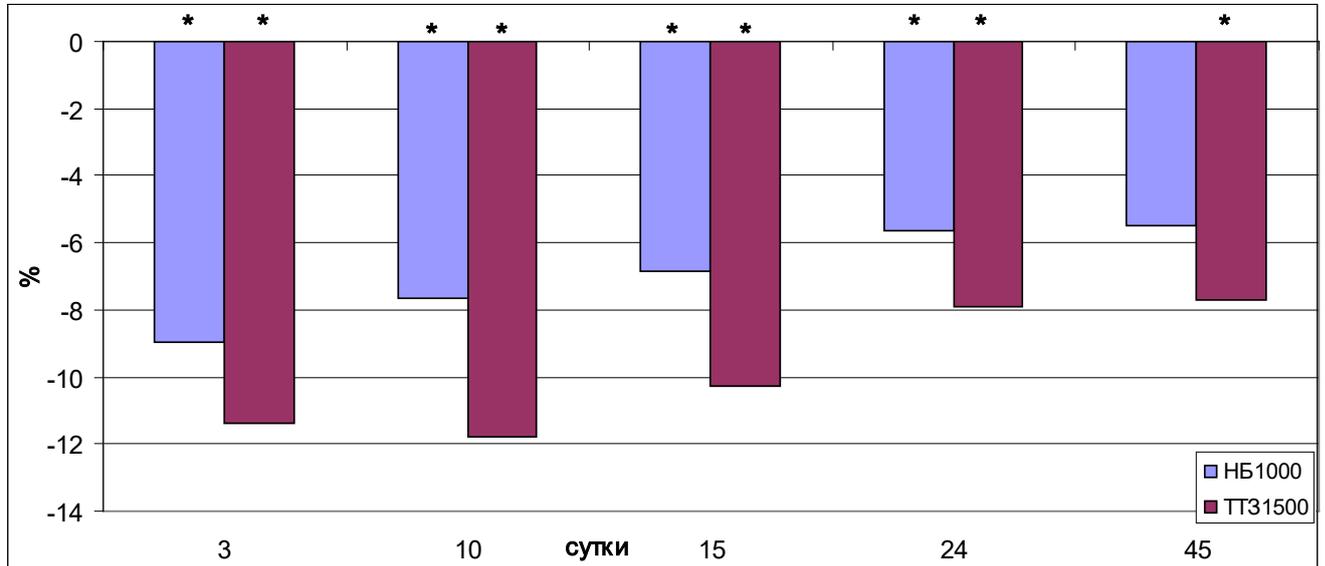


Рисунок 8.1 – Динамика высоты альвеолярного отростка нижней челюсти в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

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

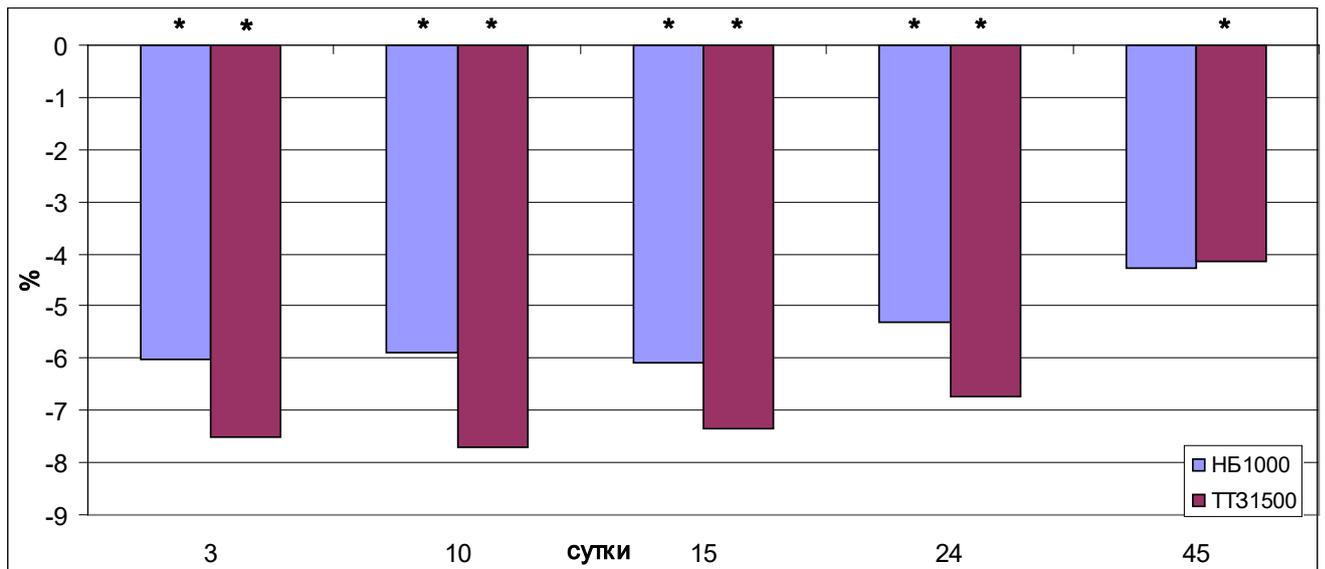


Рисунок 8.2 – Динамика длины нижнего резца в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

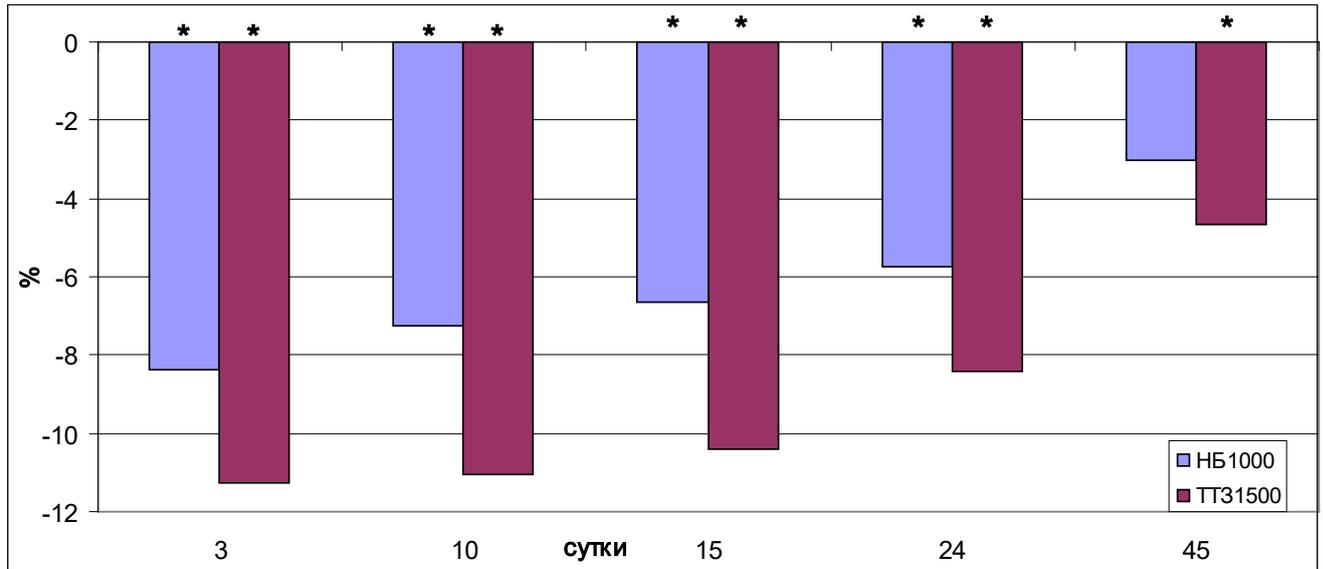


Рисунок 8.3 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

В группе ТТ31500 статистически значимые отличия от значений группы КПК сохранялись дольше – с 3 по 45 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 на уровне третьего большого коренного зуба в группе НБ1000 с 3 по 24 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 нижнего резца к 10 и 15-м суткам – на 4,09 % и 4,33 % (Рисунок 8.4). В группе ТТ31500 ширина слоя одонтобластов с 3 по 45 сутки периода реадaptации 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 %.

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.

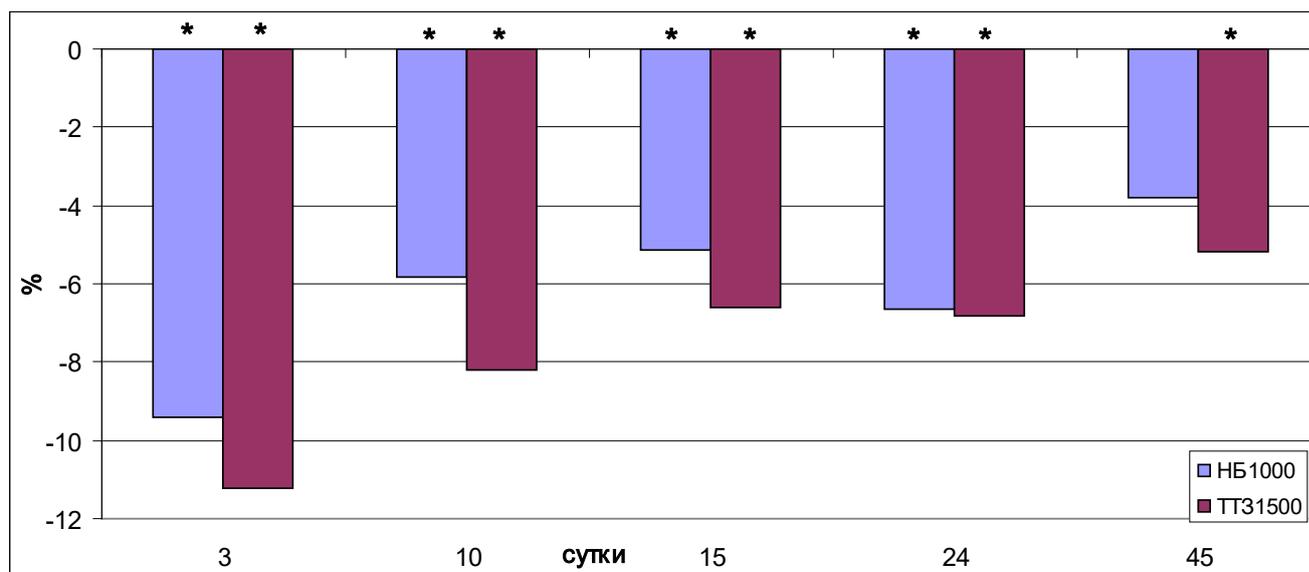


Рисунок 8.4 – Динамика ширины слоя одонтобластов в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

Доля минеральных веществ в ветви нижней челюсти в группе НБ1000 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 %.

В группе НБ1000 в костной золе с 3 по 45 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 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 сутки – на 13,69 %, 7,65 %, 16,99 % и 6,87 %, а содержание марганца с 10 по 45 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 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 %, 12,5 1% и 3,43 % (Рисунок 8.5). С 3 по 45-е сутки периода реадaptации содержание меди в костной золе было меньше значений группы КПК на 14,01 %, 14,01 %, 14,01 %, 14,01 % и 14,01 % соответственно.

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.

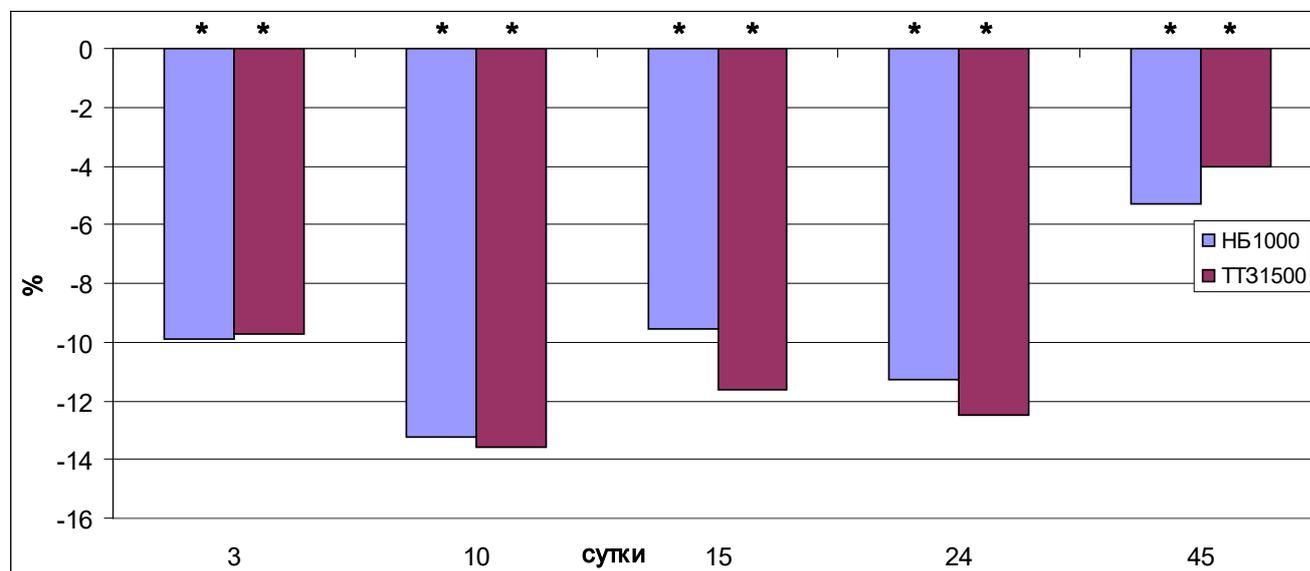


Рисунок 8.5 – Динамика соотношения кальций/фосфор в ветви нижней челюсти в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

В дентине нижнего резца животных группы НБ1000 с 3 по 45 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 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 % (Рисунок 8.6). Содержание марганца и цинка было меньше значений группы КПК с 3 по 45 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 сутки – на 7,08 %, 7,31 %, 8,14 % и 5,04 %.

В группе ТТ31500 содержание кальция и соотношение кальций/фосфор с 3 по 45 сутки периода реадaptации были меньше значений группы КПК на 7,53 %, 7,53 %, 7,53 %, 7,53 % и 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 сутки периода реадaptации 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 сутки – на 10,60 %, 8,77 %, 8,08 % и 5,79 %.

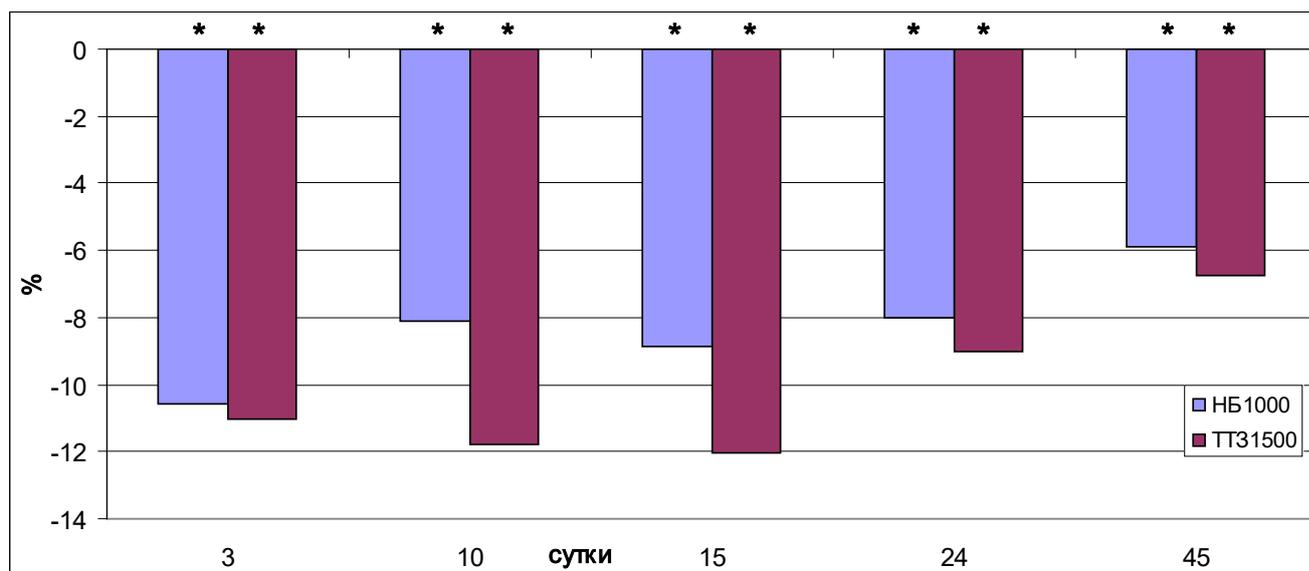


Рисунок 8.6 – Динамика соотношения кальций/фосфор в дентине нижнего резца в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти у крыс групп НБ1000 и ТТ31500 сопровождались дестабилизацией ультраструктуры биоминералов ветви нижней челюсти и нижнего резца.

В группе НБ1000 коэффициент микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти был меньше значений группы КПК с 3 по 45 сутки периода реадaptации на 8,38 %, 7,80 %, 8,43 %, 6,82 % и 5,57 %, а размеры блоков когерентного рассеивания с 3 по 15 сутки возрастали на 5,83 %, 6,55 % и 5,13 %.

После введения тартразина размеры блоков когерентного рассеивания костного биоминерала превышали значения группы КПК с 3 по 45 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 % (Рисунок 8.7).

Аналогичным образом в группе НБ1000 размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца превышали значения группы КПК с 3 по 24 сутки периода реадaptации на 6,06 %, 7,88 %, 6,58 % и 4,08 %, а коэффициент микро-текстурирования с 3 по 45 сутки понижался на 8,23 %, 6,53 %, 8,12 %, 6,77 % и 4,90 %.

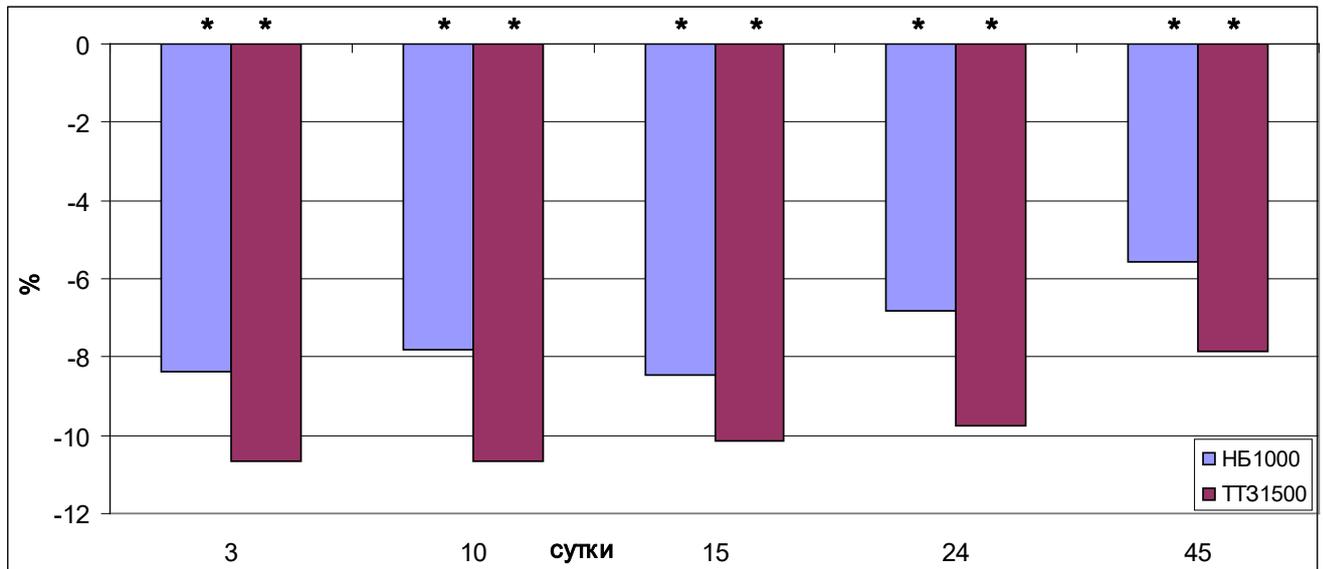


Рисунок 8.7 – Динамика коэффициента микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

В группе ТТ31500 размеры кристаллитов биоминерала дентина также превышали значения группы КПК, но с 3 по 45 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 % (Рисунок 8.8).

Дестабилизация химического состава и ультраструктуры костного вещества 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 сутки реадaptации на 6,88 %, 5,61 %, 4,23 % и 4,73 %, а минимальная работа разрушения с 3 по 15 сутки на 8,09 %, 6,34 % и 6,24 % (Рисунок 8.9).

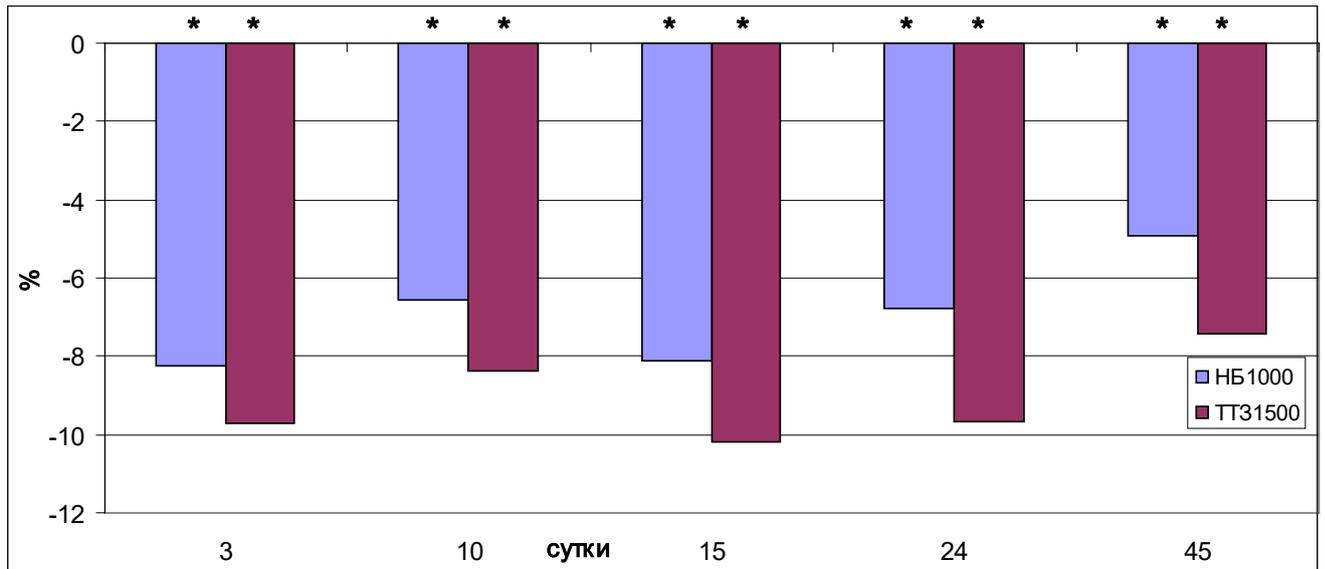


Рисунок 8.8 – Динамика коэффициента микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

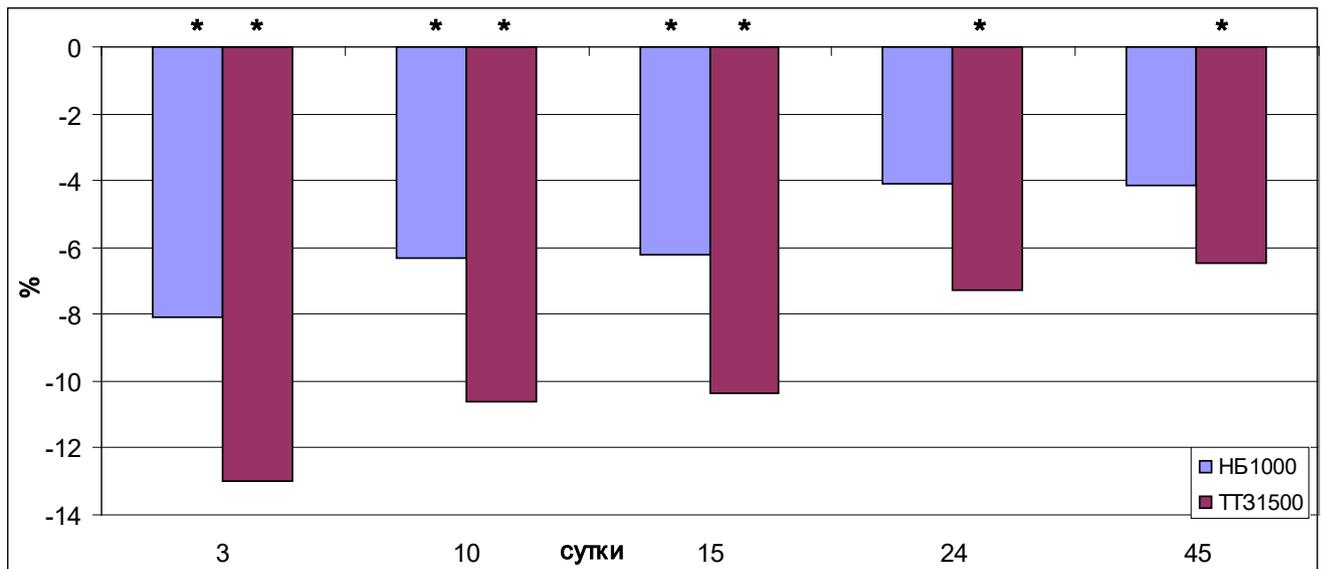


Рисунок 8.9 – Динамика минимальной работы разрушения комплекса нижний-резец-нижняя челюсть в зависимости от сроков эксперимента (в % по отношению к группе КПК).

После введения тартразина с 3 по 45 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 %.

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 зубо-челюстной системы. Воздействие натрия бензоата и тартразина заключалось в угнетении темпов роста нижней челюсти и нижнего резца и морфофункциональной активности мышечкового 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 были максимальными на 3-и сутки после окончания затравки, после чего постепенно сглаживались. Воздействие введения тартразина сопровождалось более выраженными и более длительными изменениями, чем воздействие введения натрия бензоата.

Полученные результаты могут быть следствием того, что и натрия бензоат, и тартразин, поступая в организм ингибируют антиоксидантные ферменты, снижают уровень глутатиона и повышают уровень оксида азота, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  [177], то есть индуцируют проявления окислительного стресса [212]. Активные формы кислорода, образуемые при этом, активируют процессы остеокластической резорбции, в отличие от активности остеобластов, которую они подавляют [293]. Также натрия бензоат и тартразин оказывают влияние на индукцию апоптоза [318] и нарушают внутриклеточный синтез АТФ [236].

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 [363], а, следовательно, связывает их.

Указанные микроэлементы выступают как кофакторы различных ферментов и энергетических циклов [174; 250]. 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 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 % (Рисунок 8.10).

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 %.

Нанесение дефекта в большеберцовых костях после 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина сопровождалось усугублением нарушения структурно-функционального состояния мышечковых хрящей нижней челюсти и одонтобластов нижнего резца.

В группе НБ1000Д с 10 по 45 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 8.11). Доля первичной спонгиозы с 15 по 45 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 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 %.

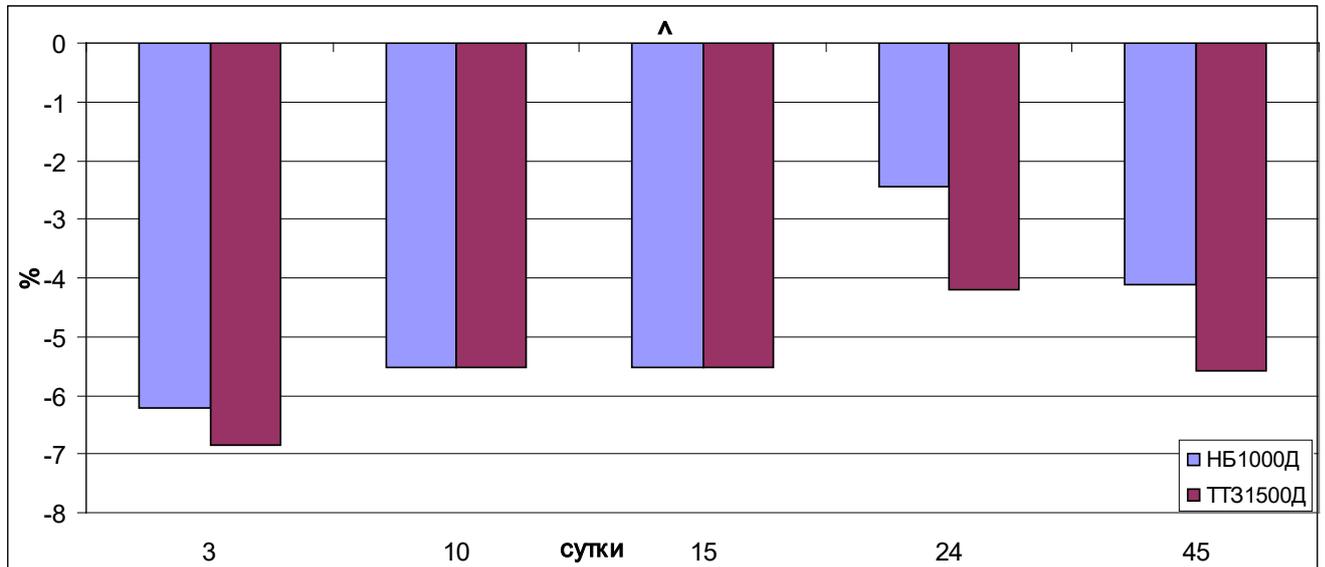


Рисунок 8.10 – Динамика высоты альвеолярного отростка нижней челюсти в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

Примечание:  $\wedge$  - здесь и далее обозначает статистически значимые отличия от показателей группы ДБК

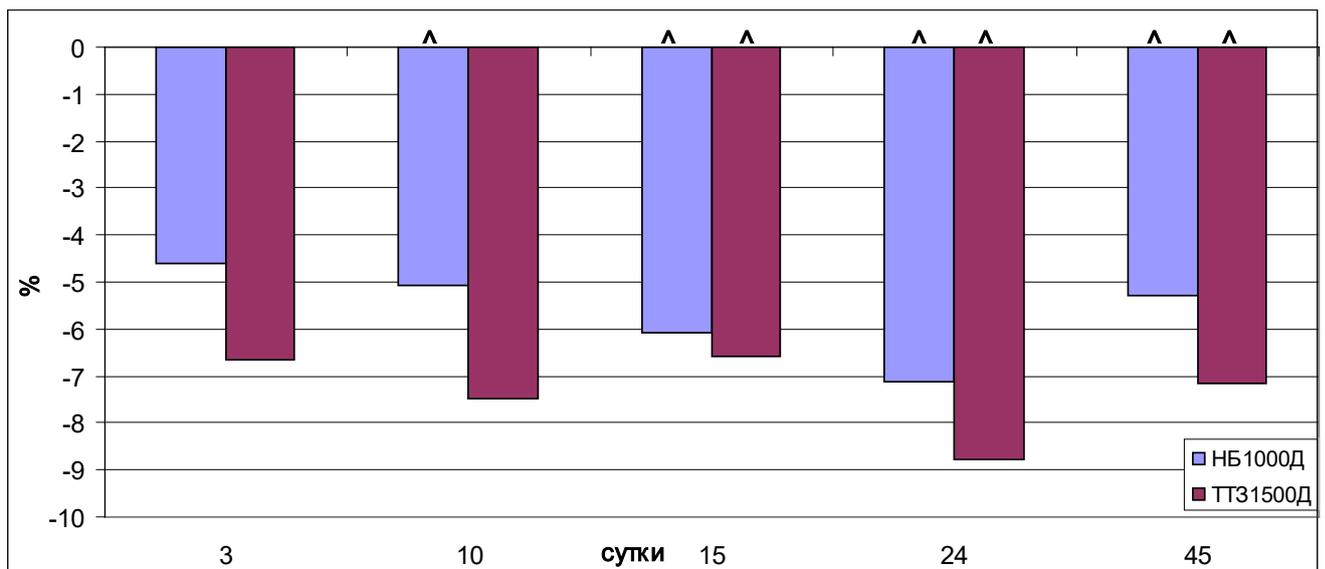


Рисунок 8.11 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

В сравнении с группой НБ1000 у животных группы НБ1000Д ширина слоя одонтобластов была меньше к 15 суткам на 5,59 %, а мезио-дистальный размер нижнего резца к 24-м суткам – на 5,00 % (Рисунок 8.12). В группе ТТ31500Д ширина слоя одонтобластов с 15 по 45 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 %.

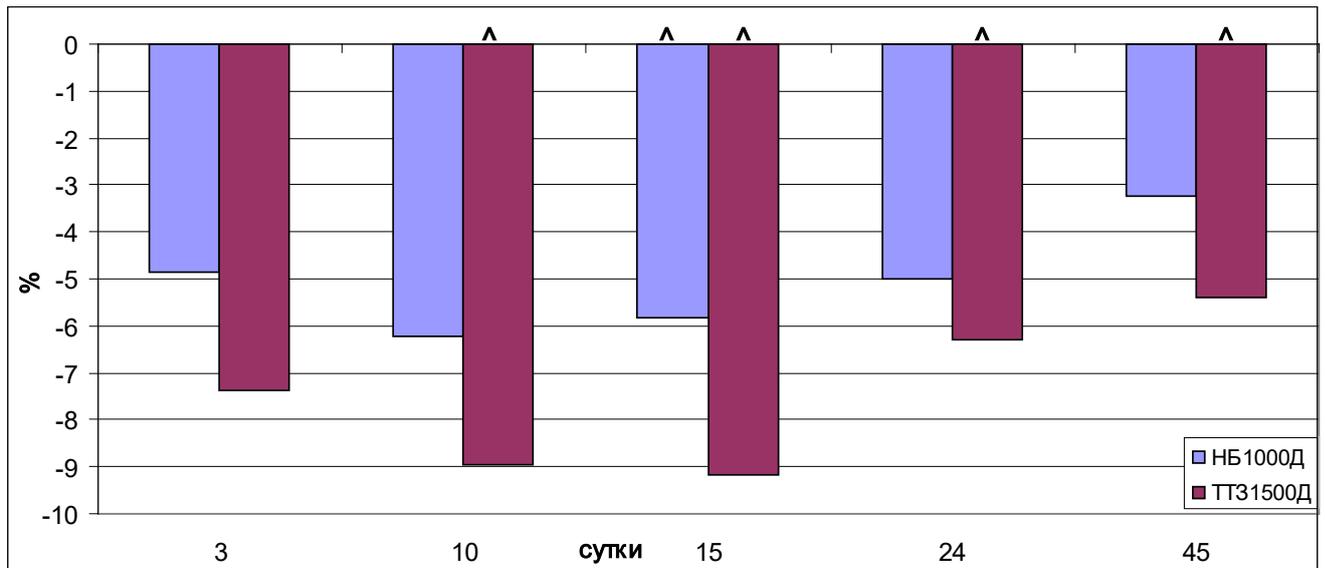


Рисунок 8.13 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

Изменения гистологического строения мышечкового хряща нижней челюсти и нижнего резца при повреждении большеберцовых костей 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 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 суткам на

1,69 %, 2,62 % и 1,73 %, а в группе ТТ31500Д с 3 по 45 сутки меньше значений группы ТТ31500 на 2,91 %, 3,98 %, 4,33 %, 3,87 % и 2,88%.

Содержание кальция и соотношение кальций/фосфор в костной золе лишь в группе ТТ31500Д к 45-м суткам после операции были меньше значений группы ТТ31500 на 5,16 % и 6,59 % (Рисунок 8.13). В группе НБ1000Д статистически значимых изменений не было.

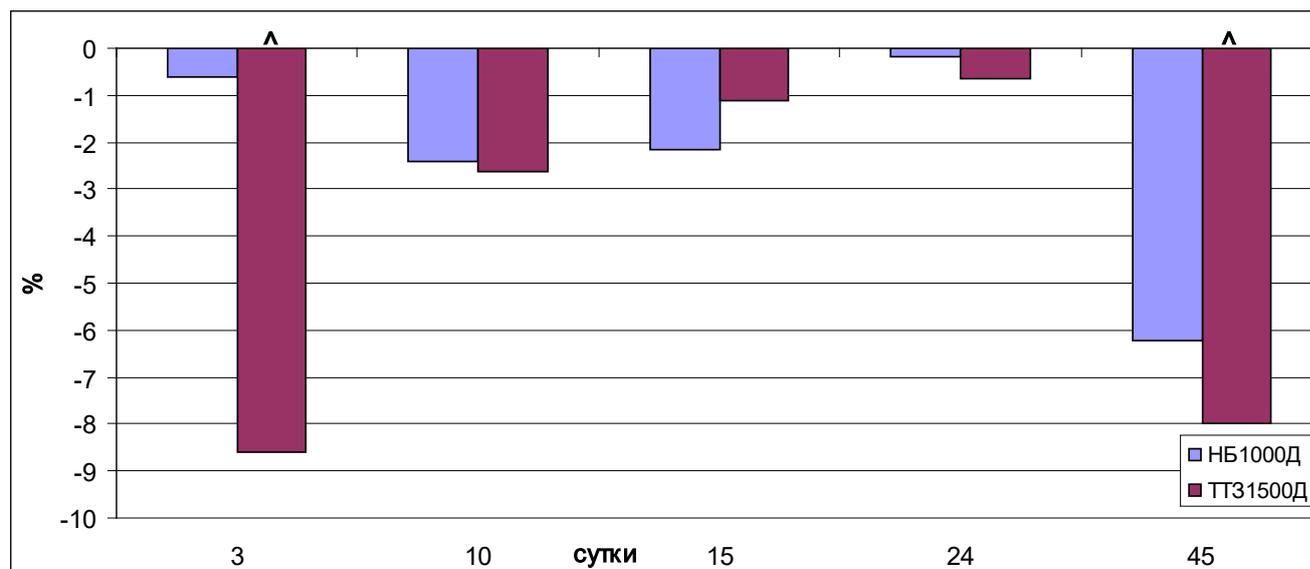


Рисунок 8.13 – Динамика соотношения кальций/фосфор в ветви нижней челюсти в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

При этом, в группе НБ1000Д содержание цинка в золе ветви нижней челюсти с 10 по 45 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 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 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 сутки после операции на

7,19 %, 8,55 %, 7,67 % и 6,22 %, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45 сутки – на 10,99 %, 13,84 %, 8,41 %, 7,64 % и 3,86 % (Рисунок 8.14). Наконец, в золе дентина животных группы НБ1000Д к 3 и 10-м суткам после операции 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 %.

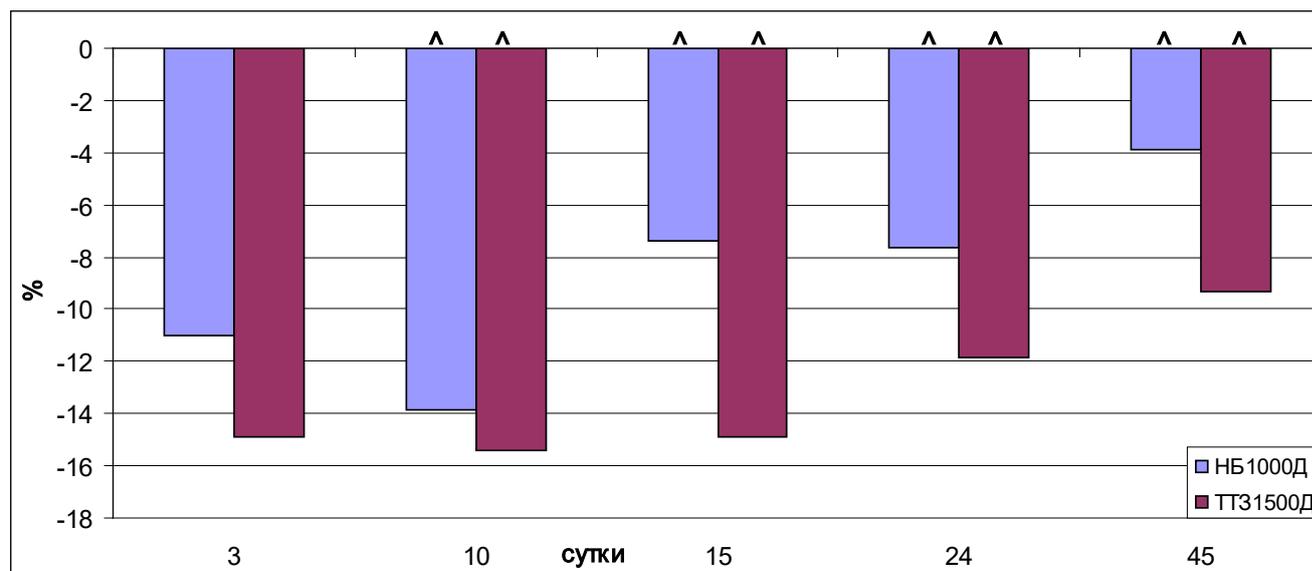


Рисунок 8.14 – Динамика соотношения кальций/фосфор в дентине нижнего резца в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

В группе ТТ31500Д в золе дентина содержание кальция с 3 по 45-е 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 сутки после операции 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 костного вещества нижней челюсти и дентина нижнего резца при повреждении большеберцовых костей после введения

натрия бензоата, либо тартразина в течение 60-ти суток находила отражение и в дестабилизации ультраструктуры их биоминералов.

У крыс группы НБ1000Д размеры кристаллитов костного биоминерала с 15 по 45 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 % (Рисунок 8.15). В группе НБ1000Д размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца с 15 по 45 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 % (Рисунок 8.16).

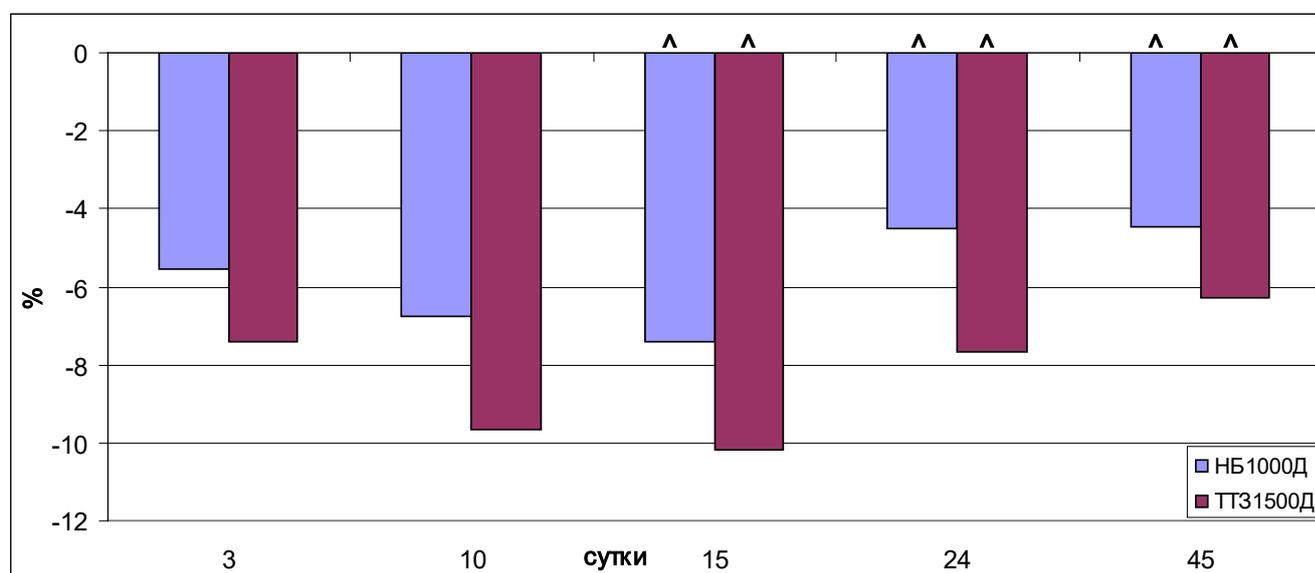


Рисунок 8.15 – Динамика коэффициента микротекстурирования биоминерала ветви нижней челюсти в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

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-е суткам после операции 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%.

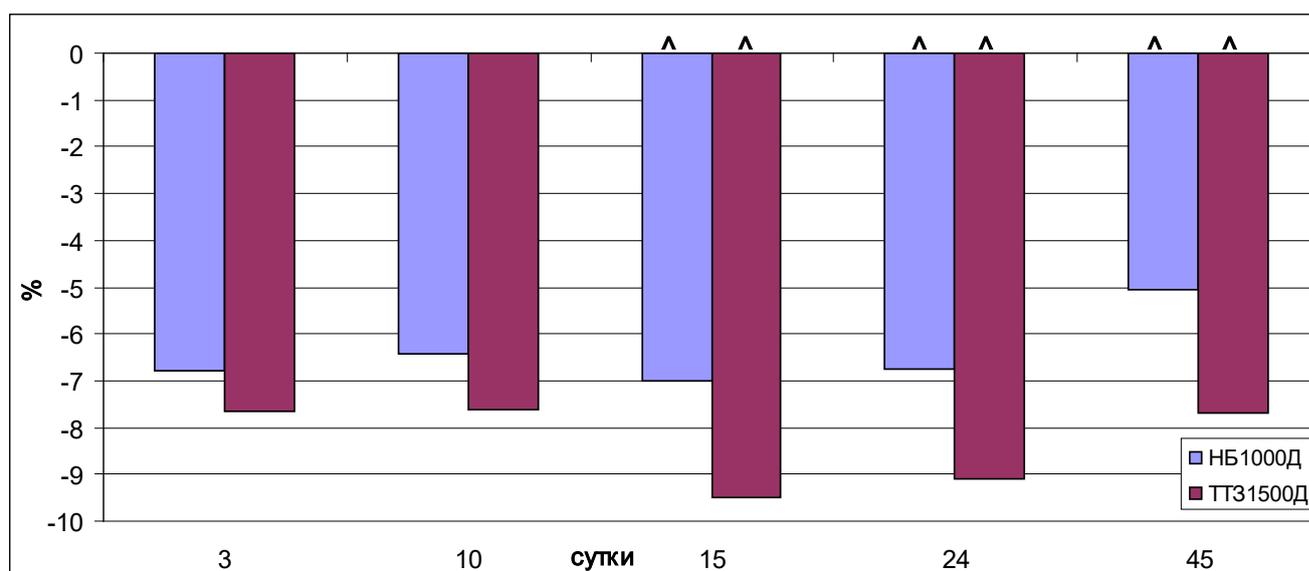


Рисунок 8.16 – Динамика коэффициента микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

Дестабилизация химического состава и ультраструктуры костного вещества нижней челюсти и дентина нижнего резца при повреждении большеберцовых костей после введения натрия бензоата либо тартразина в течение 60-ти суток 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 сутки после операции была меньше на 4,38 %, 5,39 %, 11,50 % и 7,34 %, а предел прочности с 15 по 45 сутки после операции – на 7,48 %, 13,63 % и 4,97 %. В группе ТТ31500Д предел прочности был меньше значений группы ТТ31500 с 15 по 45 сутки – на 5,98 %, 10,19 % и 5,96 %, а минимальная работа разрушения с 24 по 45 сутки – на 9,42 % и 6,81 % (Рисунок 8.17).

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 зубо-челюстной системы. Это заключается в усугублении угнетения темпов роста нижней челюсти и нижнего резца и морфофункциональной

активности мышечкового 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. Воздействие введения тартразина сопровождается более выраженными и более длительными изменениями, чем воздействие введения натрия бензоата.

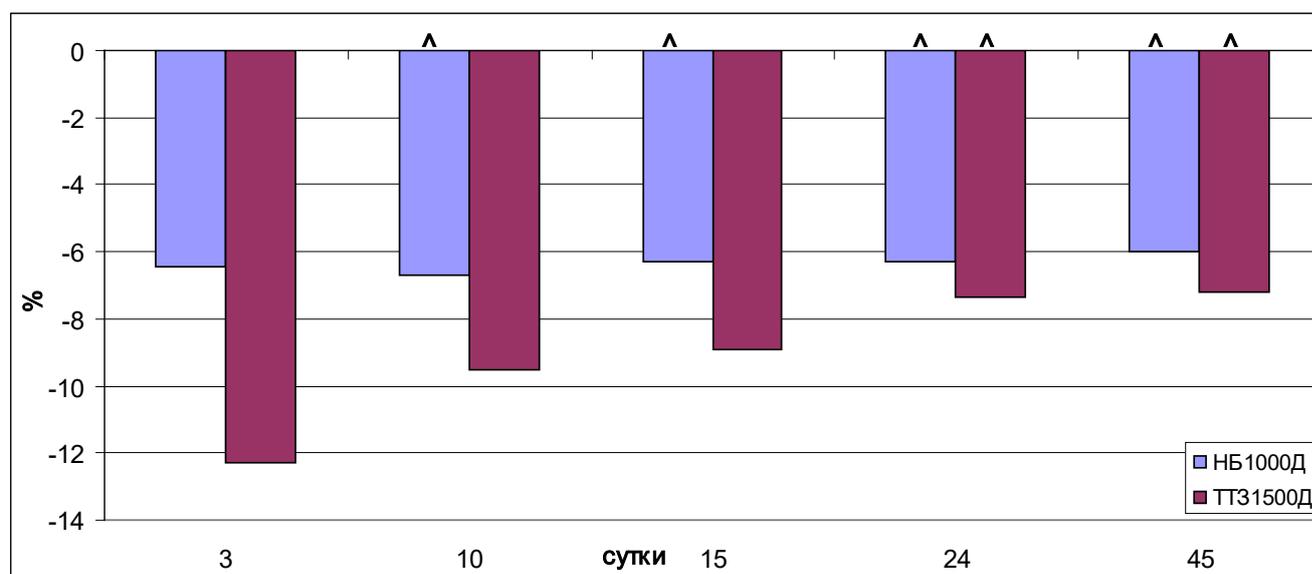


Рисунок 8.17 – Динамика минимальной работы разрушения комплекса нижний резец-нижняя челюсть в зависимости от сроков, прошедших после операции (в % по отношению к группе КПК).

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 [292]. Также, ишемически-реперфузионные процессы, возникающие после перелома, сопровождаются развитием окислительного стресса [119; 316; 317]. Более того, воспалительная реакция, возникшая при формировании костного регенерата, сопровождается перепроизводством свободных радикалов, что также отражается на уровне целостного организма [293]. 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 [318], а также ингибируют антиоксидантные ферменты, снижают уровень глутатиона и повышает уровень оксида азота, интерлейкина-6 и фактор некроза опухоли ( $TNF\alpha$ ) [212]. Поэтому хирургическое повреждение большеберцовых костей после 60-суточной заправки натрия бензоатом либо тартразином ведёт к усугублению явлений окислительного стресса, а следовательно, и дентинсекретирующей активности одонтобластов нижнего резца и костеобразовательной функции хондробластов мышечного хряща нижней челюсти, что ведет и к манифестации выявленных морфологических изменений.

Поскольку тартразин, выступая как хелатообразующий агент, связывает молекулы меди, цинка и марганца [363], а следовательно, и кофакторы энергетических циклов [174; 250], 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 сутки после операции. Максимальная степень влияния введения натрия бензоата регистрировалась преимущественно к 3-м суткам на изменение ширины зоны пролиферации мышечного 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 преддентина ( $\eta_1^2=0,428$ ), 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 ( $\eta_1^2=0,510$ ) (Рисунки 8.18-8.24).

В случае нанесения дефектов большеберцовых костей после 60-суточного введения тартразина, определялось его достоверное влияние на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца с 3 по 45 сутки после операции. Максимальная степень влияния введения тартразина регистрировалась также, в большинстве случаев, к 3-м суткам на: изменение ширины зоны пролиферации мышечелкового хряща нижней челюсти ( $\eta_1^2=0,756$ ), количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза ( $\eta_1^2=0,671$ ), ширины слоя преддентина ( $\eta_1^2=0,673$ ), 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 ( $\eta_1^2=0,764$ ).

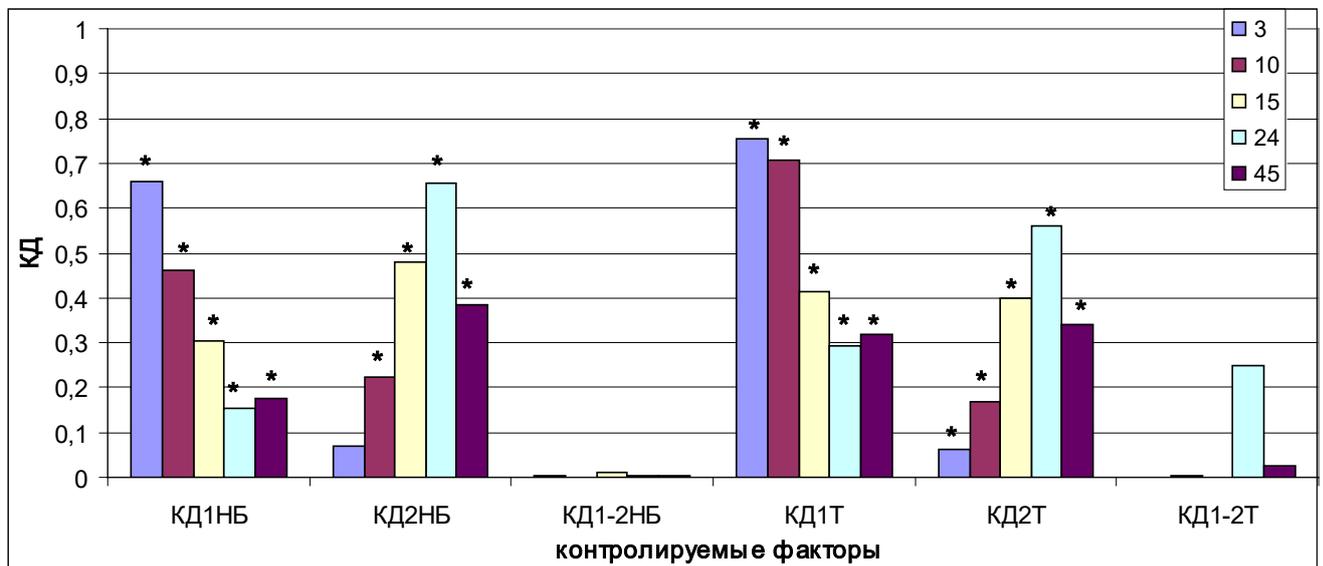


Рисунок 8.18 – Динамика силы влияния контролируемых факторов на изменение ширины зоны субхондрального остеогенеза

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

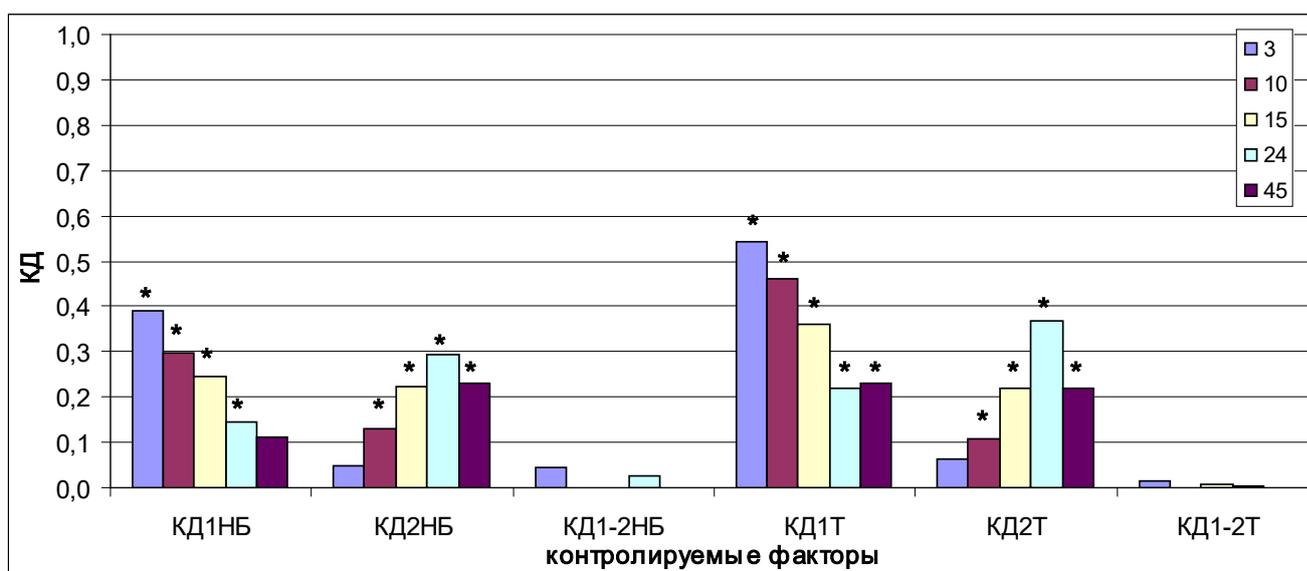


Рисунок 8.19 – Динамика силы влияния контролируемых факторов на изменение ширины слоя одонтобластов

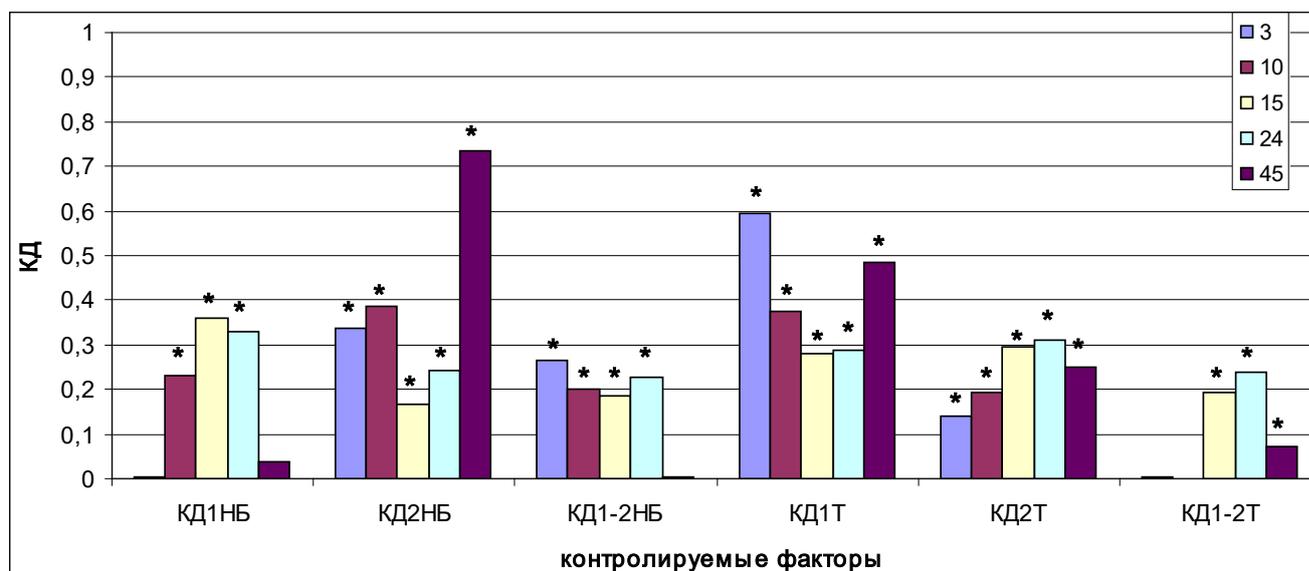


Рисунок 8.20 – Динамика силы влияния контролируемых факторов на изменение соотношения кальций/фосфор в ветви нижней челюсти

Таким образом, степень влияния 60-суточного введения тартразина на изменение основных морфологических показателей, характеризующих состояние подвижного комплекса зубо-челюстной системы, при прочих равных условиях, во всех случаях, была выше, чем степень влияния натрия бензоата. Максимальная степень влияния в подавляющем большинстве случаев наблюдалась к 3-м суткам эксперимента.

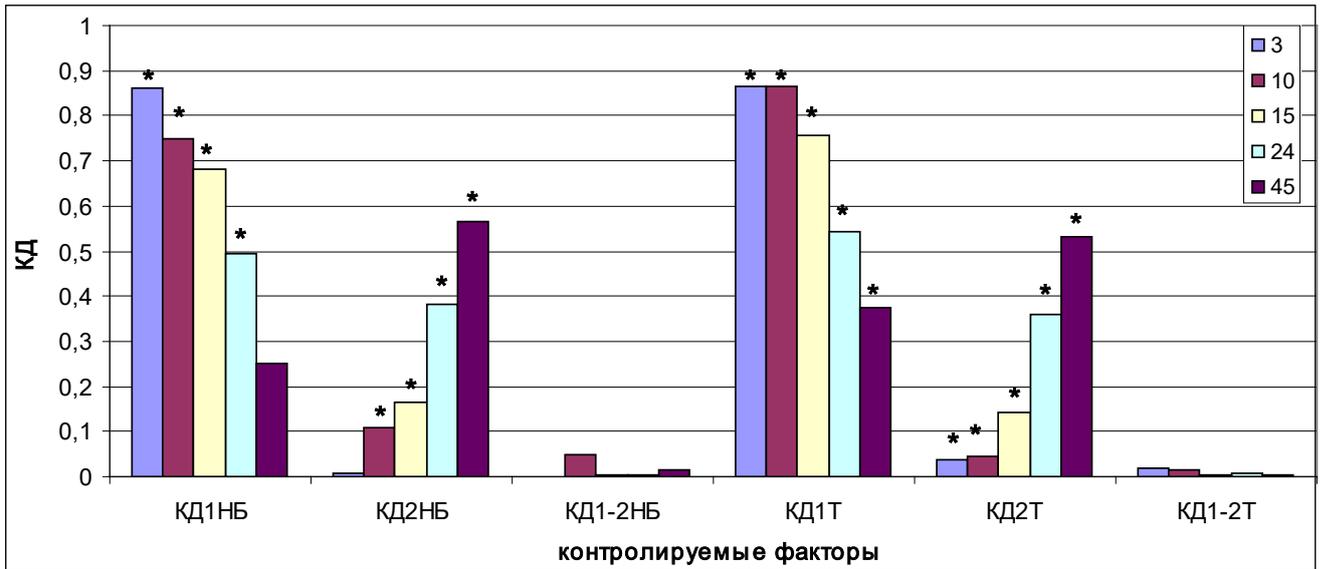


Рисунок 8.21 – Динамика силы влияния контролируемых факторов на изменение соотношения кальций/фосфор в дентине нижнего резца

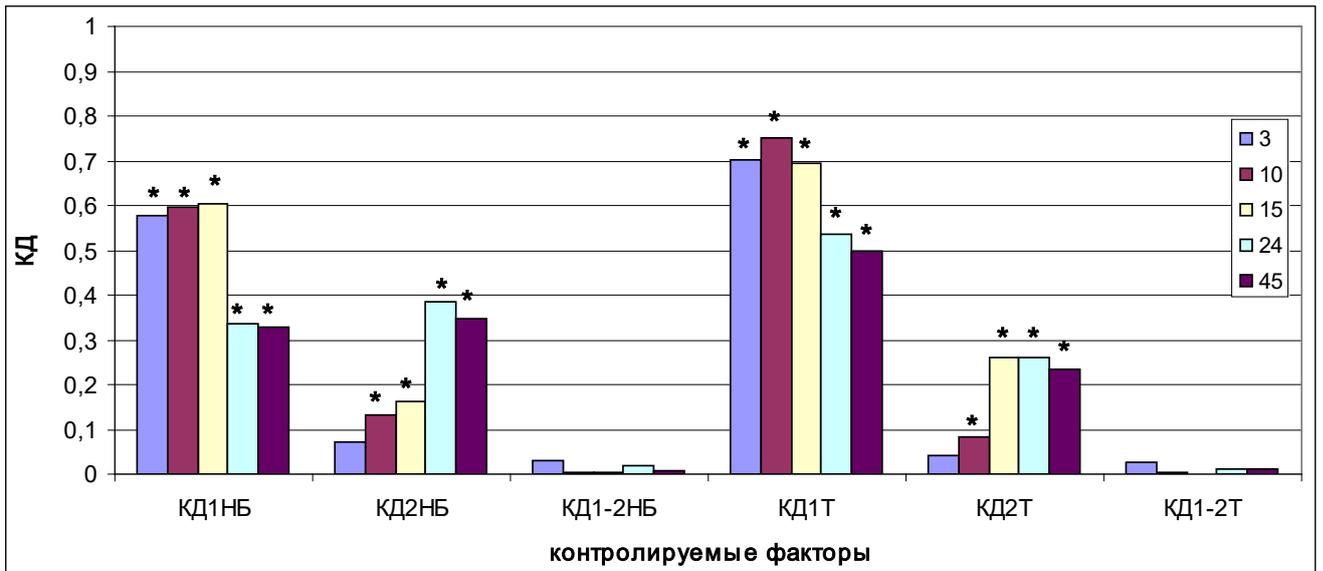


Рисунок 8.22 – Динамика силы влияния контролируемых факторов на изменение коэффициента микротекстурирования костного биоминерала

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 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 ( $\eta^2=0,567$ ).

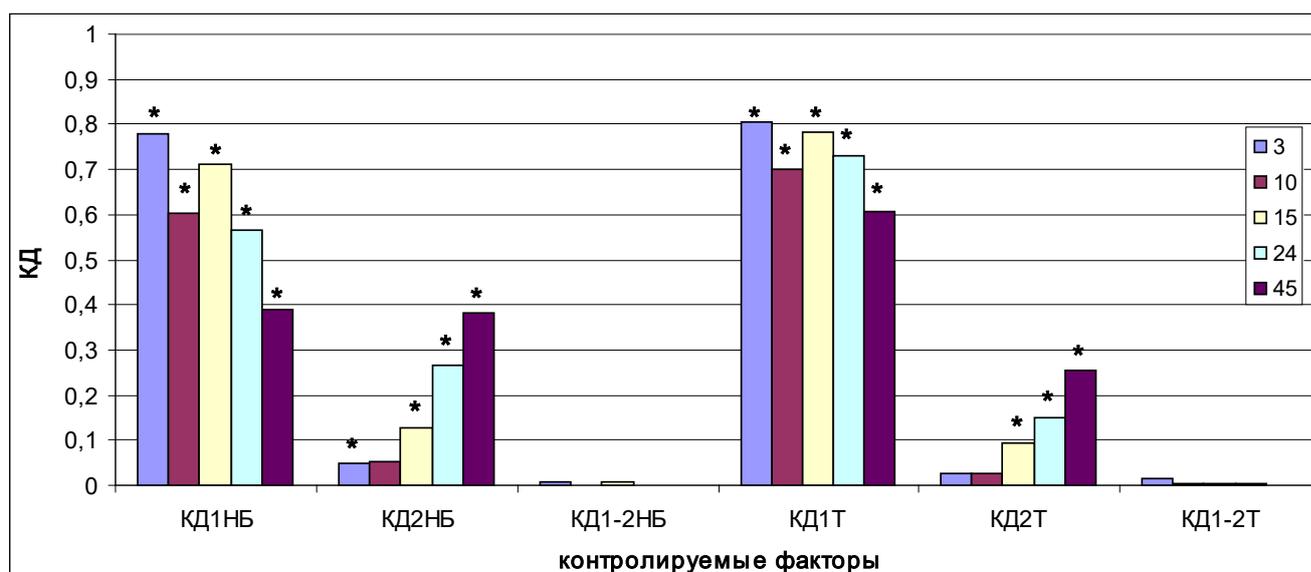


Рисунок 8.23 –Динамика силы влияния контролируемых факторов на изменение коэффициента микротекстурирования биоминерала дентина

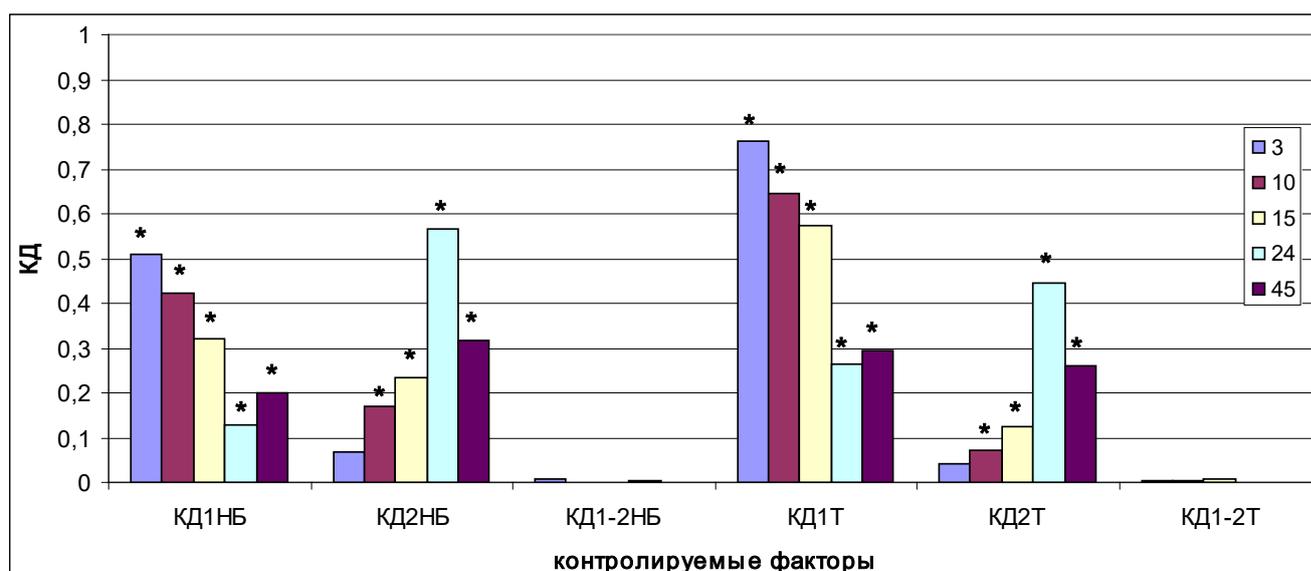


Рисунок 8.24 – Динамика силы влияния контролируемых факторов на изменение минимальной работы разрушения комплекса нижний резец-нижняя челюсть

После введения тартразина нанесение дефекта большеберцовых костей на изменение структурно-функционального состояния нижней челюсти и нижнего резца влияло также с 3 по 45 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 ( $\eta_2^2=0,599$ ), количества остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза ( $\eta_2^2=0,534$ ), ширины слоя предентина ( $\eta_2^2=0,378$ ), соотношения кальций/фосфор в ветви нижней челюсти ( $\eta_2^2=0,309$ ), содержания марганца в дентине нижнего резца ( $\eta_2^2=0,442$ ), размеров кристаллитов костного биоминерала ( $\eta_2^2=0,509$ ), размеров элементарных ячеек биоминерала дентина вдоль оси *c* ( $\eta_2^2=0,354$ ) и удельной стрелы прогиба комплекса нижняя челюсть-нижний резец ( $\eta_2^2=0,678$ ).

Степень влияния нанесения дефекта большеберцовых костей как после 60-суточного введения натрия бензоата, так и тартразина, на изменение основных морфологических показателей, характеризующих состояние подвижного комплекса зубо-челюстной системы, при прочих равных условиях, во всех случаях была одинаковой. Максимальная степень влияния, в подавляющем большинстве случаев, наблюдалась к 24-м суткам эксперимента.

Взаимодействие обоих контролируемых факторов в обоих случаях оказывало достоверное влияние лишь на изменение отдельных параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние нижней челюсти и нижнего резца. При этом, сила влияния взаимодействия обоих контролируемых факторов была невелика.

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 [313;

318], в качестве потенциальных корректоров были избраны мексидол и тиотриазолин – препараты с мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [43]. Следует учитывать и то, что повреждение скелета также сопровождается возрастанием уровня явлений окислительного стресса [119].

В группе НБ1000М высота ветви нижней челюсти к 24 и 45 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 сутки эксперимента 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 % (Рисунок 8.25).

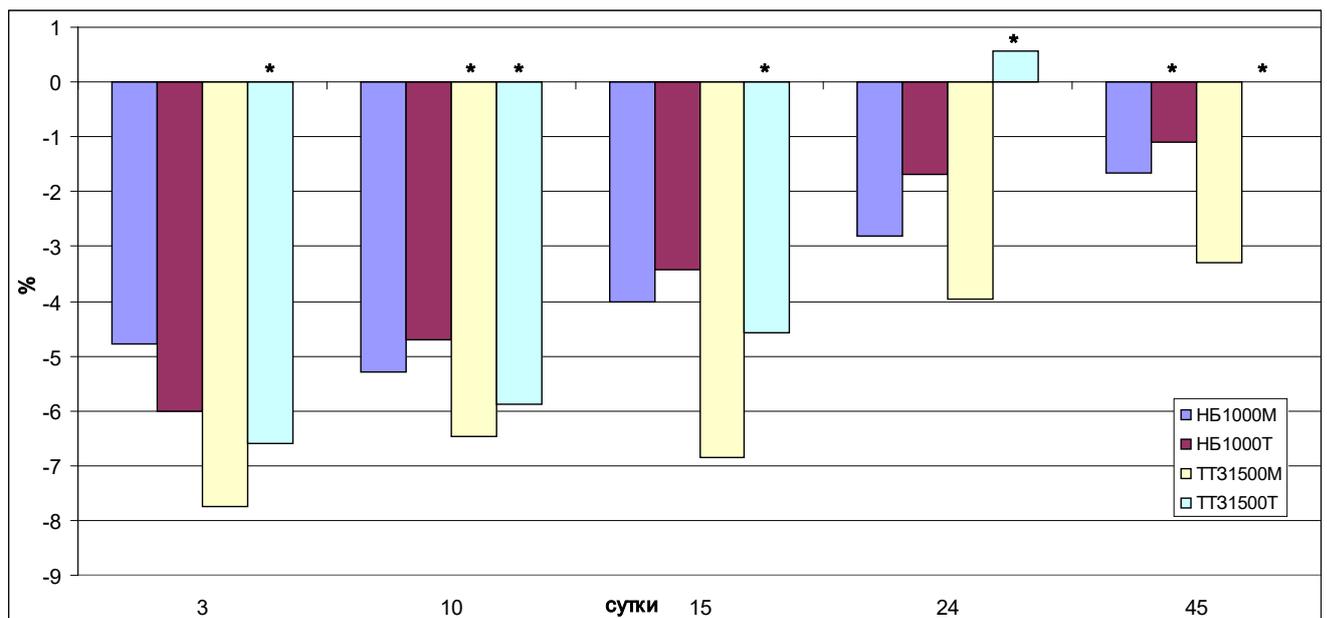


Рисунок 8.25 – Динамика высоты альвеолярного отростка при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

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

Высота ветви нижней челюсти у животных группы ТТ31500М с 10 по 45 сутки периода реадaptации 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 суткам периода реадaptации на 4,72 %, 5,00 %, 6,67 % и 4,42 %, высота альвеолярного отростка с 3 по 45 сутки – на 5,41 %, 6,67 %, 6,37 %, 9,20 % и 8,33 %, а длина нижнего резца к 24 и 45 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.

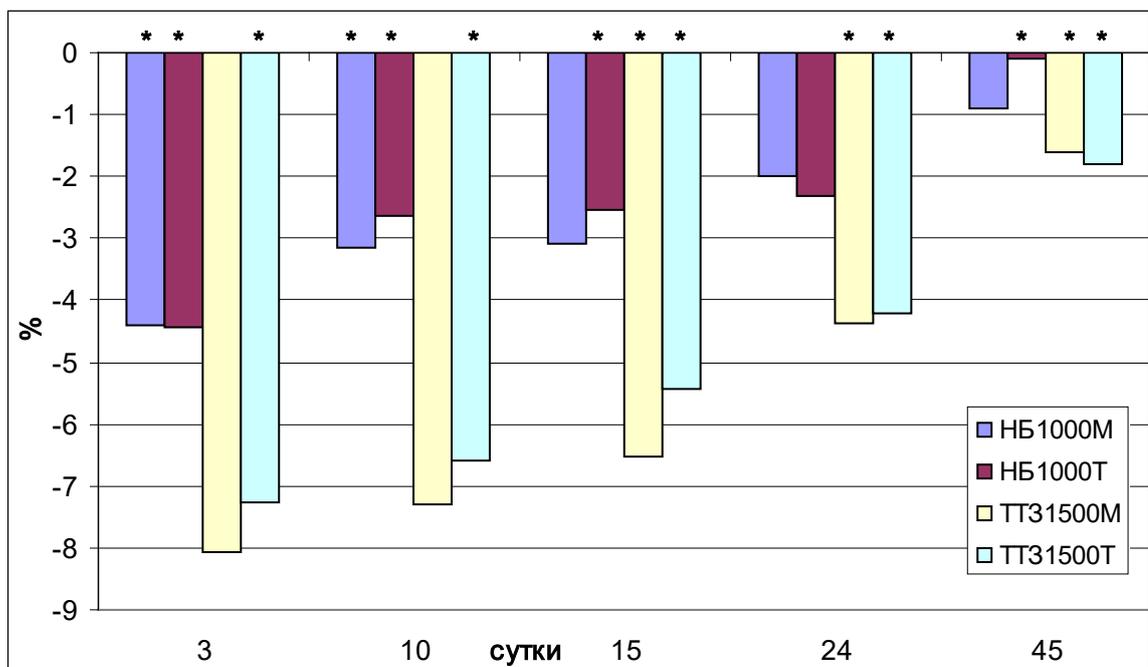


Рисунок 8.26 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

В сравнении с группой НБ1000 у животных группы НБ1000М статистически значимые отличия ширины слоя одонтобластов и мезио-дистального размера резца не определялись (Рисунок 8.27). В группе НБ1000Т ширина слоя одонтобластов к 3 и 24 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 НБ1000М ширина зоны субхондрального остеогенеза превышала значения группы НБ1000 к 3 и 10 суткам после окончания затравки на 4,32 % и 4,33 %, содержание первичной спонгиозы в ней к 15 и 24 суткам – на 4,56 % и 4,04 %, а количество остеобластов к 10-м суткам – на 4,64 % (Рисунок 8.26). В группе НБ1000Т ширина зоны субхондрального остеогенеза превышала значения группы НБ1000 к 3, 10, 15 и 45 суткам – на 4,29 %, 4,96 %, 4,41 % и 3,79 %, а количество первичной спонгиозы к 15 и 24 суткам – на 4,66 % и 4,13 %.

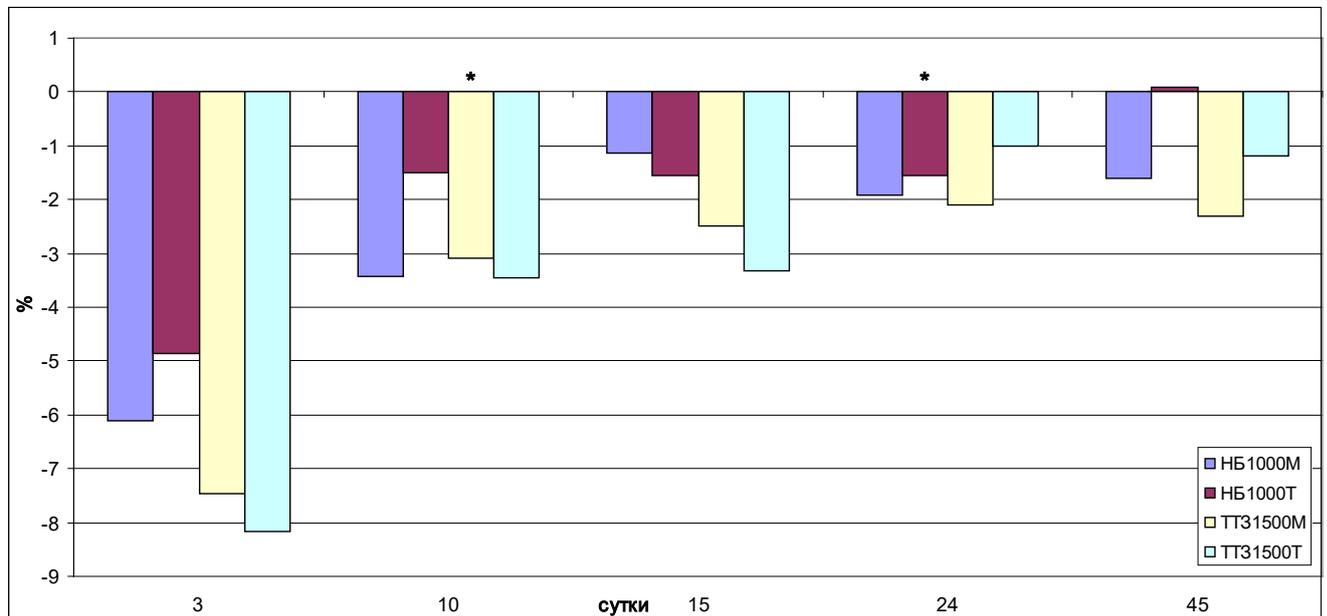


Рисунок 8.27 – Динамика ширины слоя одонтобластов при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

В группе ТТ31500М ширина зоны субхондрального остеогенеза с 15 по 45 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 количество 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 периода реадaptации на 5,56 %, а мезио-дистальный размер резца статистически значимо не изменялся.

В группе ТТ31500Т с 3 по 45-е сутки периода реадaptации 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 количество первичной спонгиозы к 15 и 24 суткам – на 4,95 % и 6,13 %. Также при коррекции тиотриазолином лишь мезио-дистальный размер нижнего резца к 10 и 24 суткам периода реадaptации превышал значения группы ТТ31500 на 3,92 % и 4,84 %.

Восстановление костеобразовательной потенции мышечковых хрящей и одонтобластов после одновременного введения натрия бензоата либо тартразина и корректоров сопровождалось и восстановлением химического состава костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца.

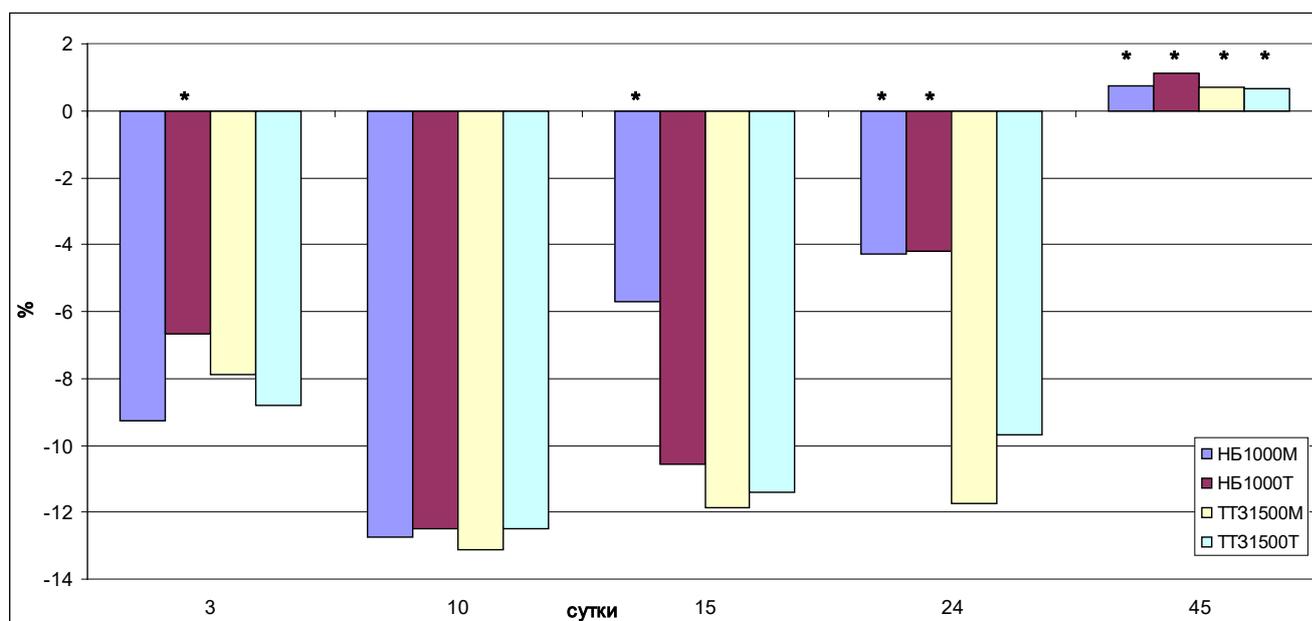


Рисунок 8.28 – Динамика соотношения кальций/фосфор в ветви нижней челюсти при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

Содержание минеральных веществ в дентине нижнего резца животных группы НБ1000М 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 сутки – на 7,11 %, 4,41 %, 4,69 % и 3,31 % (Рисунок 8.29). Наконец, содержание марганца в золе

дентина к 3 и 10 суткам периода реадaptации 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 костной золе животных группы НБ1000М содержание кальция превышало значения группы НБ1000 с 15 по 45 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 % (Рисунок 8.28). При этом содержание меди с 3 по 45 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 суткам – на 6,92 %, 14,58 % и 6,39 %, а содержание цинка к 15 и 24 суткам – на 5,30 % и 4,85 %.

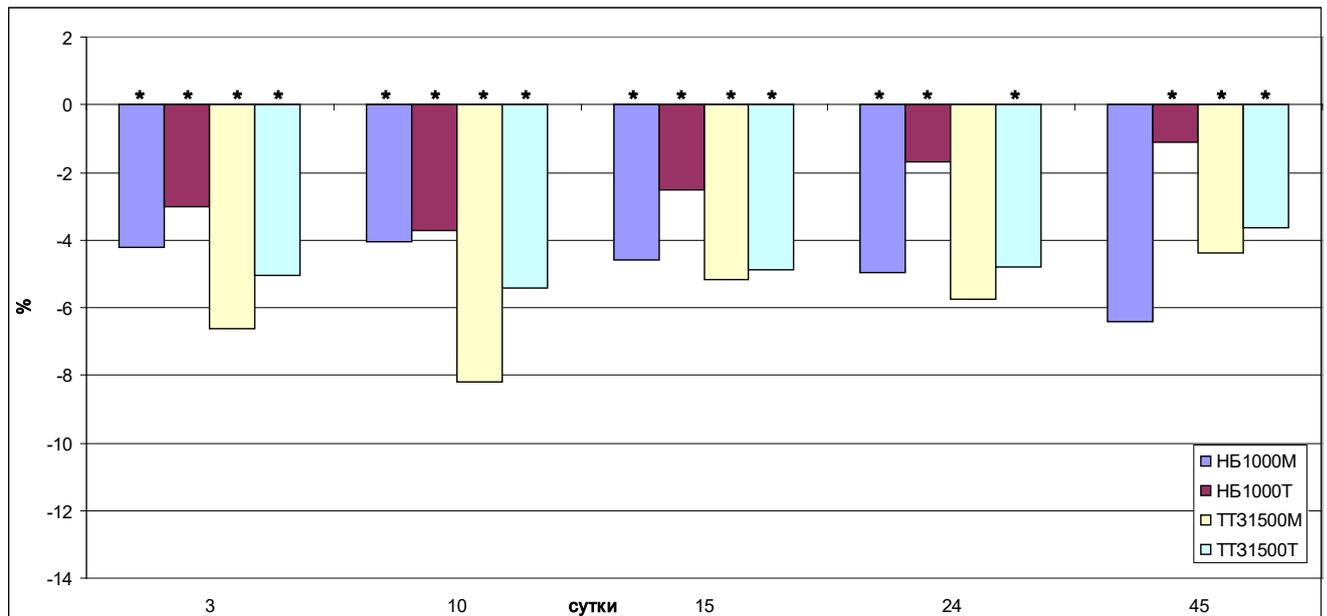


Рисунок 8.29 – Динамика соотношения кальций/фосфор в дентине нижнего резца при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

В группе НБ1000Т содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти к 24 и 45 суткам периода реадaptации 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 суткам эксперимента на 8,70 % и 8,84 %, а соотношение кальций/фосфор к 3, 24 и 45 суткам эксперимента – на

3,56 %, 8,58 % и 9,04 %. Содержание марганца с 3 по 45 сутки эксперимента было больше значений группы НБ1000 8,55 %, 6,92 %, 6,22 %, 13,21 % и 7,93 %, содержание меди с 3 по 24 сутки – на 14,22 %, 6,95 %, 6,23 % и 7,24 %, а содержание цинка к 10, 24 и 45 суткам – на 7,69 %, 5,87 % и 4,83 %.

Содержание минеральных веществ в дентине нижнего резца с 10 по 45 сутки периода реадaptации 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 сутки периода реадaptации 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 сутки – на 4,95 %, 4,88 % и 6,94 %, и на 6,72 %, 7,14 % и 5,28 %.

В условиях группы ТТ31500М, в первую очередь восстанавливался микроэлементный состав ветви нижней челюсти – содержание марганца к 3, 10 и 45 суткам превышало значения группы ТТ31500 на 6,54 %, 4,70 % и 6,46 %, содержание цинка к 10 и 45 суткам – на 4,90 % и 4,48 %, а содержание меди к 3-м суткам – на 10,69 %.

В сравнении с группой ТТ31500 содержание минеральных веществ в дентине с 10 по 45 сутки периода реадaptации возрастало на 2,68 %, 4,12 %, 3,73 % и 3,09 %, содержание кальция с 3 по 24 сутки – на 5,21 %, 6,19 %, 9,63 % и 5,54 %, а соотношение кальций/фосфор к 3, 10, 15 и 45 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 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 суткам на 8,23 %, 7,91 %, 8,03 % и 7,57 %, содержание меди с 3 по 24 сутки – на 12,34 %, 4,76 %, 5,83 % и 5,08 %, а содержание цинка с 10 по 24 сутки – на 6,51 %, 5,21 % и 6,37 %.

В золе дентина нижнего резца содержание минеральных веществ было больше значений группы ТТ31500 с 3 по 45 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 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 суткам было больше значений группы ТТ31500 на 7,07 %, 6,00 %, 6,35 % и 5,20 %, содержание меди с 3 по 15 сутки – на 6,11 %, 6,90 % и 6,11 %, а содержание марганца к 3-м суткам – на 4,70 %.

Изменения химического состава костного вещества ветви нижней челюсти и дентина после одновременного введения натрия бензоата либо тартразина и корректоров сопровождалось и восстановлением ультраструктуры их биоминералов.

В группе НБ1000М лишь коэффициент микротекстурирования костного биоминерала ветви превышал значения группы НБ1000М к 15 и 24 суткам на 4,26 % и 3,65 % (Рисунок 8.30). Коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина с 10 по 45 сутки периода реадaptации также превышал значения группы НБ1000 на 2,75 %, 3,31 %, 3,64 % и 3,31 % (Рисунок 8.31).

У животных НБ1000Т группы коэффициент микротекстурирования костного биоминерала превышал значения группы НБ1000 с 3 по 45 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 %.

В группе НБ1000Т размеры кристаллитов биоминерала дентина с 3 по 15 сутки периода реадaptации были меньше значений группы НБ1000 на 3,87 %, 5,23 % и 4,80 %, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45 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 суткам периода реадaptации были меньше на 3,89 % и 4,09 %, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45 сутки возрастал

на 3,44 %, 4,17 %, 4,90 %, 6,16 % и 5,16 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца к 15 и 24 суткам периода реадaptации были меньше значений группы ТТ31500 на 3,89 % и 4,09 %, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45 сутки увеличивался на 3,44 %, 4,17 %, 4,90 %, 6,16 % и 5,16 %.

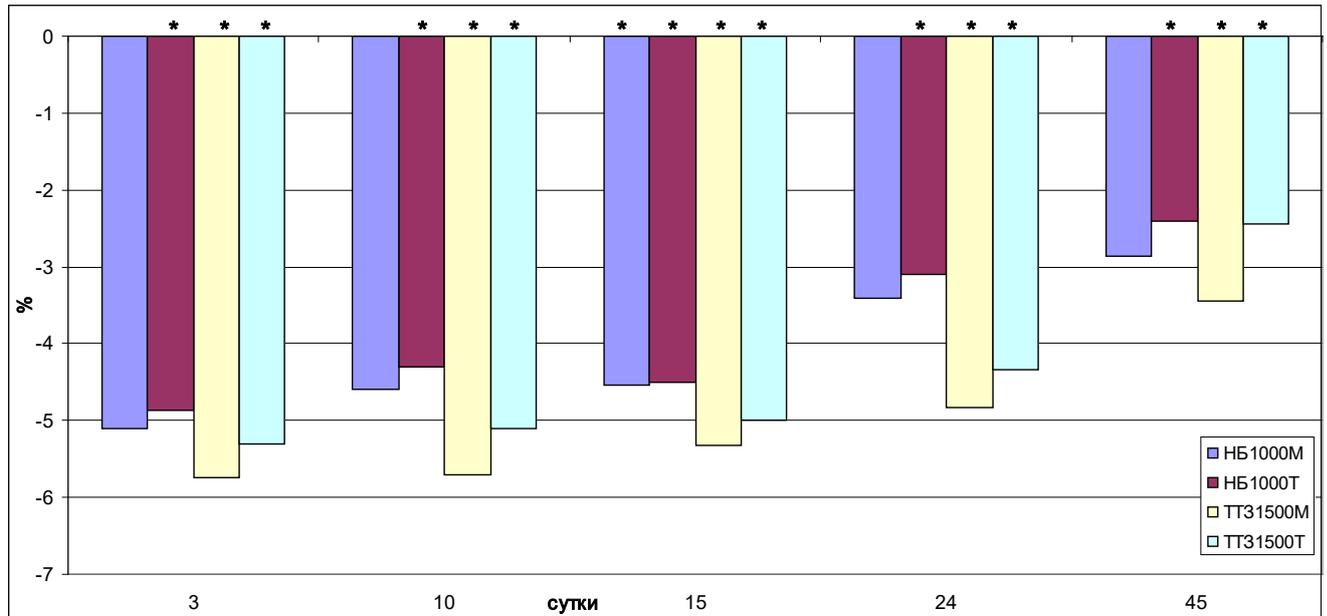


Рисунок 8.30 – Динамика коэффициента микротекстурирования костного биоминерала при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

У крыс группы ТТ31500Т размеры кристаллитов костного биоминерала с 10 по 45 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 сутки возрастал на 5,97 %, 6,25 %, 5,74 %, 5,97 % и 5,87 %. Размеры кристаллитов биоминерала дентина нижнего резца с 3 по 24 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 сутки возрастал на ТТ31500 на 4,01 %, 4,70 %, 5,54 %, 6,58 % и 5,84%.

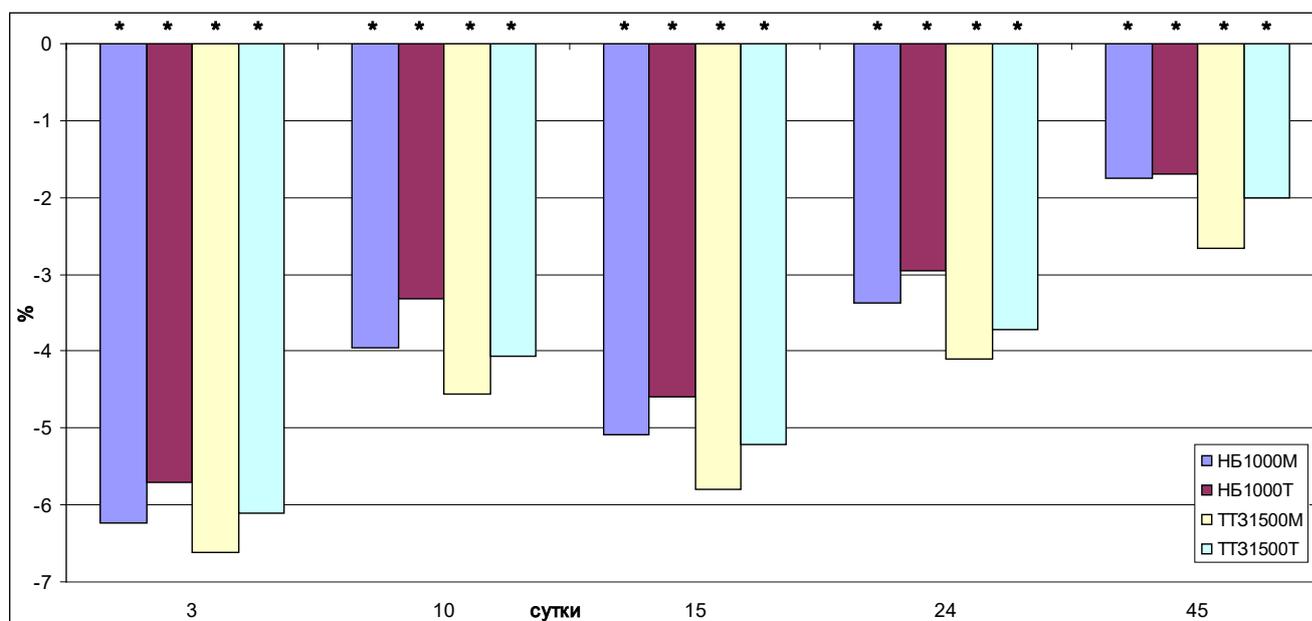


Рисунок 8.31 – Динамика коэффициента микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

Изменения ультраструктуры их биоминералов кости и дентина после одновременного введения натрия бензоата либо тартразина и 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 сутки периода реадaptации на 4,83 %, 4,14 %, 4,54 % и 4,87 %.

У животных группы ТТ31500Т предел прочности превышал значения группы ТТ31500 с 10 по 45-е 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 сутки периода реадaptации на 6,40 %, 5,80 %, 5,76 %, 4,82 % и 5,51 %, а предел прочности с 10 по 45 сутки – на 7,89 %, 7,34 %, 5,30 % и 5,63 % (Рисунок 8.32).

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 с внутрижелудочным введением натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки либо тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки сопровождалось признаками восстановления темпов роста нижней челюсти и нижнего резца, которое было обусловлено восстановлением гистологического строения мышечковых хрящей и дентинсекретирующих структур нижнего резца. Это сопровождалось, 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.

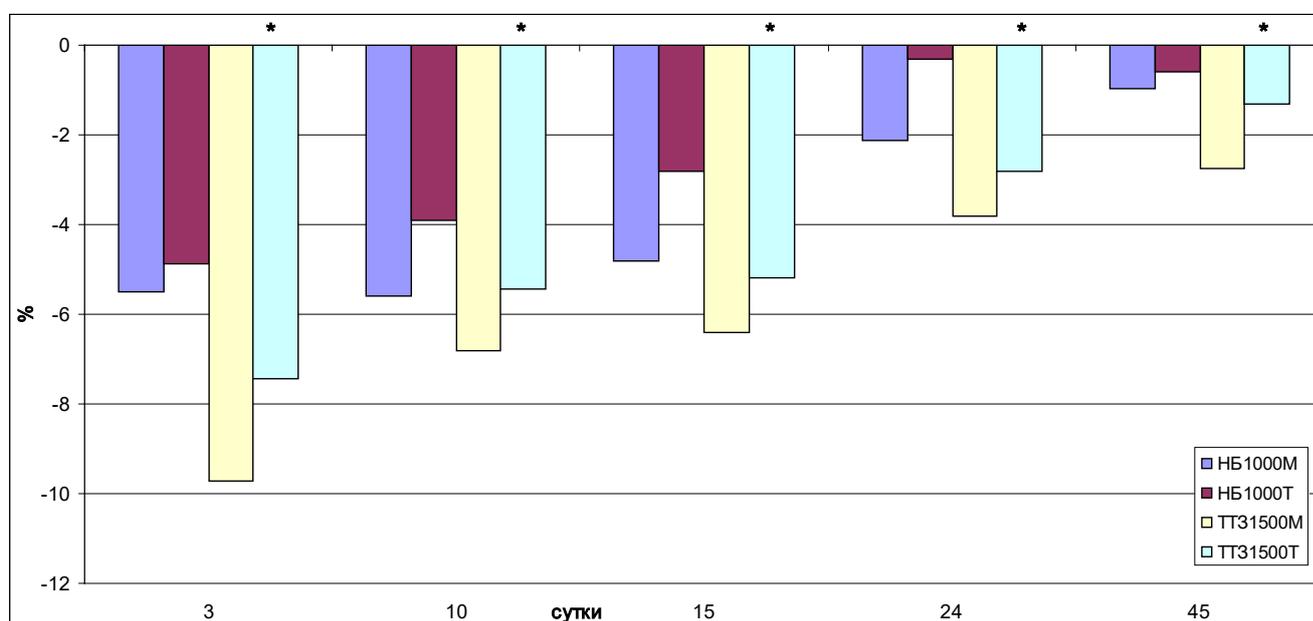


Рисунок 8.32 – Динамика минимальной работы разрушения комплекса нижний резец-нижняя челюсть при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах без костного дефекта (в % по отношению к группе КПК)

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-м суткам была больше значений группы НБ1000Д на 6,49 %, а темпы роста нижнего резца практически не восстанавливались.

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-м суткам – на 9,74%. Темпы роста нижнего резца восстанавливались в значительной меньшей степени.

Высота ветви нижней челюсти у животных группы ТТ31500ДМ превышала значения группы ТТ31500Д к 10 и 45 суткам коррекции на 4,36 % и 4,63 %, а темпы роста нижнего резца практически не восстанавливались.

У животных группы ТТ31500ДТ высота ветви нижней челюсти с 10 по 45 сутки коррекции 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 при нанесении дефекта большеберцовых костей после одновременного введения натрия бензоата либо тартразина и корректоров было обусловлено восстановлением костеобразовательной потенции их основных реактивных отделов – мышечелковых хрящей и одонтобластов.

В группе НБ1000ДМ к 15 суткам периода реадaptации лишь ширина зоны субхондрального остеогенеза превышала значения группы НБ1000Д на 4,34 % (Рисунок 8.33). Ширина слоя предентина и мезио-дистальный размер нижнего резца от значений группы ТТ31500Д статистически значимо не отличались.

У животных группы НБ1000ДТ к 3 и 15 суткам коррекции ширина зоны субхондрального остеогенеза превышала значения группы НБ1000Д – на 4,16 % и 6,35 %, а к 24-м суткам количество первичной спонгиозы в ней – на 5,00 %. Мезио-дистальный размер нижнего резца к 15 и 24 суткам коррекции превышал значения группы НБ1000Д на 4,30 % и 4,54 %. 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 %.

У животных группы 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 суткам превышала значения группы ТТ31500Д на 4,68 %, 4,63 % и 4,37 %, а мезио-дистальный размер нижнего резца с 15 по 45 сутки – на 4,62 %, 4,12 % и 5,47 % (Рисунок 8.34).

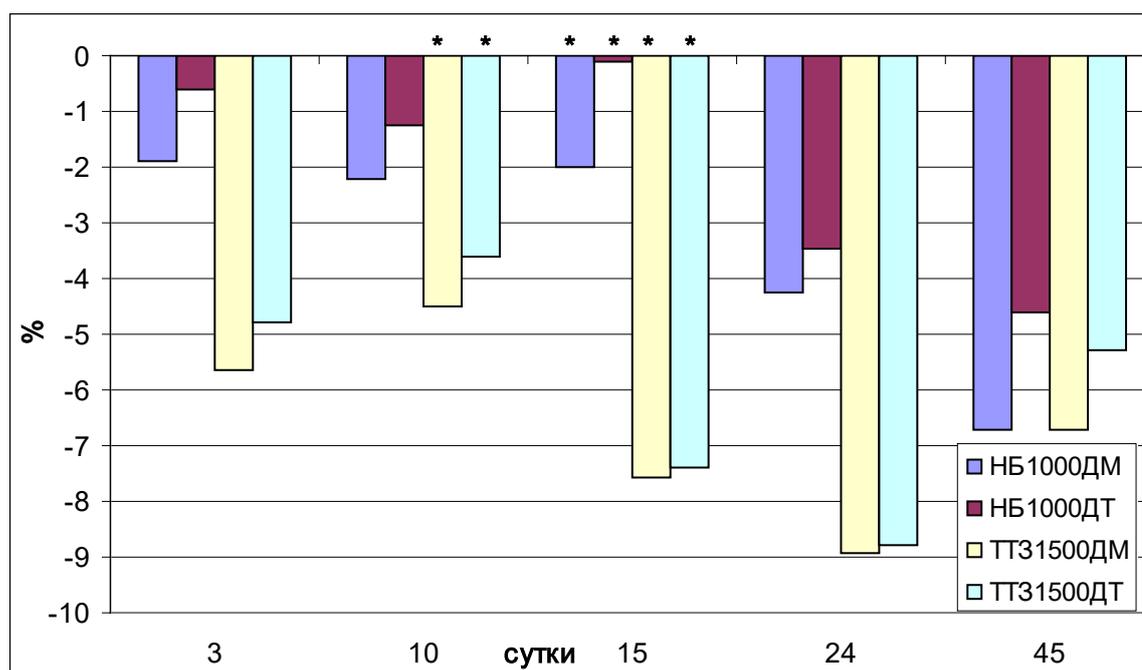


Рисунок 8.33 – Динамика ширины зоны субхондрального остеогенеза при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах с костным дефектом (в % по отношению к группе КПК)

Восстановление морфо-функционального состояния мышечковых хрящей и одонтобластов при нанесении дефекта большеберцовых костей после одновременного введения натрия бензоата либо тартразина и корректоров 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 суткам после операции было больше значений группы НБ1000Д на 7,27 %, 5,75 % и 4,92 %, содержание цинка к 10 и 24 суткам – на 6,08 % и 5,41 %, а содержание меди к 15-м суткам – на 7,10 %.

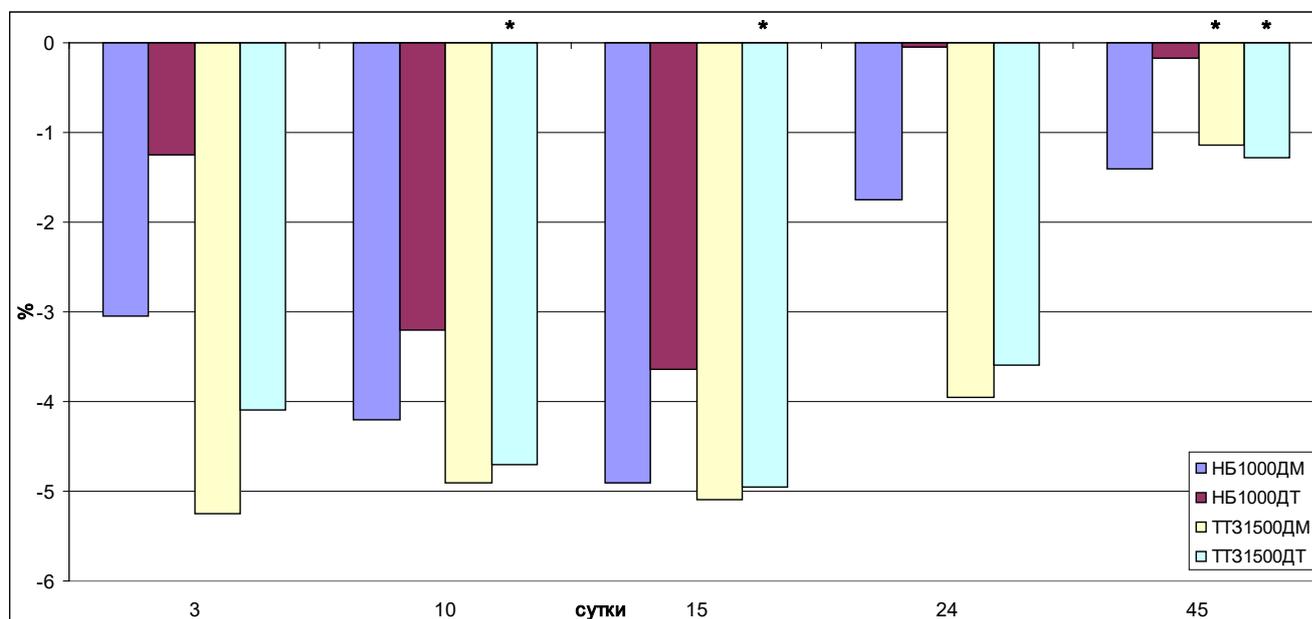


Рисунок 8.34 – Динамика ширины слоя одонтоластов при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах с костным дефектом (в % по отношению к группе КПК)

Содержание минеральных веществ в дентине нижнего резца животных группы НБ1000ДМ было больше значений группы НБ1000Д с 15 по 45 сутки на 2,80 %, 2,45 % и 2,79 %, содержание кальция к 10 и 45 суткам – на 5,68 % и 4,22 %, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45 сутки – на 6,49 %, 10,08 %, 5,10 %, 5,75 % и 2,21 % (Рисунок 8.35). Также, содержание цинка в золе дентина превышало значения группы НБ1000 к 15-м суткам после операции 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 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 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 суткам после операции на 5,31 %, 5,81 %, 7,29 % и 5,25 %, содержание цинка

с 10 по 45 сутки – на 9,37 %, 7,76 %, 9,69 % и 8,15 %, а содержание марганца с 10 по 24 сутки – на 6,83 %, 9,98 % и 8,28 %.

В дентине содержание минеральных веществ с 10 по 45 сутки после операции превышало значения группы НБ1000Д на 2,91 %, 2,97 %, 3,69 % и 3,49 %, содержание кальция с 3 по 24 сутки – на 4,61 %, 6,58 %, 6,42 % и 5,36 %, а соотношение кальций/фосфор с 3 по 45 сутки – на 7,02 %, 10,25 %, 6,84 %, 7,72 % и 4,70 %. Также содержание марганца и цинка с 3 по 24-е сутки после операции 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 %.

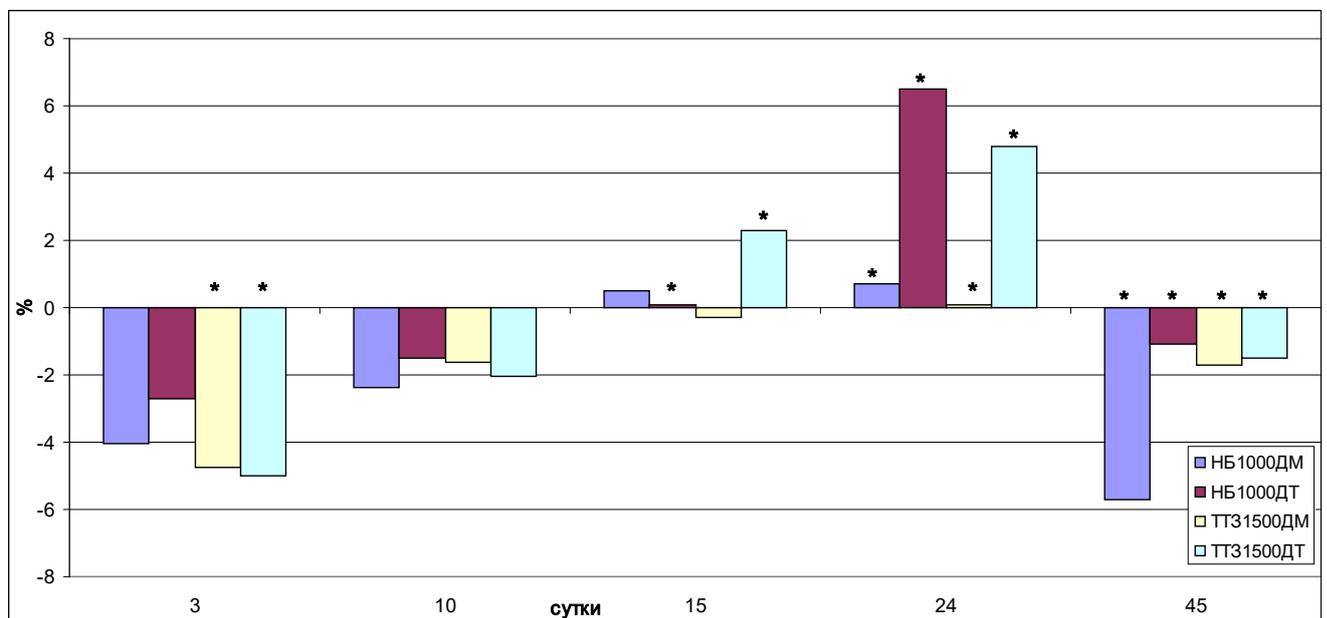


Рисунок 8.35 – Динамика соотношения кальций/фосфор в ветви нижней челюсти при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах с костным дефектом (в % по отношению к группе КПК)

В группе ТТ31500ДТ содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти превышало значения группы ТТ31500Д с 3 по 15 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 суткам – на 4,22 % и 6,82 %.

Также содержание меди и цинка к 10 суткам периода реадaptации 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 нижнего 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 % (Рисунок 8.36).

Также содержание марганца превышало значения группы ТТ31500Д к 10 и 24 суткам после операции на 4,71 % и 4,62 %, а содержание цинка к 24 и 45 суткам – на 8,77 % и 7,06 %.

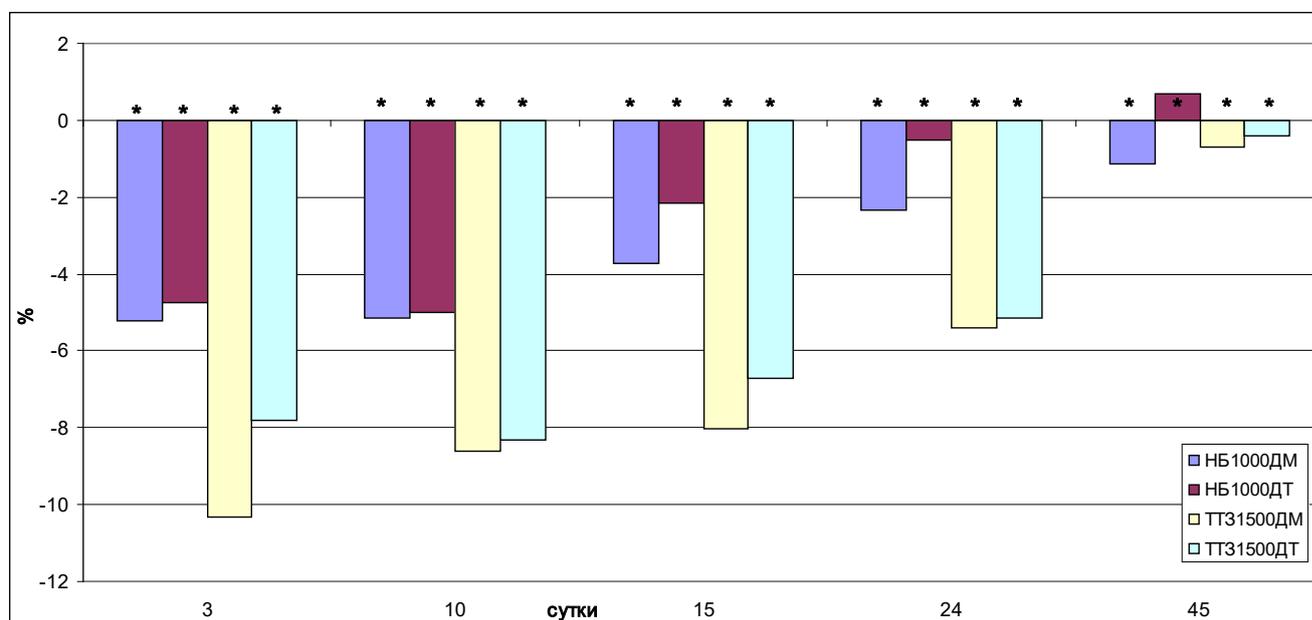


Рисунок 8.36 – Динамика соотношения кальций/фосфор в дентине нижнего резца при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах с костным дефектом (в % по отношению к группе КПК)

Содержание минеральных веществ в ветви нижней челюсти животных группы ТТ31500ДТ с 3 по 15 сутки после операции было больше значений группы ТТ31500Д на 5,93 %, 8,66 % и 6,16 %, содержание кальция к 24 и 45 суткам – на 5,58 % и 5,40 %, а соотношение кальций/фосфор к 3, 24 и 45 суткам – на 3,95 %, 5,51 % и 6,98 %. Содержание меди к 3, 10, 15 и 45 суткам после операции было больше значений группы ТТ31500Д на 9,79 %, 4,14 %, 5,73 % и

4,69 %, содержание цинка с 15 по 45 сутки – на 7,77 %, 6,45 % и 6,56 %, а содержание марганца к 10-м суткам – на 11,72 %.

Содержание минеральных веществ в дентине нижнего резца превышало значения группы ТТ31500Д с 10 по 45 сутки после операции на 4,86 %, 4,42 %, 5,03 % и 2,95 %, а содержание кальция и соотношение кальций/фосфор с 3 по 45 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 %. Содержание меди с 10 по 45 сутки превышало значения группы ТТ31500Д на 4,79 %, 5,27 %, 6,98 % и 4,77 %, содержание марганца к 10 и 24 суткам – на 4,50 % и 6,15 %, а содержание цинка с 15 по 45-е сутки – на 6,81 %, 8,93 % и 7,44 %.

Восстановление химического состава костного вещества ветви нижней челюсти и дентина нижнего резца при нанесении дефекта большеберцовых костей после одновременного введения натрия бензоата либо тартразина и корректоров сопровождалось восстановлением кристаллической решетки их биоминералов.

У крыс группы НБ1000ДМ коэффициент микротекстурирования костного биоминерала ветви нижней челюсти с 15 по 45 сутки после операции превосходил значения группы НБ1000Д на 4,33 %, 3,84 % и 3,86 % (Рисунок 8.37). Коэффициент микротекстурирования биоминерала дентина превышал значения группы НБ1000Д с 10 по 45 сутки после операции на 2,75 %, 3,31 %, 3,64 % и 3,32 % (Рисунок 8.38).

Размеры кристаллитов костного биоминерала в группе НБ1000ДТ с 15 по 45 сутки после операции отставали от значений группы НБ1000Д на 3,89 %, 5,38 % и 3,94 %, а коэффициент микротекстурирования с 10 по 45 сутки превышал их на 3,56 %, 4,80 %, 5,16 % и 4,19 %.

Размеры кристаллитов биоминерала дентина с 3 по 24 сутки после операции были меньше значений группы НБ1000Д на 4,04 %, 4,18 %, 5,25 % и 4,84 %, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45 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 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 сутки после операции были меньше на 3,50 %, 4,91 % и 5,20 %.

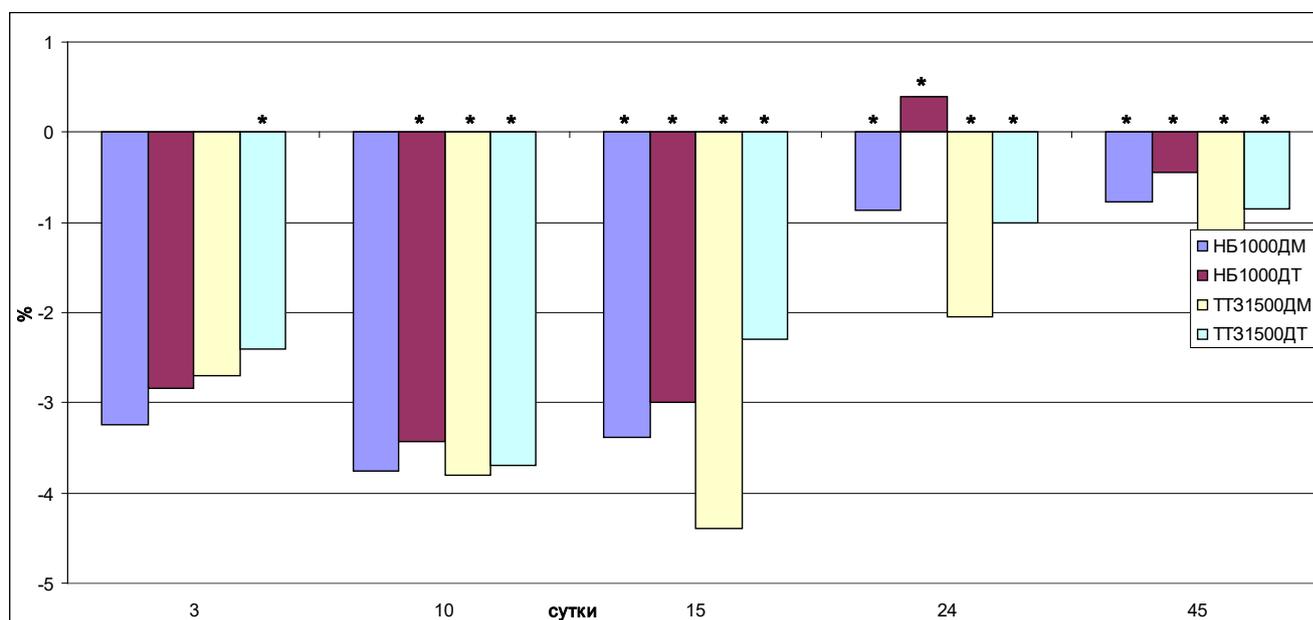


Рисунок 8.37 – Динамика коэффициента микротекстурирования костного биоминерала при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах с костным дефектом (в % по отношению к группе КПК)

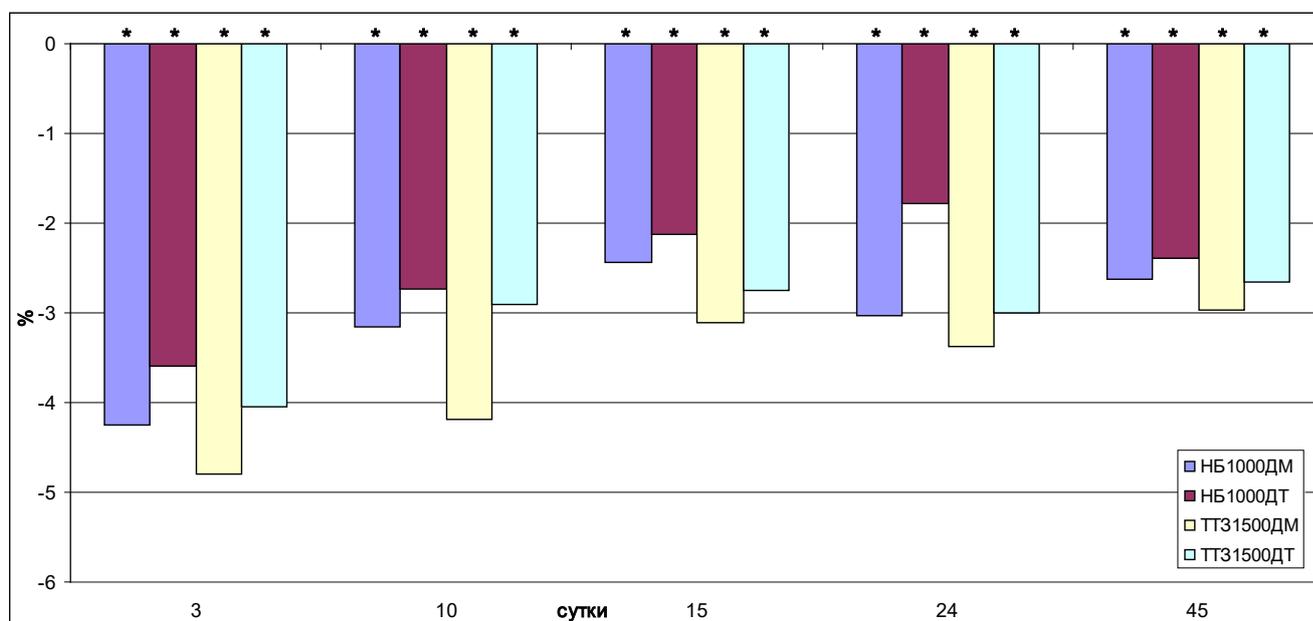


Рисунок 8.38 – Динамика коэффициента микротекстурирования биоминерала дентина нижнего резца при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах с костным дефектом (в % по отношению к группе КПК)

Размеры кристаллитов биоминерала дентина также были больше значений группы ТТ31500Д, но к 10 и 15 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 ТТ31500ДТ с 3 по 45 сутки после операции был больше значений группы ТТ31500 на 5,43 %, 6,59 %, 7,66 %, 7,32 % и 5,80 %, а размеры кристаллитов с 10 по 45 сутки – на 3,77 %, 4,92 %, 5,52 % и 5,65 %. Для биоминерала дентина размеры кристаллитов с 10 по 24 сутки после операции были меньше значений группы ТТ31500Д на 4,79 %, 5,27 % и 4,28 %, а коэффициент микротекстурирования с 3 по 45 сутки превышал их на 3,92 %, 5,08 %, 7,46 %, 6,70 % и 5,45 %.

Изменения ультраструктуры биоминералов кости и дентина при нанесении дефекта большеберцовых костей после одновременного введения натрия бензоата либо тартразина и корректоров сопровождалось восстановлением прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть.

В группе НБ1000ДМ лишь минимальная работа разрушения к 45-м суткам после операции была больше значений группы НБ1000Д на 4,78% (Рисунок 8.39).

У животных группы НБ1000ДТ предел прочности комплекса нижний резец / нижняя челюсть превышал значения группы НБ1000Д с 10 по 45 сутки после операции на 4,40 %, 4,27 %, 5,81 % и 5,52 %, а минимальная работа разрушения с 15 по 45 сутки – на 5,95 %, 5,86 % и 4,69 %.

Минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть у животных группы ТТ31500ДМ была больше значений группы ТТ31500Д к 3, 10 и 24 суткам после операции на 4,80 %, 4,89 % и 4,50 %, а предел прочности к 24-м суткам – на 4,52 %.

У животных группы ТТ31500ДТ предел прочности и минимальная работа разрушения комплекса нижний резец / нижняя челюсть с 3 по 45 сутки периода реадaptации превышали значения группы ТТ31500Д на 6,24 %, 5,71 %, 5,82 %, 5,36 % и 4,99 %, и на 5,76 %, 5,77 %, 5,29 %, 6,72 % и 4,12 %.

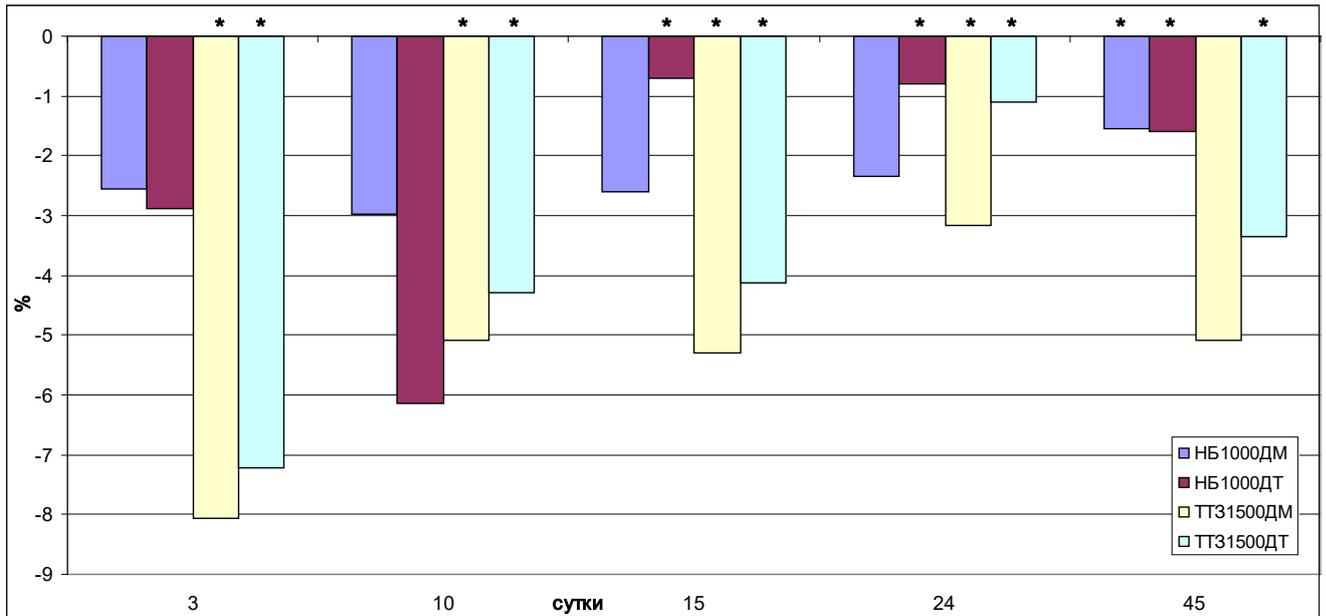


Рисунок 8.39 – Динамика минимальной работы разрушения комплекса нижний резец-нижняя челюсть при коррекции мексидолом и тиотриазолином в группах с костным дефектом (в % по отношению к группе КПК)

Таким образом, внутрибрюшинное введение мексидола либо тиотриазолина в течение 60-ти суток одновременно с внутрижелудочным введением натрия бензоата либо тартразина после нанесения дефектов большеберцовых костей, в сравнении с группой без коррекции, сопровождалось признаками восстановления темпов роста нижней челюсти и нижнего резца, обусловленными восстановлением строения мышечковых хрящей и дентинсекретирующих структур нижнего резца. Это сопровождалось 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 в этом случае было более эффективным, чем применение мексидола.

Следует полагать, что введение мексидола оказывает корректирующее влияние на исследуемые морфологические показатели подвижного комплекса зубо-челюстной системы благодаря его мембранопротекторными, антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [6]. При этом аналогичные

свойства тиотриазолина являются более выраженными [94], 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. Внутривенное 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. 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 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 мышечковых 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 мышечковых хрящей нижней челюсти, а следовательно и формообразования мышечкового 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 УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- группа ДБК - крысы, которым наносили дефект большеберцовых костей;
- группа КПК - контрольные животные;
- группа НБ1000 - крысы, которым внутрижелудочно вводили 1 мл натрия бензоата в дозе 1000 мг/кг/сутки;
- группа НБ1000Д - крысы, которым по окончании затравки натрия бензоатом наносили дефект большеберцовых костей;
- группы НБ1000ДМ - крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с натрия бензоатом вводили мексидол;
- группа НБ1000ДТ - крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с натрия бензоатом вводили тиотриазолин;
- группа НБ1000М - крысы, которым одновременно с натрия бензоатом внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки;
- группа НБ1000Т - крысы, которым вместе с натрия бензоатом вводили тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки;
- группа ТТЗ1500 - крысы, которым внутрижелудочно вводили 1 мл тартразина в дозе 1500 мг/кг/сутки;
- группа ТТЗ1500Д - крысы, которым по окончании затравки тартразином наносили дефект большеберцовых костей;
- группа ТТЗ1500ДМ - крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с тартразином вводили мексидол;
- группа ТТЗ1500ДТ - крысы с повреждением большеберцовых костей, которым одновременно с тартразином вводили тиотриазолин;
- группа ТТЗ1500М - крысы, которым одновременно с затравкой тартразином внутрибрюшинно вводили мексидол в дозе 50 мг/кг/сутки;
- группа ТТЗ1500Т - крысы, которым одновременно с тартразином вводили тиотриазолин в дозе 117,4 мг/кг/сутки;
- НБ - натрия бензоат;
- ТТЗ - тартразин.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Аврунин, А. С. Гипотеза о роли клеток остеоцитарного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минералов костного матрикса / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, Ю. Б. Марин // Морфология. – 2002. – № 6. – С. 74-77.
2. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 1990. – 382 с.
3. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 2002. – 240 с.
4. Азаров, Л. В. Метод порошка в рентгенографии / Л. В. Азаров, М. Й. Бургер. – Москва : Издательство иностранной литературы, 1961. – 363 с.
5. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма / М. А. Луцкий, Т. В. Куксова, М. А. Смелянец [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12 (часть 1). – С. 20-23.
6. Алашеев, А. М. Эффективность применения Мексидола в комбинации с ревааскуляризацией головного мозга в терапии ишемического инсульта / А. М. Алашеев, Е. В. Ланцова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 3-2. – С. 67-74.
7. Астраханцев, Д. А. Оценка влияния концентрации марганца в материале ОК-015, имплантированном в большеберцовую кость, на изменение показателей гистологического строения нижней челюсти / Д. А. Астраханцев, В. И. Лузин // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2019. – Том 17, №3. – С. 99-102.
8. Астраханцев, Д. А. Рост и формирование нижней челюсти крыс после имплантации в большеберцовую кость гидроксилapatита, насыщенного марганцем в различных концентрациях / Д. А. Астраханцев, В. И. Лузин // Український морфологічний альманах. – 2015. – Том 13, № 2. – С. 66-71.
9. Байбурин, Р. Ф. Филогенетические изменения зубо-челюстной системы человека (обзор литературы) / Р. Ф. Байбурин, С. Л. Бакшеева // The Journal of

scientific articles «Health and Education Millennium». – 2017. – Vol. 19, № 4. – P. 96-100.

10. Беленичев, И. Ф. Современные направления нейропротекции в терапии острого периода патологии головного мозга различного генеза / И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова, Д. А. Серeda // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 2 (32). – С. 76–86.

11. 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.

12. Бибик, В. В. Влияние 60-суточного введения натрия бензоата либо тартразина на рост и формирование 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. – Луганск, 2022. – Выпуск 5 (173). – С. 22-30.

13. 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. Горбатовых // Университетская клиника. – 2024. – Специальный выпуск № 2. – С. 114.

14. 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, 2023. – С. 51-57.

15. 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. 12-19.

16. 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.

17. 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. – Луганск, 2022. – Выпуск 6 (174). – С. 16-24.

18. 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. – Санкт-Петербург, 2025. – С. 21-22.

19. 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. – Т. 8, № 1. – С. 61-67.

20. Бибик, В. В. Влияние нанесения дефекта в большеберцовой кости на рост и формообразование 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 I Регионал. научно-практ. конф. – Луганск, 2024 – С. 25-28.

21. 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. – Луганск, 2023. – Выпуск 3 (177). – С. 136-145.

22. 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.

23. 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 // Формирование и развитие новой парадигмы науки в условиях постиндустриального общества : сборник статей Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2023. – С. 68-72.

24. 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 // EurasiaScience : сборник статей LVI международной научно-практической конференции. – Москва, 2023. – С. 19-22.

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

26. 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. – Т. 27 (S1). – С. S105-S106.

27. 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. – Т. 21, №4. – С. 3-10.

28. 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 : сб. науч. ст., посвященный 100-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Петра Фёдоровича Степанова. – Смоленск, 2024. – С. 17-19.

29. 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. – Москва, 2024. – С. 38-40.

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

31. Бибик, В. В. Оценка силы влияния нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения тартразина на изменение структуры реактивных отделов подвижного комплекса зубо-челюстной системы / В. В. Бибик // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2024. – Т. 22, № 2. – С.3-9.

32. 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 зубо-челюстной системы / В. В. Бибик // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 3-8.

33. 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 зубо-челюстной

системы / В. В. Бибик // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2025. – Т. 23, № 1. – С. 12-19.

34. 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. – Луганск, 2023. – Выпуск 4 (178). – С. 138-147.

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

36. 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 – Текст : электронный // 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).

37. 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. – Т. 32, № 2. – С. 22-27.

38. Бибик, В. В. Рост и формирование 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. – Т. 20, № 3. – С. 90-94.

39. 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.

40. 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. – Т. 21, № 2. – С. 102-107.

41. 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.

42. 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.

43. Боголепова, А. Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств / А. Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 8. – С. 133-139.

44. Брицке, Э. М. Атомно-абсорбционный спектральный анализ / Э. М. Брицке. – Москва: Химия, 1982. – 244 с.

45. Бурак, Ж. М. Содержание кальция и фосфора в твердых тканях временных зубов / Ж. М. Бурак, Т. Н. Терехова, Л. В. Маркова // Современная стоматология. – 2005. – № 2. – С. 72–73.

46. Бусыгин, А. Т. Строение челюстных костей / А. Т. Бусыгин. – Ташкент: Государственное медицинское издательство, 1962. – 107 с.

47. Влияние 60-ти дневного введения бензоата натрия и нанесения дефекта в большеберцовых костях крыс на ультраструктуру фолликулярных клеток щитовидной железы / В. Н. Морозов, В. И. Лузин, Е. Н. Морозова [и др.] // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т. 19, №4. – С. 33-38.

48. Влияние 60-ти дневного введения тартразина на гистологическое

строение диафиза плечевой кости у крыс / В. И. Лузин, О. Н. Фастова, В. Н. Морозов [и др.] // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 51-55.

49. 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, 2024. – С. 306-307.

50. Влияние ксимедона и мексидола в сочетании с антибластомными средствами на показатели сперматогенеза и функционального состояния сперматозоидов крыс с карциномой Walker-256 / А. В. Сипров, М. В. Сипрова, В. И. Инчина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, № 4. – С. 441-447.

51. Влияние мексидола на уровень кортикостерона в сыворотке крови и клетки пучковой зоны коры надпочечников у крыс при световых десинхронозах и физических нагрузках / Т. А. Замощина, А. А. Гостюхина, В. В. Ярцев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 11. – С. 64-69.

52. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении / Ю. И. Кирова, Ф. М. Шакова, Э. Л. Германова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 1. – С. 62-69.

53. 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 др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2024. – Т. 14, № 3. – С. 10-15.

54. Возможности применения антигипоксантной и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени / Ю. Г. Сандлер, Ю. А. Матвеева,

Е. В. Винницкая [и др.] // Гастроэнтерология РМЖ. – 2016. – № 26. – С. 1815-1818.

55. Возможности применения Мексидола в комплексной терапии психических расстройств / В. К. Шамрей, Е. С. Курасов, В. В. Нечипоренко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 5. – С. 160-164.

56. Воронина, Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия / Т. А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 2-12.

57. Воронина, Т. А. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами / Т. А. Воронина, Е. А. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 4. – С. 115-124.

58. Воронина, Т. А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т. А. Воронина, Е. А. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 112, № 12. – С. 86-90.

59. Гайворонская, М. Г. Функционально-клиническая анатомия зубочелюстной системы: учебное пособие для медицинских вузов / М. Г. Гайворонская, И. В. Гайворонский. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. – 128 с.

60. Гематологический профиль у крыс при гиперкапнической гипоксии после курсового применения мексидола / С. В. Москаленко, И. И. Шахматов, Ю. А. Бондарчук [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2019. – № 3 (15). – С. 33-38.

61. Гемонов, В. В. Развитие и строение органов ротовой полости и зубов / В. В. Гемонов, Э. Н. Лаврова, Л. И. Фалин. – Москва : Медицина, 2002. – 320 с.

62. Грищенко, А. А. Некоторые показатели органометрии селезенки инфантильных крыс на фоне избыточного потребления кофеина при возможной коррекции мексидолом / А. А. Грищенко, В. И. Лузин // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 23-26.

63. Дедух, Н. В. Скелетные ткани. Руководство по гистологии / Н. В. Дедух, Е. Я. Панков. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2001. – 214 с.

64. Западнюк, В. И. Лабораторные животные / В. И. Западнюк, И. П. Западнюк, Е. А. Захария. – Киев : Вища школа, 1983. – 383 с.

65. Захаров, В. В. Применение Мексидола у пациентов с легкими (умеренными) когнитивными нарушениями: результаты метаанализа / В. В. Захаров, Н. В. Вахнина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 1. – С. 82-88.

66. Зміни хімічного складу плечових кісток щурів під впливом жовтого барвнику тартразину / Г.В. Лук'янцева, В.А. Пастухова, О.І. Ковальчук [та ін.] // Світ медицини та біології – 2019. – Т. 15, № 4 (70). – С. 203-208.

67. Китель, В. В. Развитие нижней челюсти белых крыс в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе / В. В. Китель // Медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 67–72.

68. Ковешников, В. Г. Биомеханические методы исследования в функциональной морфологии трубчатых костей / В. Г. Ковешников, В. И. Лузин // Український морфологічний альманах. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 46-50.

69. Ковешников, В. Г. Зональное строение эпифизарного хряща / В. Г. Ковешников // Антропогенетика, антропология, спорт. – 1980. – Т. 2. – С. 251-252.

70. Ковешников, В. Г. Скелетные ткани. Хрящевая ткань. Костная ткань (Textus skeletales) / В. Г. Ковешников, М. Х. Абакаров, В. И. Лузин. – Луганск : Изд-во ЛГМУ, 2000. – 154 с. : ил.

71. Колб, В. Г. Клиническая биохимия / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1976. – 315 с.

72. Корж, Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Нарушение регенерации кости / Н. А. Корж, К. К. Романенко, Л. Д. Горидова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 84-90.

73. Корж, Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н. А. Корж, Н. В. Дедух, О. А. Никольченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 77-84.

74. Костиленко, Ю. П. Структура зубной эмали и ее связь с дентином /

Ю. П. Костиленко, И. В. Бойко // *Стоматология*. – 2005. – Т. 84, № 5. – С. 10–13.

75. Кузнецова, Е. Б. Нейронспецифическая енолаза в оценке эффективности терапии мексидолом пациентов с неврологическими осложнениями первичного гипотиреоза / Е.Б. Кузнецова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116, № 12. – С. 126-129.

76. Курякина, Н. В. Микроскопические особенности твердых тканей зубов белых крыс «Вистар» – потомков пассивно «курящих» родителей / Н. В. Курякина // *Институт стоматологии*. – 2006. – Т 4, № 33. – С. 88–89.

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

78. Леонтьева, Е. Ю. Производственные биологические факторы и их влияние на челюстно-лицевую область: обзор / Е. Ю. Леонтьева, Т. Ю. Быковская, Р. А. Тлепцеришев // *Главный врач*. – 2017. – Т. 58. – С. 7-10.

79. Логинова, Н. К. Физиология эмали и дентина / Н. К. Логинова // *Стоматология*. – 2006. – Т. 85, № 4. – С. 60–68.

80. 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*. – Луганск, 2023. – Вып. 4 (178). – С. 155-165.

81. 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. – Т. XIII, № 2 (50), Приложение. – С. 206-207.

82. Лузин, В. И. Влияние 60-суточного введения тартразина и мексидола на ультраструктуру главных клеток парашитовидной железы крыс / В. И. Лузин, В. Н. Морозов // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2023. – № 3. – С. 160-171.

83. Лузин, В. И. Возрастные особенности ультраструктуры биоминерала

дентина резца нижней челюсти крыс / В. И. Лузин, В. Н. Морозов, Д. А. Астраханцев // Галицький лікарський вісник. – 2013. – Т. 20, № 1 (частина 2). – С. 53-55.

84. Лузин, В. И. Методика остеометрии нижней челюсти / В. И. Лузин // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 123–124.

85. Лукьянцева, Г. В. Гистологическая структура проксимального эпифизарного хряща плечевой кости у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата и возможности ее коррекции / Г. В. Лукьянцева // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 112-118.

86. Лукьянцева, Г. В. Гистологическое строение диафиза плечевой кости у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата / Г.В. Лукьянцева // Світ медицини та біології. – 2014. – Т. 10, № 4-2 (47). – С. 161-164.

87. Лукьянцева, Г. В. Особенности роста костей скелета у белых крыс после двухмесячного употребления натрия бензоата и возможности его коррекции / Г. В. Лукьянцева // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 120-124.

88. Лукьянцева, Г. В. Рост костей скелета у белых крыс после двухмесячного употребления тартразина и возможности его коррекции / Г. В. Лукьянцева, В. И. Лузин // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 13-18.

89. Лукьянцева, Г. В. Структурно-функциональное состояние проксимального эпифизарного хряща плечевых костей у белых крыс после двухмесячного употребления тартразина / Г. В. Лукьянцева // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 46-51.

90. Лукьянцева, Г. В. Фазовый состав биоминерала тазовой кости у белых крыс после 60-дневного внутрижелудочного введения тартразина в различных концентрациях / Г. В. Лукьянцева, В. И. Лузин // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 85-87.

91. Макарова, Н. В. Статистика в Excel: учебное пособие / Н. В. Макарова, В. А. Трофимец. – Москва : Финансы и статистика, 2002. – 368 с.

92. Макро- и микроэлементный состав проксимального эпифиза большеберцовых костей крыс после 60-ти дневного введения тартразина в разных дозах / В. И. Лузин, О. Н. Фастова, В.Н. Морозов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20, № 3 (99). – С. 54-57.

93. Материал-ассоциированная костная резорбция / А. П. Бонарцев, А. А. Мураев, Р. В. Деев, А. В. Волков // СТМ. – 2018. – Т. 10, №4. – С. 26-33.

94. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И. Ф. Беленичев, В. А. Визир, В. И. Мамчур, А. В. Курята // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 1(112). – С. 118-128.

95. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных / В. И. Лузин, Д. В. Ивченко, А. А. Панкратьев [и др.] // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, №2 (додаток). – С. 162.

96. Механическое давление как основа биомеханического моделирования зубо-челюстной системы человека / В. М. Тверье, Ю. И. Няшин, В. Н. Никитин, Л. Ф. Оборин // Российский журнал биомеханики. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 24–35.

97. Минченко, Л. А. Пищевая добавка «бензоат натрия»: применение в пищевой промышленности / Л. А. Минченко // Вопросы устойчивого развития общества. – 2021. – № 3. – С. 16-21.

98. Миркин, Л. И. Рентгеноструктурный анализ. Индицирование рентгенограмм: справочное руководство / Л. И. Миркин. – Москва : Наука, 1981. – 496 с. : ил.

99. Мироманов, А. М. Гормональная регуляция остеогенеза: обзор литературы / А. М. Мироманов, К. А. Гусев // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 120-130.

100. Михеев, В. И. Рентгенометрический определитель минералов / В. И. Михеев. – Москва : Госгеолтехиздат, 1957. – 868 с.

101. Мовенко, А. В. Структура проксимального эпифизарного хряща большеберцовых костей у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении кофеина и введении мексидола / А. В. Мовенко // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2023. – Т. 21, №1. – С.

3–9.

102. Мовенко, А. В. Химический состав костей скелета у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении кофеина и введении мексидола / А. В. Мовенко, И. А. Ладыш // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – Луганск, 2022. – Вып. 6 (174). – С. 25–35.

103. Морозов, В. Н. Влияние 60-дневного введения тартразина на ультраструктуру хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников у крыс / В. Н. Морозов, В. И. Лузин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18, № 3 (105). – С. 42-45.

104. Морозов, В. Н. Влияние 60-ти дневного введения бензоата натрия на ультраструктуру хромоаффинных клеток надпочечных желез крыс / В. Н. Морозов, В. И. Лузин, Е. Н. Морозова // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 54-58.

105. Морозов, В. Н. Влияние 60-ти дневного введения тартразина в различных дозах на ультраструктуру фолликулярных клеток щитовидной железы крыс / В. Н. Морозов // Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – Т. 23, № 4. – С. 76-79.

106. Морозов, В. Н. Влияние 60-ти дневного введения тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях на гистологическое строение и морфометрические параметры щитовидной железы крыс / В. Н. Морозов, В. И. Лузин // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 58-66.

107. Морозов, В. Н. Влияние введения мексидола на фоне 60-дневного воздействия тартразина на ультраструктуру эндокриноцитов коркового вещества надпочечных желёз крыс / В.Н. Морозов // Вестник НовГУ. Серия Медицинские науки. – 2023. – № 4 (133). – С. 531-541.

108. Морозов, В. Н. Влияние длительного воздействия бензоата натрия или тартразина и травматизации большеберцовых костей на содержание некоторых маркеров формирования костной ткани в крови крыс / В.Н. Морозов // Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 65-72.

109. Морозов, В. Н. Морфологические изменения фолликулов щитовидной железы крыс после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия и моделирования перелома большеберцовых костей / В. Н. Морозов, В. И. Лузин // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2023. – Т. 13, № 3. – С. 35-43.

110. Морозов, В. Н. Морфологические особенности щитовидной железы крыс после нанесения дефекта в большеберцовых костях / В. Н. Морозов // Наука и инновации в медицине. – 2023. – Т. 8, № 3. – С. 154-158.

111. Морозов, В. Н. Морфометрические показатели околощитовидных желез крыс после 60-ти дневного воздействия бензоата натрия или тартразина и смоделированной травмы кости / В. Н. Морозов, В. И. Лузин // Медицинская наука и образование Урала. – 2023. – Т. 24, № 1. – С. 94-99.

112. Морозов, В. Н. Органометрические и гистоморфометрические параметры околощитовидных желез крыс после шестидесятидневного воздействия бензоата натрия или тартразина / В. Н. Морозов, В. И. Лузин // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 10-16.

113. Морозов, В. Н. Ультрамикроскопические особенности тироцитов после 60-дневного воздействия тартразина и нанесения дефекта в большеберцовых костях, обоснование эффективности натрия селенита / В. Н. Морозов, В. И. Лузин // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 11-15.

114. Морфогенез надпочечных желез после хронического воздействия на организм толуола и фармакокоррекции тиотриазолином и настойкой эхинацеи пурпурной / В. Г. Ковешников, В. И. Лузин, К. А. Фомина, И. А. Белик, – Луганск : Виртуальная реальность, 2012. – 286 с.

115. Морфологическая вариативность зубо-челюстной системы населения города Красноярска с учетом вектора времени / Е. В. Позовская, Т. М. Савенкова, С. Л. Бакшеева, Н. Н. Медведева // Вестник новых медицинских технологий. – 2018 – № 6. – С. 75-81.

116. Морфологическая картина костной ткани нижней челюсти на фоне

хронической интоксикации селенитом натрия / А. В. Кононов, В. М. Семенюк, В. Д. Конвай [и др.] // Институт стоматологии – 2008. – № 4. – С. 71.

117. Морфометрические показатели легких при введении мексидола крысам с экспериментальным острым респираторным дистресс-синдромом / Г. Г. Макиев, А. Е. Гурина, Н. А. Габолаева [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2020. – № 2 (54). – С. 120-126.

118. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина / А. В. Полухина, Е. В. Винницкая, Д. С. Бордин, Ю. Г. Сандлер // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 3. – С. 12-16.

119. Некоторые биохимические показатели крови у крыс различного возраста после нанесения дефекта большеберцовых костей на фоне стрептозотоцинового диабета / А. В. Торба, В. И. Лузин, Д. А. Луговсков [и др.] // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 58-65.

120. Нефедова, Е. С. Оценка структуры патологии зубо-челюстной системы у детей / Е. С. Нефедова // Оренбургский медицинский вестник. – 2013. – Т. I, № 3. – С. 9-12.

121. Новиков, Ю. В. Применение спектрографии для определения минерального состава костной ткани при гигиенических исследованиях / Ю. В. Новиков, А. В. Аксюк, А. М. Ленточников // Гигиена и санитария. – 1969. – №6. – С. 72-76.

122. Ноздрачев, А. Д. Анатомия крысы : руководство для студентов вузов, обучающихся по биол. и мед. специальностям / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – Санкт-Петербург : Лань, 2001. – 463 с. : ил.

123. Няшин, Ю. И. Зубо-челюстная система как элемент виртуального физиологического человека / Ю. И. Няшин, В. М. Тверье, М. Менар // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2011. – № 4 (5). – С. 2401-2403.

124. Овчаренко, В. В. Комп'ютерна програма для морфометричних

досліджень «Master of Morphology» / В. В. Овчаренко, В. В. Маврич // Свід. про реєстрацію авт. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.

125. Оноприенко, Г. А. Современные концепции процессов физиологического и репаративного остеогенеза / Г. А. Оноприенко, В. П. Волошин // Альманах клинической медицины. – 2017. – Вып. 45 (2). – С. 79-93.

126. Опыт применения мексидола в неврологической практике / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Л. В. Стаховская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 10. – С. 97-107.

127. Отчет об исследовании общетоксического действия препарата «Раствор тиотриазолина для внутривенных инъекций 2,5%» / В. С. Тишкин, И. Ф. Беленичев, В. И. Сериков [и др.]. – Запорожье, 1990. – 41 с.

128. Пикалюк, В. С. Фракційний склад органічного матрикса, мінерального компонента і механіко–пластичні властивості кістки / В. С. Пикалюк // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 149-154.

129. Пищевые добавки : энциклопедия / авт.-сост. Л.А. Сарафанова. – 2-е изд., испр. и доп. – Санкт-Петербург : ГИОРД, 2004. – 790 с. : ил., табл.

130. Подрушняк, Е. П. Остеопороз – проблема века / Е. П. Подрушняк. – Симферополь : Одиссей, 1997. – 216 с.

131. Подрушняк, Е. П. Ультраструктура минерального компонента и прочность костной ткани позвонков у людей различного возраста / Е. П. Подрушняк, А. И. Новохацкий // Ортопедия и травматология. – 1983. – № 8. – С. 15–18.

132. Полозова, Э. И. Превентивная терапия мексидолом токсического повреждения сердца / Э. И. Полозова // Хирургия. – 2018. – № 4. – С. 71-76.

133. Полуэктов, Н. С. Методы анализа по фотометрии пламени / Н. С. Полуэктов. – Москва : Химия, 1967. – 307 с.

134. Пономарев, В. В. Рентгеноструктурные методы исследования в инженерной геологии / В. В. Пономарев. – Москва : Недра, 1981. – 194 с.

135. Приказ Минздрава СССР от 12.08.1977 №775 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с

использованием экспериментальных животных».

136. Пугачева, Е. Л. Эффективность препарата Мексидол у пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета 2-го типа / Е. Л. Пугачева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 5. – С. 84-89.

137. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

138. 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. Бирик // Материалы итоговой межвузовской студенческой научной конференции «СНО-2023». – Луганск, 2023. – С. 8.

139. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА) / Н. Н. Заваденко, Н. Ю. Суворинова, Т. Т. Батышева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 4. – С. 75-86.

140. Рыболовлев, Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513-1516.

141. Сагаловски, С. Патологическое единство клеточно-молекулярных механизмов развития остеопороза и атеросклероза сосудов / С. Сагаловски, Т. Рихтер // Международный медицинский журнал. – 2012. – №. 4. – С. 71-78.

142. Саркисов, Д. С. Микроскопическая техника : руководство для врачей и лаборантов / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – Москва : Медицина, 1996. – 544 с.

143. Скоробогатов, А. Н. Ультраструктура и фазовый состав биоминерала тазовой кости у белых крыс различного возраста после 60-дневного воздействия паров толуола и возможности их коррекции / А. Н. Скоробогатов // Украинский

морфологический альманах. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 125-129.

144. Смирнов, А. В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение I. / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2014. – Т. 18, №6. – С. 9-25.

145. Смирнов, А. В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение II. / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2015. – Т. 19, №1. – С. 8-17.

146. Соловьева, И. В. Взаимосвязь аденогипофиза, щитовидной и надпочечных желез и структурно-функционального состояния регенерата большеберцовых костей при внутривенном введении аллогенных мезенхимальных стволовых клеток / И. В. Соловьева // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – Луганск, 2023. – Вып. 1 (175). – С. 277-288.

147. Соловьева, И. В. Влияние введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток на разных стадиях формирования костно-керамического регенерата большеберцовых костей на макро-микроскопическое строение гипофиза белых крыс / И. В. Соловьева // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 32, № 2. – С. 28-33.

148. Сперанский, В. С. Основы медицинской краниологии / В. С. Сперанский. – Москва : Медицина, 1988. – 288 с.

149. 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 – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2025. – № 2 2025; URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33978> (дата обращения: 28.03.2025).

150. Степин, Б. Д. Применение международной системы единиц физических величин в химии / Б. Д. Степин. – Москва : Высшая школа, 1990. – 96 с.

151. Сыч, В. Ф. Особенности гистоморфологии суставного отростка нижней челюсти белых крыс при пониженной функциональной нагрузке / В. Ф. Сыч, Г. В.

Абдулкин, Н. А. Курносова // Морфологические ведомости. – 2007. – Т. 1, № 3–4. – С. 68-69.

152. Талалаева, В. А. Функциональные элементы зубо-челюстной системы / В. А. Талалаева, А. В. Сидоров. – Иркутск, 2013. – 13 с.

153. Тверье, В. М. Механический фактор развития и функционирования зубо-челюстной системы человека / В. М. Тверье, Е. Ю. Симановская, Ю. И. Няшин // Российский журнал биомеханики. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 34-42.

154. Тиотриазолин, тиоцетам, тиодарон в практике врача / Н. А. Волошин, В. А. Визир, И. Н. Волошина. – Запорожье : ЗГМУ, 2008. – 220 с.

155. Тиотриазолин в лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. А. Волошин, И. А. Мазур, И. Н. Волошина, [и др.]. – Запорожье : [Б. и.], 2015. – 359 с.

156. Ультроструктура 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.

157. Усиление противовоспалительного и анальгетического эффекта диклофенака натрия при его применении в комбинации с мексидолом в эксперименте на грызунах / Е. А. Иванова, А. Г. Васильчук, А. И. Матюшкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 7. – С. 22-26.

158. Фомина, К. А. Эффекты тиотриазолина на морфогенез гипоталамуса крыс различного возраста в условиях хронической интоксикации эпихлоргидрином / К. А. Фомина // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т. 19, №4. – С. 80-86.

159. 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. Горбатовых Н. С. Музычук // Достижения отечественной морфологии : материалы Всероссийской научной

конференции. – Томск, 2025. – С. 53-55.

160. Храмцова, С. Н. Гормональная регуляция костной минерализации / С. Н. Храмцова, Л. А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2006. – №1. – С. 37-39.

161. Цимбалистов, А. В. Результаты исследования морфологического строения, химического состава и параметров кристаллической решетки апатитов твердых тканей зубов / А. В. Цимбалистов // Институт стоматологии. – 2004. – № 2. – С. 60–63.

162. Цорин, И. Б. Применение дисперсионного анализа в экспериментальной фармакологии / И. Б. Цорин // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2023. – № 1. – С. 3-23.

163. Шелест, А. Н. Влияние лечения Тиотриазолином на состояние перекисного окисления липидов и уровни иммуновоспалительных и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и *Helicobacter Pylori* – негативными гастропатиями / А. Н. Шелест, А. Н. Бойко, Я. К. Радзишевская // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 46-49

164. Щулькин, А. В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола / А. В. Щулькин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 12-2. – С. 87-93.

165. A 90-day oral toxicity study of tartrazine, a synthetic food dye, in Wistar rats / H. Imane, B. Said, S. Faiza [et al.] // International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 159-169.

166. Abbassy, M. A. The effect of diabetes mellitus on rat mandibular bone formation and microarchitecture / M. A. Abbassy, I. Watari, K. Soma // European Journal of Oral Sciences. – 2010. – V. 118, № 4. – P. 364-369.

167. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor / H. Y. Lane, C. H. Lin, M. F. Green [et al.] // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70, № 12. – P. 1267-1275.

168. Adjunctive sarcosine plus benzoate improved cognitive function in chronic

schizophrenia patients with constant clinical symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial / C. Y. Lin, S. Y. Liang, Y. C. Chang [et al.] // World journal of biological psychiatry. – 2017. – Vol. 18, № 5. – P. 357-368.

169. Adverse reactions to food additives in children: A retrospective study and a prospective survey / A. Lemoine, S. Pauliat-Desbordes, P. Challier, P. Tounian // Arch. Pediatr. – 2020. – Vol. 27(7). – P. 368-371.

170. Aggarwal, R. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles / R. Aggarwal, G. Sumran // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 205. – P.112652.

171. Ahmadova, L. B. Effect of food additives on human health / L. B. Ahmadova, V. S. Mustafayeva // German international journal of modern science. – 2023. – № 48. – P. 4-5.

172. Aldabayan, Y. S. Effect of Artificial Food Additives on Lung Health - An Overview / Y. S. Aldabayan // Medicina (Kaunas). – 2025. – Vol. 61(4). – Article ID 684.

173. Alliston, T. Biological Regulation of Bone Quality / T. Alliston // Curr. Osteoporos. Rep. – 2014. – Vol. 12 (3). – P. 366-375.

174. Almeida, M. Basic Biology of Skeletal Aging: Role of Stress Response Pathways / M. Almeida, Ch. A. O'Brien // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2013. – Vol. 68 (10). – P. 1197-1208.

175. Altered Blood Molecular Markers of Cardiovascular Function in Rats after Intrauterine Hypoxia and Drug Therapy / O. Popazova, I. Belenichev, O. Yadlovskiy [et al.] // Curr. Issues Mol. Biol. – 2023. – Vol. 45 (11). – P. 8704-8715.

176. Alveolar Bone Architecture: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Monje, H.-L. Chan, P. Galindo-Moreno [et al.] // J. Periodontol. – 2015. – Vol. 86 (11). – P. 1231-1248.

177. Amin, K. A. Toxicological and safety assessment of tartrazine as a synthetic food additive on health biomarkers: A review / K. A. Amin, F. S. Al-Shehri // African journal of biotechnology. – 2018. – Vol. 17, № 6. – P. 139-149.

178. An immunohistochemical study of regional differences in the distribution of type I and type II collagens in rat mandibular condylar cartilage / I. Mizoguchi, I.

Takahashi, M. Nakamura [et al.] // Archives of Oral Biology. – 1996. – № 41. – P. 863–869.

179. Anastasi, G. Mineralization and structure of enamel (a study using scanning electron microscopy and X-ray micro-analysis of the lower incisor of the albino rat / G. Anastasi // Arch. Ital. Anat. Embriol. – 1989. – V. 94, № 2. – P. 97–152.

180. Ansari, M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies / M. Ansari // Progress in Biomaterials. – 2019. – Vol. 8. – P. 223–237.

181. Assessment of hepato-renal damage and genotoxicity induced by long-term exposure to five permitted food additives in rats / K. Abo-El-Sooud, M. M. Hashem, Y. A. Badr [et al.] // Environmental science and pollution research international. – 2018. – Vol. 25, № 26. – P. 26341-26350.

182. Bala, Y. Bone mineralization: from tissue to crystal in normal and pathological contexts / Y. Bala, D. Farlay, G. Boivin // Osteoporos. Int. – 2013. – Vol. 24(8). – P. 2153-2166.

183. Barciela, P. Azo dyes in the food industry: features, classification, toxicity, alternatives, and regulation / P. Barciela, A. Perez-Vazquez, M. A. Prieto // Food and chemical toxicology. – 2023. – Vol. 178. – Art. 113935.

184. Barros, I. Effects of occlusal loading on alveolar bone remodeling and changes in the distribution of neuropeptides after tooth replantation in rats / I. Barros, T. Muramoto, K. Soma // J. Med. Dent. Sci. – 2007. – V. 54, № 1. – P. 49-56.

185. Beezhold, B. L. Sodium benzoate-rich beverage consumption is associated with increased reporting of ADHD symptoms in college students: a pilot investigation / B. L. Beezhold, C. S. Johnston, K. A. Nochta // Journal of attention disorders. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 236-241.

186. Ben-Menachem, E. Hormonal and metabolic response to trauma / E. Ben-Menachem, D. J. Cooper // Anaesthesia and intensive care medicine. – 2011. – Vol. 12 (9). – P. 409-411.

187. Berkovitz, B. K. B. Oral Anatomy, Histology and Embryology / B. K. B. Berkovitz, G. R. Holland, B. J. Moxham. – Mosby : Elsevier Limited, 2009. – 416 p.

188. Bhaskar, S. N. Role of meckel's cartilage in the development and growth of

the rat mandible / S. N. Bhaskar, J. P. Weinmann, I. Schour // Journal of Dental Research. – 1953. – V. 32, № 3. – P. 398.

189. Bibb, C. A. The relationship of undifferentiated mesenchymal cells to temporomandibular joint articular tissue thickness / C. A. Bibb, A. G. Pullinger, F. Baldioceda // Journal of Dental Research. – 1992. – № 71. – P. 1816-1821.

190. Bolender, M. C. Meckel's cartilage in man and rat / M. C. Bolender // Orthod Fr. – 1969. – V. 40. – P. 243-256.

191. Bone Anatomy, Physiology and Function / V. Tzelepi, A. C. Tsamandas, V. Zolota, [et al.] // Bone Metastases – 2009. – V. 12. – P. 3-30.

192. Bone mineral: new insights into its chemical composition / S. Von Euw, Y. Wang, G. Laurent [et al.] – Text : electronic // Scientific reports. – 2019. – Vol. 9, № 1. – Art. 8456. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-44620-6> (date of the application: 15.10.2023).

193. Brandini, D. A. Effects of maternal Pb<sup>2+</sup> poisoning during pregnancy on the development of the jaw (Meckel's cartilage) of rat fetus / D. A. Brandini, M. A. Sala, R. A. Lopes // J. Appl. Sci. Environ. Manage. – 2011. – V. 15, № 1. – P. 17-19.

194. Bresin, A. Effect of masticatory function on the internal bone structure in the mandible of the growing rat / A. Bresin, S. Kiliaridis, K. G. Strid // Eur. J. Oral Sci. – 1999. – V. 107, № 1. – P. 35-44.

195. Canalis, E. Regulation of bone remodeling. Primer on metabolic bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism. Ed. F. Favus / E. Canalis. – New York : Raven Press, 1993. - P. 31-41.

196. Cardioprotective Activity of Pharmacological Agents Affecting NO Production and Bioavailability in the Early Postnatal Period after Intrauterine Hypoxia in Rats / O. Popazova, I. Belenichev, N. Bukhtiyarova [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11. – P. 2854.

197. Changes of condyle cartilage in orchidectomized rats fed with young coconut juice: Novel preliminary findings / M. Yusuh, N. Phochanukoon, N. Radenahmad [et al.] // Songklanakarin J. Sci. Technol. – 2010. – V. 32, № 4. – P. 333-339.

198. Characteristics of HIF-1A and HSP70 mRNA Expression, Level, and Interleukins in Experimental Chronic Generalized Periodontitis / D. Parkhomenko, I. Belenichev, O. Kuchkovskiy, V. Ryzhenko // *Microna*. – 2024. – Vol. 13 (2). – P. 132-139.

199. Characteristics of  $\beta$ -Oxidative and Reductive Metabolism on the Acyl Side Chain of Cinnamic Acid and Its Analogues in Rats / K. Zhao, Y. Chen, S. Hong [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2019. – Vol. 40. – P. 1106-1118.

200. Characterization of mandibular bone in a rat model of chronic kidney disease / M. M. Lee, E. Y. Chu, M. M. El-Abbadi, [et al.] // *J. Periodontol.* – 2010. – V. 81, № 2. – P. 300-309.

201. Chemical composition of dentin of the lower incisor in rats of various ages after excessive palm oil intake and administration of garciniae cambogia extract / K. Ismailova, V. Luzin, Yu. Gayvoronskaya, M. Grishchuk // *Calcified Tissue International*. – 2018. – Vol. 93 (1). – P. P216.

202. Chen, P. Manganese metabolism in humans / P. Chen, J. Bornhorst, M. Aschner // *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. – 2018. – Vol. 23. – P. 1655-1679.

203. Clarke, B. Normal bone anatomy and physiology / B. Clarke // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 3, Suppl. 3. – S.131-139.

204. Comparison of biomineral's ultrastructure of bone and lower incisor dentin in white rats of different ages / V. Luzin, V. Gavrilov, O. Shabelnik [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2013. – Vol. 24 (Suppl 4). – S. 626-627.

205. Complication of osteoreconstruction by utilizing free vascularized fibular bone graft / O. Qifeng, W. Panfeng, Zh. Zhengbing [et al.] // *BMC Surg.* – 2020. – Vol. 20. – Article ID 216.

206. Crenshaw, T. D. Bone strength as a trait for assessing mineralization in swine: a critical review of techniques involved / T. D. Crenshaw, E. R. Peo, A. J. Lewis // *Journal of animal science*. – 1981. – Vol. 53, № 3. – P. 827-835.

207. Crossley, D. Clinical Aspects of Rodent Dental Anatomy / D. Crossley // *Journal of Veterinary Dentistry*. – 1995. – V. 12, № 4. – P. 131-135.

208. Delgado-Calle, J. Osteocytes and Skeletal Pathophysiology / J. Delgado-

Calle, T. Bellido // *Curr. Mol. Biol. Rep.* – 2015. – Vol. 1(4). – P. 157-167.

209. Delivery of cellular factors to regulate bone healing / A. Haumer, P. E. Bourguine, P. Occhetta [et al.] // *Advanced drug delivery reviews.* – 2018. – Vol. 129. – P. 285-294.

210. Development of the human temporomandibular joint / J. R. Merida-Velasco, J. F. Rodriguez-Vazquez, J. A. Merida-Velasco, [et al.] // *Anat. Rec.* – 1999. – № 255. – P. 20-33.

211. Differentiation of chondrogenic precursor cells during the regeneration of articular cartilage / Y. Hiraki, C. Shukunami, K. Iyama [et al.] // *Osteoarthr. Cart.* – 2001. – № 9 (Suppl A). – P. 102-108.

212. Dose-dependent reproductive toxicity of sodium benzoate in male rats: inflammation, oxidative stress and apoptosis / L. El-Shennawy, M. A. E. Kamel, A. H. Y. Khalaf [et al.] // *Reproductive toxicology.* – 2020. – Vol. 98. – P. 92-98.

213. Effect of food azo dye tartrazine on learning and memory functions in mice and rats, and the possible mechanisms involved / Y. Gao, C. Li, J. Shen [et al.] // *Journal of food science.* – 2011. – Vol. 76, № 6. – P. T125-T129.

214. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns / C. Saatci, Y. Erdem, R. Bayramov [et al.] // *Biotechnology and biotechnological equipment.* – 2016. – Vol. 30. – P. 1179-1183.

215. Effect of sodium benzoate on liver and kidney lipid peroxidation and antioxidant enzymes in mice / F. Khodaei, H. Kholghipour, M. Hosseinzadeh [et al.] // *Journal of reports in pharmaceutical sciences.* – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 217-223.

216. Effect of tartrazine on thyroid gland of male rat and ameliorating role of curcumin (histological and immunohistochemical study) / H. M. Abdel-Aziz, Z. M. Alazouny, K. F. Abdelfadeel [et al.] – Text : electronic // *The international journal of biochemistry & cell biology.* – 2019. – Vol. 2, № 1. – URL: <https://www.omicsonline.org/open-access/effect-of-tartrazine-on-thyroid-gland-of-male-rat-and-ameliorating-role-of-curcumin-histological-and-immunohistochemical-study-111-105804.html> (date of the application: 03.10.2023).

217. Effects of food color additives on antioxidant functions and bioelement contents of liver, kidney and brain tissues in rats / M. Cemek, M. E. Buyukokuroglu, F. Sertkaya [et al.] // Journal of food and nutrition research. – 2014. – Vol. 2, № 10. – P. 686-691.

218. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice / M. J. Khoshnoud, A. Siavashpour, M. Bakhshizadeh [et al.]. – Text : electronic // Journal of biochemical and molecular toxicology. – 2018. – Vol. 32, № 2. – Art. e22022. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbt.22022> (дата обращения: 03.10.2023).

219. Effects of Sodium Benzoate, a Widely Used Food Preservative, on Glucose Homeostasis and Metabolic Profiles in Humans / B. Lennerz, S.B. Vafai, N.F. Delaney [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2015. – Vol. 114. – P. 73-79.

220. Eleazer, C. D. Mechanical and metabolic interactions in cortical bone development / C. D. Eleazer, R. Jankauskas // Am. J. Phys. Anthropol. – 2016. – Vol. 160 (2). – P. 317-333.

221. El-Sakhawy, M. A. Histological and immunohistochemical evaluation of the effect of tartrazine on the cerebellum, submandibular glands, and kidneys of adult male albino rats / M. A. El-Sakhawy, D. W. Mohamed, Y. H. Ahmed // Environmental science and pollution research international. – 2019. – Vol. 26, № 10. – P. 9574-9584.

222. Elvan, B. Effects of sodium benzoate and citric acid on serum, liver and kidney tissue total sialic acid levels: an ultrastructural study / B. Elvan, A. Tulin // Journal of applied biological sciences. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 9-15.

223. Embryotoxic and Teratogenic Effects of Tartrazine in Rats / M. M. Hashem, Y. M. Abd-Elhakim, Kh. Abo-EL-Sooud, M. M. E. Eleiwa // Toxicol. Res. – 2018. – Vol. 35 (1). – P. 75-81.

224. Energy Metabolism of Bone / K. J. Motyl, A. R. Guntur, A. L. Carvalho, C. J. Rosen // Toxicol. Pathol. – 2017. – Vol. 45 (7). – P. 887-893.

225. Esdaille, C. J. Regenerative engineering: a review of recent advances and future directions / C. J. Esdaille, K. S. Washington, C. T. Laurencin // Regenerative medicine. – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. 495-512.

226. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

227. Evaluation of the effect of tartrazine on the offspring rats in an in vivo experimental model / O. Öztürk, Y. Dikici, Ö. Gür [et al.] // Food Sci. Nutr. – 2024. – Vol. 12 (11). – P. 9162-9174.

228. Exploring the role and mechanism of sodium benzoate in CUMS-induced depression model of rats / F. Guo, Z. Zhang, Y. Liang [et al.] // Neuroendocrinology letters. – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 205-212.

229. Fetal malformations due to long term consumption of sodium benzoate in pregnant balb/c mice / M. Afshar, M. M. H. Taheri, S. A. Moallem [et al.] // Asian journal of pharmacology and toxicology. – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 1-7.

230. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial / D. McCann, A. Barrett, A. Cooper [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 9598. – P. 1560-1567.

231. Food Additives Associated with Gut Microbiota Alterations in Inflammatory Bowel Disease: Friends or Enemies? / C. Liu, Sh. Zhan, Zh. Tian [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (15). – P. 3049.

232. Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NF $\kappa$ B, GADD45 $\alpha$ , and MAPK8 genes / B. Raposa, R. Ponusz, G. Gerencser [et al.] // Physiology international. – 2016. – Vol. 103, № 3. – P. 334-343.

233. Formation of the skeletal bones in juvenile rats after 90-day excessive caffeine intake / A. Movenko, V. Bogachenko, N. Kononenko, V. Nazarenko // Abstract Book WCO-IOF-ESCEO. – Barcelona, 2023. – P. 921.

234. Garant, P. R. Oral cells and tissues / P. R. Garant. – Chicago : Quintessence Publishing, 2003. – 430 p.

235. Ginkgo biloba extract protects against tartrazine-induced testicular toxicity in rats: involvement of antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms /

A. Essawy, S. Matar, N. Mohamed [et al.] // Environmental science and pollution research international. – 2024. – Vol. 31, № 10. – P. 15065-15077.

236. Gonzalez-Hunt, C. P. DNA damage by oxidative stress: Measurement strategies for two genomes / C. P. Gonzalez-Hunt, M. Wadhwa, L. H. Sanders // Current opinion in toxicology. – 2018. – Vol. 7, № 22. – P. 87-94.

237. Growdhury, I. G. Effect of Fetal Exposure to Nicotine on Dental Development of the Laboratory Rat / I. G. Growdhury, T. G. Bromage // Anatomical Record. – 2000. – V. 258. – P. 397-405.

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

239. Huda, J. M. Nanopiperine reduces the toxicity of sodium benzoate on female rats reproductive system / J. M. Huda, A. A. Saadeya // Al-Qadisiyah journal of veterinary medicine sciences. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 39-45.

240. Ibekwe, S. E. Effect of oral intake of sodium benzoate on some haematological parameters of Wistar albino rats / S. E. Ibekwe, A. A. Uwakwe, M. O. Monanu // Scientific research and essays. – 2007. – Vol. 2, № 1. – P. 006-009.

241. Ibekwe, S. E. In vivo effects of sodium benzoate on plasma aspartate amino transferase and alkaline phosphatase of Wistar albino rats / S. E. Ibekwe, A. A. Uwakwe, O. M. Monanu // Scientific research and essays. – 2007. – Vol. 2, № 1. – P. 10-12.

242. Ikarashi, Y. Analysis of preservatives used in cosmetic products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol, and parabens / Y. Ikarashi, T. Uchino, T. Nishimura // Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku. – 2010. – Vol. 128. – P. 85-90.

243. Impact of food additives on neurodevelopmental processes in zebrafish (*Danio rerio*): Exploring circadian clock genes and dopamine system / L. D. Christy, K. Vignesh, J. Nellore, J. Tippabathani // Dev. Neurobiol. – 2024. – Vol. 84 (3). – P. 191-202.

244. Impact of tartrazine and curcumin on mineral status, and thyroid and reproductive hormones disruption in vivo / S. Shakoore, A. Ismail, Zia-Ur-Rahman [et

al.] // International food research journal. – 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 186-199.

245. In vitro effects of sodium benzoate on TH1/TH2 deviation in patients with multiple sclerosis / N. Rezaei, Z. Amirghofran, A. Nikseresht [et al.] // Immunological investigation. – 2016. – Vol. 45, № 7. – P. 679-691.

246. Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance / M. Worm, W. Vieth, I. Ehlers [et al.] // Clinical and experimental allergy. – 2001. – Vol. 31, № 2. – P. 265-273.

247. Influence of ovariectomy and masticatory hypofunction on mandibular bone remodeling / I. M. F. Patullo, L. Takayama, R. F. Patullo [et al.] // Oral Diseases. – 2009. – V. 15, № 8. – P. 580-586.

248. 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 : abstract book. – London, 2024. – P. 728.

249. Influence of the long-term exposure to tartrazine and chlorophyll on the fibrogenic signalling pathway in liver and kidney of rats: the expression patterns of collagen 1- $\alpha$ , TGF $\beta$ -1, fibronectin, and caspase-3 genes / Y. M. Abd- Elhakim, G. G. Moustafa, M. M. Hashem [et al.] // Environmental science and pollution research international. – 2019. – Vol. 26, № 12. – P. 12368-12378.

250. Inhibitory effects of thymol and carvacrol on heme degradation and oxidative products due to tartrazine: In silico and in vitro studies / P. Fakharian, F. Taghavi, Z. Kianmehr [et al.]. – Text : electronic // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, № 2. – Art. e24576. – URL: [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(24\)00607-8](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(24)00607-8) (date of the application: 03.03.2024).

251. Is tartrazine really safe? In silico and ex vivo toxicological studies in human leukocytes: a question of dose / J.M. Floriano, E. da Rosa, Q.D.F. do Amaral [et al.] // Toxicological research (Camb). – 2018. – Vol. 7, № 6. – P. 1128-1134.

252. Jarmakiewicz-Czaja, S. Effects of Selected Food Additives on the Gut Microbiome and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) / S. Jarmakiewicz-Czaja, A. Sokal-Dembowska, R. Filip // Medicina (Kaunas). – 2025. –

Vol. 61 (2). – Article ID 192.

253. Justel, A. A. A multivariate Kolmogorov-Smirnov test of goodness of fit / A. A. Justel, D. Pena, R. Zamar // *Statistics and probability letters*. – 1997. – Vol. 35 (3). – P. 251-259.

254. Kajikawa, A. An experimental study on the growth of condylar cartilage, using a new vascularized mandible heterotopic transplant model / A. Kajikawa, S. Hirabayashi, K. Harii // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2003. – № 61. – P. 239-245.

255. Kamel, M. M. Potential health hazard of tartrazine and levels of hyperactivity, anxiety-like symptoms, depression and anti-social behavior in rats / M. M. Kamel, H. El-Lethey // *Journal of american science*. – 2011. – Vol. 7, № 6. – P. 1211-1218.

256. Kastanayan, A. A. The effect of thiotriazoline on energy production in conditions of chronic myocardial ischemia / A. A. Kastanayan, E. A. Kartashova, E.I. Zheleznyak // *South Russ. J. Ther. Pract.* – 2020. – Vol. 1. – P. 84-90.

257. Kaur, A. Effect of sodium benzoate application on quality and enzymatic changes of pear fruits during low temperature / A. Kaur, P. S. Gill, S. K. Jawandha // *Journal of food science and technology*. – 2019. – Vol. 56, № 7. – P. 3391-3398.

258. Kehinde, O. S. Ascorbic acid and sodium benzoate synergistically aggravates testicular dysfunction in adult Wistar rats / O. S. Kehinde, O. I. Christianah, O. A. Oyetunji // *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 39-46.

259. Koltsov, A. V. Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients / A. V. Koltsov, V. V. Tyrenko // *Russ. J. Cardiol.* – 2023. – Vol. 28. – P. 5304. (In Russian)

260. Koski, K. The mandibular complex / K. Koski // *Eur. J. Orthod.* – 2007. – V. 29. – P. 118-123.

261. Kostopoulos L. Role of periosteum in the formation of jaw bone. An experiment in the rat / L. Kostopoulos, T. Karring // *J. Clin. Periodontol.* – 1995. – V. 22, № 3. – P. 247-254.

262. Kuijpers, M. H. Review article. The rat incisor in toxicologic pathology / M. H. Kuijpers, A. J. van de Kooij, P. J. Slootweg // *Toxicol. Pathol.* – 1996. – V. 24, № 3.

– P. 346-360.

263. Kumar, S. Triazole analogues as potential pharmacological agents: a brief review / S. Kumar, S. L. Khokra, A. Yadav // *Futur. J. Pharm. Sci.* – 2021. – Vol. 7 (1).

– P. 106.

264. Long-term changes in trabecular structure of aged rat alveolar bone after ovariectomy / M. Tanaka, E. Toyooka, S. Kohno [et al.] // *Oral Surg. Oral. Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2003. – V. 95, № 4. – P. 495-502.

265. Longitudinal bone growth is impaired by direct involvement of caffeine with chondrocyte differentiation in the growth plate / H. Choi, Y. Choi, J. Kim [et al.] // *J. Anat.* – 2017. – Vol. 230 (1). – P. 117-127.

266. Luder, H. U. Cellular stages in cartilage formation as revealed by morphometry, radioautography and type II collagen immunostaining of the mandibular condyle from weanling rats / H. U. Luder, C. P. Leblond, K. von der Mark // *The American Journal of Anatomy.* – 1988. – № 182. – P. 197–214.

267. Luder, H. U. Perichondrial and endochondral components of mandibular condylar growth: morphometric and autoradiographic quantitation in rats / H. U. Luder // *J. Anat.* – 1994. – № 185. – P. 587–598.

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

269. 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. Bybyk // *Osteoporosis International.* – 2015. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. 433.

270. 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. Miroschnichenko // *World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and Musculoskeletal diseases : abstract Book.* – Rome, 2025. – P. 874.

271. Mandible analysis in sex steroid-deficient rats / L. Armada, C. R. Nogueira, U. L. Neves [et al.] // *Oral Diseases.* – 2006. – V. 12, № 2. – P. 181-186.

272. Matsushita, Y. Growth plate skeletal stem cells and their transition from

cartilage to bone / Y. Matsushita, W. Ono, N. Ono // *Bone*. – 2020. – Vol. 136. – P. e115359.

273. Mechanisms of behavioral, atopic, and other reactions to artificial food colors in children / L. J. Stevens, T. Kuczek, J. R. Burgess [et al.] // *Nutrition reviews*. – 2013. – Vol. 71, № 5. – P. 268-281.

274. Meikle, C. M. Craniofacial development, growth and evolution / C. M. Meikle. – Norfolk : Bateson Publishing, 2002. – 384 p.

275. Merzel, J. A. Growth and the modeling/remodeling of the alveolar bone of the rat incisor / J. A. Merzel, C. R. Salmon // *Anat. Rec. (Hoboken)*. – 2008. – V. 291, № 7. – P. 827-834.

276. Mick, P. Delayed Fracture Healing / P. Mick, C. Fischer // *Seminars in musculoskeletal radiology*. – 2022. – Vol. 26, № 3. – P. 329-337.

277. Morphological changes in the mandible of male mice associated with aging and biomechanical stimulus / M. L. Tagliaro, R. M. De Oliveira, D. M. Pereir [et al.] // *Anat. Rec. (Hoboken)*. – 2009. – V. 292, № 3. – P. 431-438.

278. Morphometric studies on the fetal development of the human mandible / R. J. Radlanski, I. Kjaer, H. Vastardis [et al.] // *Fortschr. Kieferorthop.* – 1994. – V. 55, № 2. – P. 77-83.

279. Morozov, V. Ultrastructure of tibia regenerate in rats after 60-day administration of sodium benzoate and justification of sodium selenite effectiveness / V. Morozov, V. Luzin // *Aging clinical and experimental research*. – 2023. – Vol. 35. – P. S206-S207.

280. Najah, A. Effect of sodium benzoate in the level of thyroid stimulating hormone and the level of thyroxin hormone in mature albino male rats / A. Najah // *Journal of kerbala university*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 295-299.

281. Nakamura, T. Role of the periosteum on the mandibular development in the rat / T. Nakamura // *Kokubyo Gakkai Zasshi*. – 1984. – V. 51, № 3. – P. 613.

282. Natriashvili, G. Mexidol in treatment of children with generalized epilepsy and febrile seizures / G. Natriashvili, S. Natriashvili, N. Kapanadze // *Georgian medical news*. – 2005. – № 122. – P. 40-44.

283. Natural food colorants and preservatives: a review, a demand, and a challenge / C. Novais, A. K. Molina, R. M. V. Abreu [et al.] // Journal of agricultural and food chemistry. – 2022. – Vol. 70, № 9. – P. 2789-2805.

284. Nephroprotective Effect of Aged Black Garlic Extract as a Functional Flock Medicinal on Sodium Benzoate-Induced Chronic Kidney Disease in Albino Rats / M. A. Sheir, A. M. Almaski, M. A. Almughamisi [et al.] // Life (Basel). – 2025. – Vol. 15 (2). – Article ID 217.

285. Nigella sativa oil protects against tartrazine toxicity in male rats / M. N. Al-Seenia, H. A. El Rabeyb, A. M. Al-Hameda [et al.] // Toxicology reports. – 2018. – Vol. 5. – P. 146-155.

286. Nitric Oxide-Dependent Mechanism of Endothelial Dysfunction Formation: A Promising Target for Pharmacological Management / I. F. Belenichev, P. G. Bak, O. O. Popazova [et al.] // Biopolym. Cell. – 2022. – Vol. 38. – P. 145-157.

287. Noorafshan, A. Sodium benzoate, a food preservative, induces anxiety and motor impairment in rats / A. Noorafshan, M. Erfanizadeh, S. Karbalay-Doust // Neurosciences (Riyadh). – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 24-28.

288. Novikov, V. E. Gastroprotective properties of mexidol and hypoxen / V. E. Novikov, N. O. Kriukova, A. S. Novikov // Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiya. – 2010. – Vol. 73, № 5. – P. 15-18.

289. Nutritional aspects of bone health and fracture healing / A. Karpouzou, E. Diamantis, P. Farmaki [et al.]. – Text : electronic// Journal of osteoporosis. – 2017. – Vol. 2017. – Art. 4218472. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/jos/2017/4218472/> (date of the application: 14.10.2023).

290. Ochareon, P. Growing the Mandible: Role of the Periosteum and Its Cells / P. Ochareon, S. W. Herring // Anat. Rec (Hoboken) – 2007. – V. 290, № 11. – P. 1366-1376.

291. Olofinnade, A.T. Anxiogenic, memory-impairing, pro-oxidant and pro-inflammatory effects of sodium benzoate in the mouse brain / A. T. Olofinnade, A. Y. Onaolapo, O. J. Onaolapo // Dusunen Adam the journal of psychiatry and neurological

sciences. – 2021. – Vol. 34. – P. 14-22.

292. Osipov, B. Systemic Bone Loss After Fracture / B. Osipov, A. J. Emami, B. A. Christiansen // *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* – 2018. – Vol. 16 (4). – P. 116-130.

293. Oxidative stress and bone markers in plasma of patients with long-bone fixative surgery: Role of antioxidants / A. Sandukji, H. Al-Sawaf, A. Mohamadin [et al.] // *Human and experimental toxicology.* – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 435-442.

294. Ovariectomy vs. Hypofunction: Their Effects on Rat Mandibular Bone / S. F. Rawlinson, A. Boyde, G. R. Davis [et al.] // *Journal of Dental Research.* – 2009. – V. 88, № 7. – P. 615-620.

295. Oz, H. S. Animal Models for Periodontal Disease / H. S. Oz, D. A. Puleo // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – № 1. – P. 1–8.

296. Paracrine and endocrine actions of bone – the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts / Y. Han, X. You, W. Xing [et al.] // *Bone Res.* – 2018. – Vol. 6. – Article ID 16.

297. Perinatal exposure to tartrazine triggers oxidative stress and neurobehavioral alterations in mice offspring / G. Albasher, N. Maashi, S. Alfarraj [et al.]. – Text : electronic // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 9, № 1. – Art. 53. – URL: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/1/53> (date of the application: 14.10.2023).

298. Parthasarathi, V. A Pharmacological Update of Triazole Derivative: A Review / V. Parthasarathi, H. Kanagaraj // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2024. – Vol. 24 (23). – P. 2033-2049.

299. Piper, J. D. Benzoate and sorbate salts: a systematic review of the potential hazards of these invaluable preservatives and the expanding spectrum of clinical uses for sodium benzoate / J. D. Piper, P. W. Piper // *Comprehensive reviews in food science and food safety.* – 2017. – Vol. 16. – P. 868-880.

300. Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines / I. F. Belenichev, V. A. Vizir, V. Y. Mamchur, O. V. Kuriata // *Zap. Med. J.* – 2019. – Vol. 21. – P. 118-128.

301. Pongsavee, M. Effect of sodium benzoate preservative on micronucleus induction, chromosome break, and Ala40Thr superoxide dismutase gene mutation in

lymphocytes / M. Pongsavee. – Text : electronic // Biomed research international. – 2015. – Vol. 2015. – Art. 103512. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/103512/> (date of the application: 14.10.2023).

302. Possibility of Using NO Modulators for Pharmacocorrection of Endothelial Dysfunction After Prenatal Hypoxia / I. Belenichev, O. Popazova, O. Yadlovskiy [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). – 2025. – Vol. 18 (1). – P. 106.

303. Prenatal development of the human mandible / S. K. Lee, Y. S. Kim, H. S. Oh [et al.] // Anat. Rec. – 2001. – V. 263, № 3. – P. 314-325.

304. Precision medicine of sodium benzoate for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) / C. H. Lin, H. T. Yang, P. K. Chen [et al.] // Neuropsychiatric disease and treatment. – 2020. – Vol. 16. – P. 509-518.

305. Primary and secondary cartilages of the neonatal rat: the femoral head and the mandibular condyle / M. Delatte, J. W. Von den Hoff, R. E van Rheden, [et al.] // Eur. J. Oral. Sci. – 2004. – № 112. – P. 156–162.

306. Przysłańska, A. Skeletal units of the human embryonic mandible / A. Przysłańska, M. Bruska, W. Woźniak // Folia Morphol. – 2007. – V. 66, № 4. – P. 328-331.

307. Rabie, A. B. Factors regulating mandibular condylar growth / A. B. Rabie, U. Hägg // Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. – 2002. – № 122. – P. 401-409.

308. Rabie, A. B. Functional appliance therapy accelerates and enhances condylar growth / A. B. Rabie, T. T. She, U. Hägg // Am. J. Orthod. Dentofac.Orthop. – 2003. – № 123. – P. 40-48.

309. Radiologic evaluation of fracture healing / J. S. Fisher, J. J. Kazam, D. Fufa [et al.] // Skeletal radiology. – 2019. – Vol. 48, № 3. – P. 349-361.

310. Raggatt, L. J. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling / L. J. Raggatt, N. C. Partridge // Journal of biological chemistry. – 2010. – Vol. 285, № 33. – P. 25103-25108.

311. Regeda-Furdychko, M. M. The Influence of Thiotriazoline on Nitric Oxide Indicators in Experimental Contact Dermatitis and Experimental Pneumonia / M. M.

Regeda-Furdychko // J. Educ. Health Sport. – 2020. – Vol. 10. – P. 35-40.

312. Regenerative Properties of Polypropylene Mesh Coated with Thiotriazoline and L-arginine / S. O. Maslennikov, M. L. Golovakha, I. F. Belenichev, L. V. Makyeyeva // Biomed. Pharmacol. J. – 2022. – Vol. 15 (4). – P. 1985-1993.

313. Regulatory role of nano-curcumin against tartrazine-induced oxidative stress, apoptosis-related genes expression, and genotoxicity in rats / G. E. El-Desoky, S. M. Wabaidur, Z. A. AlOthman [et al.]. – Text : electronic // Molecules. – 2020. – Vol. 25, № 24. – Art. 5801. – URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5801> (date of the application: 14.10.2023).

314. Roberts, W. E. Bone development and function: genetic and environmental mechanism / W. E. Roberts, J. K. Hartsfield // Semin. Orthod. – 2004. – № 10. – P. 100-122.

315. Rovina, K.A. Review of extraction and analytical methods for the determination of tartrazine (E 102) in foodstuffs / K. Rovina, S. Siddiquee, S. M. Shaarani // Critical reviews in analytical chemistry. – 2017. – Vol. 47, № 4. – P. 309-324.

316. Sabour, A. Effect of sodium benzoate on corticosterone hormone level, oxidative stress indicators and electrolytes in immature male rats / A. Sabour, I. R. Ibrahim // Scientific journal of medical research. – 2019. – Vol. 3, № 11. – P. 101-106.

317. Sengul, E. Z. The case of a child with contact urticaria due to sodium benzoate treatment / E. Z. Sengul, S. Ozmen // Contact dermatitis. – 2022. – Vol. 86, № 1. – P. 40-41.

318. Shahmohammadi, M. An overview on the effects of sodium benzoate as a preservative in food products / M. Shahmohammadi, M. Javadi, M. Nassiri-Asl. – Text : electronic // Biotechnology and health sciences. – 2016. – Vol. 3, № 3. – Art. e35084. – URL: <https://biotech-health.com/an-overview-on-the-effects-of-sodium-benzoate-as-a-preservative-in-food-products/> (date of the application: 16.10.2023).

319. Shapiro, F. Bone development and its relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts / F. Shapiro // European cell and materials. – 2008. – Vol. 15. – P. 53-76.

320. Shen, G. The adaptive remodeling of condylar cartilage, a transition from chondrogenesis to osteogenesis / G. Shen, M. A. Darendeliler // *J. Dent. Res.* – 2005. – V. 84, № 8. – P. 691-699.

321. Silva, J. da. Toxicological and ecotoxicological aspects of tartrazine yellow food dye: a literature review / J. da Silva, R. Fracacio // *Brazilian journal of environmental sciences.* – 2021. – Vol. 56, № 1. – P. 137-151.

322. Simon, M. R. The effects of simulated increases in body weight for 60 days on robusticity and mineral content of limb bones of hypophysectomized rats / M. R. Simon, K. R. Holmes, A. M. Olsen // *Anat. Rec.* – 1984. – V. 210 (2). – P. 333-341.

323. Sodium benzoate for treatment of hepatic encephalopathy / M. L. Misel, R. G. Gish, H. Patton [et al.] // *Gastroenterology & hepatology (N Y).* – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 219-227.

324. Sodium Benzoate Induces Fat Accumulation and Reduces Lifespan via the SKN-1/Nrf2 Signaling Pathway: Evidence from the *Caenorhabditis elegans* Model / J. D. Lee, J. Lee, J. Vang, X. Pan // *Nutrients.* – 2024. – Vol. 16 (21). – P. 3753.

325. Sodium benzoate induces pancreatic inflammation and  $\beta$  cell apoptosis partially via benzylation / D. Li, L. Zhang, P. Yang [et al.]. – Text : electronic // *Ecotoxicology and environmental safety.* – 2024. – Vol. 270. – Art. 115877. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651323013817> (date of the application: 17.02.2024).

326. Sodium benzoate, a food additive and a metabolite of cinnamon, enriches regulatory T cells via STAT6-mediated upregulation of TGF $\beta$  / M. Kundu, S. Mondal, A. Roy [et al.] // *Journal of immunology.* – 2016. – Vol. 197, № 8. – P. 3099-3110.

327. Sodium benzoate, a food preservative, affects the functional and activation status of splenocytes at non cytotoxic dose / A. Yadav, A. Kumar, M. Das [et al.] // *Food and chemical toxicology.* – 2016. – Vol. 88. – P. 40-47.

328. Sodium benzoate-induced repeated episodes of acute urticaria/angio-oedema: randomized controlled trial / E. Nettis, M.C. Colanardi, A. Ferrannini [et al.] // *British journal of dermatology.* – 2004. – Vol. 151, № 4. – P. 898-902.

329. Soetan, K. O. The importance of mineral elements for humans, domestic

animals and plants: a review / K. O. Soetan, C. O. Olaiya, O. E. Oyewole // African Journal of Food Science. – 2010. – V. 4, № 5. – P. 200-222.

330. Sohrabi, D. The effect of sodium benzoate on testicular tissue, gonadotropins and thyroid hormones level in adult (Balb/C) mice / D. Sohrabi, M. Alipour, M. R. Gholami // Feyz. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 7-11.

331. Sperber, G. H. Craniofacial development / G. H. Sperber. – Hamilton, London : BC Decker Inc, 2001. – 220 p.

332. Stimulation of dopamine production by sodium benzoate, a metabolite of cinnamon and a food additive / S.B. Rangasamy, S. Dasarathi, A. Nutakki [et al.] // Journal of Alzheimer's disease reports. – 2021. – Vol. 5, № 1. – P. 295-310.

333. Structure, chemical composition and mechanical properties of human and rat cementum and its interface with root dentin / S. P. Ho, B. Yu, W. Yun, [et al.] // Acta Biomater. – 2009. – V. 5, № 2. – P. 707-717.

334. Synthetic Colors in Food: A Warning for Children's Health / Z. B. de Oliveira, D. V. Silva da Costa, A. C. da Silva Dos Santos [et al.]. – Text : electronic // International journal of environmental research and public health. – 2024. – Vol. 21, № 6. – Art. 682. – URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/21/6/682> (date of the application: 25.06.2024).

335. Taheri, S. Teratogenic effects of sodium benzoate on the rat fetus / S. Taheri, D. Sohrabi // Journal of advances in medical and biomedical research. – 2002. – Vol. 10, № 39. – P. 1-4.

336. Tartrazine induced neurobiochemical alterations in rat brain sub-regions / D. Bhatt, K. Vyas, S. Singh [et al.] // Food and chemical toxicology. – 2018. – Vol. 113. – P. 322-327.

337. Tartrazine induced oxidative damage in mice liver and kidney / L. Alioui, N. Mehedi, B. Youcef [et al.] // South asian journal of experimental biology. – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. 271-278.

338. Tartrazine induces structural and functional aberrations and genotoxic effects in vivo / L. Khayyat, A. Essawy, J. Sorour [et al.]. – Text : electronic // PeerJ. – 2017. – Vol. 5. – Art. e3041. – URL: <https://peerj.com/articles/3041/>(date of the application:

16.10.2023).

339. The biology of bone and ligament healing / J. A. Cottrell, J. C. Turner, T. L. Arinze [et al.] // *Foot and ankle clinics*. – 2016. – Vol. 21, № 4. – P. 739-761.

340. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages / S. Okada, S. Yoshida, S. H. Ashrafi, [et al.] // *Microsc. Microanal.* – 2002. – V. 8, № 2. – P. 104-115.

341. The development of enamel structure in rat incisors as compared to the teeth of monkey and man / H. Warshawsky, K. Josephsen, A. Thylstrup, [et al.] // *Anatomical Record*. – 1981. – V. 200, № 4. – P. 371-379.

342. The Effect of Cyclosporin A on Alveolar Bone in Rats Subjected to Experimental Periodontal Disease / B. O. Cetinkaya, G. Acikcoz, G. C. Keles, [et al.] // *Toxicol. Pathol.* – 2006. – № 34. – P. 716-722.

343. 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. Bybyk, V. N. Morozov // *Osteoporosis International*. – 2016. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. P473.

344. The effect of fluoride on enamel and dentin formation in the uremic rats incisor / D. A. Luaruu, A. L. Bronckers, F. Santos, [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. – № 23. – P. 1973-1979.

345. The effects of sodium benzoate on structure of the proximal growth plate of the humerus and the thyroid gland / V. Morozov, E. Morozova, V. Luzin [et al.] // *Bone reports*. – 2020. – Vol. 13S. – P. 17-18.

346. The evaluation of effect of 60-days sodium benzoate administration on phase composition of the tibia' regenerate by two-way anova / E .N. Krikun, V. I. Luzin, O. N. Fastova [et al.] // *International journal of engineering and technology*. – 2018. – Vol. 7, № 4.36. – P. 533-536.

347. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate / N. Zengin, D. Yuzbasioglu, F. Unal [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2011. – Vol. 49, № 4. – P. 763-769.

348. The fibrillar structure of cementum and dentin at the cemento–dental

junction in rat molars / T. Yamamoto, T. Domon, S. Takahashi, [et al.] // *Ann. Anat.* – 2000. – V. 182, № 6. – P. 499-503.

349. The food dye Tartrazine disrupts vascular formation both in zebrafish larvae and in human primary endothelial cells / D. D. Thanh, Ng. Bich-Ngoc, Cécile Paques [et al.] // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14. – Article ID 30367.

350. The Impact of Tartrazine on DNA Methylation, Histone Deacetylation, and Genomic Stability in Human Cell Lines / A. Zand, J.M. Macharia, I. Szabó [et al.] // *Nutrients.* – 2025. – Vol. 17(5). – P. 913.

351. The influence of mexidol on post-radiation recovery of hemopoietic system / B. B. Moroz, Iu. B. Deshevoi, G. V. Sukoian [et al.] // *Radiation biology. Radioecology.* – 2009. – Vol. 49, № 1. – P. 90-96.

352. The influence of the chemical additive tartrazine on the zinc status of hyperactive children-a double-blind placebo-controlled study / N. I. Ward, K. A. Soulsbury, V. H. Zettel [et al.] // *Journal of nutritional and environmental medicine.* – 1990. – Vol. 1, № 1. – P. 51-57.

353. The mandible, an overhanging mechanically suspended structure / J. C. Ferre, J. Y. Barbin, J. L. Helary [et al.] // *Anat. Clin.* – 1984. – V. 4. – P. 1-10.

354. The possible effects of sodium nitrite and sodium benzoate as food additives on the liver in male rats / E. H. Radwan, M. M. Elghazaly, K. A. Aziz [et al.] // *Journal of advances in biology.* – 2020. – Vol. 13. – P. 14-30.

355. Toxicity of tartrazine, curcumin and other food colorants; possible mechanism of adverse effects / S. Shakoor, F. Ali, A. Ismail [et al.] // *Online journal of veterinary research.* – 2019. – Vol. 23, № 6. – P. 466-486.

356. Toxicological and Teratogenic Effect of Various Food Additives: An Updated Review / S. Sambu, U. Hemaram, R. Murugan, A.A. Alsofi // *Biomed. Res. Int.* – 2022. – Vol. 2022. – P. e6829409.

357. Toxicological impact of sodium benzoate on inflammatory cytokines, oxidative stress and biochemical markers in male Wistar rats / I. S. Khan, K. B. Dar, S. A. Ganie [et al.] // *Drug and chemical toxicology.* – 2022. – Vol. 45, № 3. – P. 1345-1354.

358. Ultra-processed foods, allergy outcomes and underlying mechanisms in children: An EAACI task force report / R. B. Canani, L. Carucci, S. Coppola [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2024. – Vol. 35 (9). – P. e14231.
359. Ultra-processed foods and food additives in gut health and disease / K. Whelan, A. S. Bancil, J. O. Lindsay, B. Chassaing // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2024. – Vol. 21 (6). – P. 406-427.
360. Ultrastructure of regenerate's biomineral after 60-day of tartazine exposure / V. I. Luzin, O. N. Fastova, A. V. Tverskoi [et al.] // *Indo American journal of pharmaceutical sciences.* – 2018. – Vol. 05, № 07. – P. 7034-7038.
361. 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. Bybyk, V. Morozov // *Bone Abstracts.* – 2016. – Vol. 5. – P. P344.
362. Veisgeim, L. D. Using mexidol dent for prevention of oral mucosa disorders in patients with xerostomia / L. D. Veisgeim, L. M. Gavrikova, S. M. Dubacheva // *Stomatologiya (Mosk).* – 2014. – Vol. 93, № 3. – P. 15-17.
363. Visweswaran, B. Oxidative stress by tartrazine in the testis of Wistar rats / B. Visweswaran, G. Krishnamoorthy // *Journal of pharmacy and biological sciences.* – 2012. – Vol. 2, № 3. – P. 44-49.
364. Von Wowern, N. General and oral aspects of osteoporosis: a review / N. Von Wowern // *Clin. Oral Investig.* – 2001. – V. 5, № 2. – P. 71-82.
365. Walczak-Nowicka, Ł. J. Sodium benzoate-harmfulness and potential use in therapies for disorders related to the nervous system: a review / Ł. J. Walczak-Nowicka, M. Herbet // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 7. – Art. 1497.
366. Warner, J. O. Artificial food additives: hazardous to long-term health? / J. O. Warner // *Arch. Dis. Child.* – 2024. – Vol. 109 (11). – P. 882-885.
367. Weijs, W. A. Electromyography and mechanics of mastication in the albino rat / W. A. Weijs, R. Dantuma // *J. of Morphol.* – 1975. – V. 146, № 1. – P. 1-33.
368. Wyganowska-Świątkowska, M. The Meckel's cartilage in human embryonic and early fetal periods / M. Wyganowska-Świątkowska, A. Przysańska // *Anat. Sci. Int.* – 2011. – V. 86, № 2. – P. 98-107.

369. Yetuk, G. Protective role of catechin and quercetin in sodium benzoate-induced lipid peroxidation and the antioxidant system in human erythrocytes in vitro / G. Yetuk, D. Pandir, H. Bas // Scientific world journal. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 874824.

370. Zeghib, K. Food additive (sodium benzoate)-induced damage on renal function and glomerular cells in rats; modulating effect of aqueous extract of Atriplex Halimus / K. Zeghib, D. A. Boutlelis // Iran journal of pharmaceutical research. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 296-306.

**Приложение А**  
**Схема эксперимента и характеристика материала исследования**

Таблица А.1 - Схема эксперимента и распределение животных

Вид воздействия	Длительность эксперимента и количество животных					Всего
	3 сутки	10 сутки	15 сутки	24 сутки	45 сутки	
1	2	3	4	5	6	7
Контроль (КПК)	7	7	7	7	7	35
Натрия бензоат 1000 мг/кг (НБ1000)	7	7	7	7	7	35
НБ1000+Мексидол (НБ1000М)	7	7	7	7	7	35
НБ1000+Тиотриазолин (НБ1000Т)	7	7	7	7	7	35
Тартразин 1500 мг/кг (ТТЗ1500)	7	7	7	7	7	35
ТТЗ1500+Мексидол (ТТЗ1500М)	7	7	7	7	7	35
ТТЗ1500+ Тиотриазолин (ТТЗ1500Т)	7	7	7	7	7	35

Продолжение табл. А.1.

Вид воздействия	Длительность эксперимента и количество животных					Всего
	3 сутки	10 сутки	15 сутки	24 сутки	45 сутки	
1	2	3	4	5	6	7
Дефект (Д)	7	7	7	7	7	35
НБ1000+Дефект (НБ1000Д)	7	7	7	7	7	35
НБ1000+Д+М (НБ1000ДМ)	7	7	7	7	7	35
НБ1000+Д+Т (НБ1000ДТ)	7	7	7	7	7	35
ТТ31500+Д (ТТ31500Д)	7	7	7	7	7	35
ТТ31500+Д+М (ТТ31500ДМ)	7	7	7	7	7	35
ТТ31500+Д+Т (ТТ31500ДТ)	7	7	7	7	7	35

Всего: 490 белых крыс-самцов

Таблица А.2 - Динамика массы тела подопытных животных в ходе эксперимента, г (M±m)

Вид воздействия	Длительность эксперимента				
	3 сутки	10 сутки	15 сутки	24 сутки	45 сутки
1	2	3	4	5	6
Контроль (КПК)	307,71±7,42	316,86±7,63	319,86±8,19	335,86±8,45	350,71±8,16
Натрия бензоат 1000 мг/кг (НБ1000)	285,00±7,13	298,86±9,36	306,29±7,88	327,29±6,76	345,86±9,44
НБ1000+Мексидол (НБ1000М)	293,14±7,04	304,71±8,10	314,14±10,43	315,57±8,41	357,00±10,68
НБ1000+Тиотриазолин (НБ1000Т)	290,71±6,93	308,00±8,23	319,29±8,74	336,00±7,87	353,57±11,18
Тартазин 1500 мг/кг (ТТ31500)	282,29±7,47	299,43±9,07	305,43±7,85	324,43±8,99	346,43±8,22
ТТ31500+Мексидол (ТТ31500М)	292,14±8,68	302,29±8,89	318,29±8,16	335,57±8,14	342,71±9,95
ТТ31500+ Тиотриазолин (ТТ31500Т)	290,57±8,88	303,15±8,69	320,29±8,65	332,71±9,47	363,43±8,06
Дефект (Д)	309,43±9,58	318,43±7,69	326,57±9,68	342,14±9,55	358,57±8,78
НБ1000+Дефект (НБ1000Д)	284,29±6,78	293,29±9,85	317,28±7,48	326,43±5,82	353,14±9,16
НБ1000+Д+М (НБ1000ДМ)	284,71±8,87	310,14±8,73	308,43±9,21	327,14±10,83	351,14±7,88
НБ1000+Д+Т (НБ1000ДТ)	287,29±8,27	299,14±5,33	309,00±9,37	330,57±8,49	351,43±8,67
ТТ31500+Д (ТТ31500Д)	287,57±8,06	307,00±9,21	314,14±7,52	325,43±9,63	342,00±8,16
ТТ31500+Д+М (ТТ31500ДМ)	292,57±6,82	300,43±9,33	320,43±7,58	320,14±6,91	351,71±12,82
ТТ31500+Д+Т (ТТ31500ДТ)	306,57±8,39	310,43±9,56	316,29±11,21	344,71±5,45	353,00±7,05

Приложение Б

Результаты исследования влияния натрия бензоата и тартразина на морфогенез нижней челюсти

Таблица Б.1 - Показатели органометрии (в мм) нижней челюсти половозрелых белых крыс после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Срок	Максимальная длина	Высота ветви	ИКК, у.е.	Выс.-прод. Коэффициент
1	2	3	4	5	6
КПК	3	28,60±0,40	12,08±0,19	4,04±0,03	42,45±0,26
	10	28,93±0,44	12,14±0,18	4,02±0,03	42,00±0,58
	15	29,07±0,42	12,30±0,18	4,01±0,03	42,31±0,28
	24	29,33±0,34	12,51±0,17	4,02±0,03	42,67±0,29
	45	29,83±0,40	12,54±0,20	4,00±0,03	42,05±0,35
НБ1000	3	26,79±0,36*	10,87±0,16*	4,16±0,03*	40,60±0,43*
	10	26,80±0,38*	11,04±0,10*	4,14±0,03*	41,22±0,26
	15	27,84±0,42	11,34±0,16*	4,12±0,03*	40,75±0,18*
	24	28,31±0,47	11,61±0,17*	4,11±0,04	41,03±0,27*
	45	28,70±0,40	11,89±0,17*	4,06±0,03	41,42±0,24
НБ1000 М	3	27,29±0,39*	11,30±0,12*	4,12±0,03	41,43±0,37
	10	27,51±0,37*	11,47±0,20*	4,10±0,03	41,69±0,42
	15	28,83±0,46	11,80±0,15	4,07±0,03	41,68±0,43
	24	28,96±0,36	12,21±0,18 <sup>^</sup>	4,04±0,03	42,18±0,24 <sup>^</sup>
	45	29,40±0,47	12,39±0,15 <sup>^</sup>	4,02±0,02	42,15±0,32

Примечание: \* - здесь и далее обозначает достоверное отличие от группы контрольных (КПК) животных ( $p < 0,05$ );  
<sup>^</sup> - здесь и далее - достоверное отличие от аналогичной группы, получавшей пищевые добавки без применения корректоров ( $p < 0,05$ ).

Продолжение таблицы Б. 1

Группа	Срок	Максимальная длина	Высота ветви	ИКК, у.е.	Выс.-прод. Коэффициент
1	2	3	4	5	6
НБ1000 Т	3	27,59±0,39	11,41±0,15*^	4,11±0,03	41,38±0,16*
	10	27,73±0,34*	11,63±0,13*^	4,06±0,06	41,94±0,12^
	15	28,60±0,41	11,86±0,18^	4,05±0,05	41,46±0,31
	24	28,90±0,42	12,31±0,14^	3,99±0,06	42,62±0,24^
	45	29,54±0,42	12,46±0,19^	3,99±0,06	42,17±0,38
ТТЗ 1500	3	26,61±0,35*	10,59±0,13*	4,17±0,04*	39,78±0,33*
	10	26,79±0,38*	10,57±0,13*	4,18±0,03*	39,48±0,37*
	15	27,31±0,40*	10,99±0,16*	4,15±0,04*	40,23±0,27*
	24	28,03±0,41*	11,36±0,18*	4,12±0,03*	40,53±0,37*
	45	28,23±0,43*	11,63±0,13*	4,08±0,03	41,22±0,35
ТТЗ 1500 М	3	27,07±0,31*	10,91±0,16*	4,14±0,03	40,31±0,24*
	10	27,27±0,45*	11,10±0,14*^	4,10±0,06	40,72±0,15*^
	15	27,90±0,35	11,57±0,15*^	4,10±0,05	41,48±0,22*^
	24	28,79±0,42	11,96±0,18*^	4,06±0,06	41,55±0,42*
	45	29,13±0,45	12,16±0,17^	4,05±0,05	41,75±0,28
ТТЗ 1500 Т	3	27,29±0,39*	11,09±0,15*^	4,14±0,05	40,63±0,19*^
	10	27,40±0,41*	11,10±0,14*^	4,09±0,06	40,52±0,23*^
	15	28,49±0,40	11,37±0,14*	4,09±0,07	39,93±0,28*
	24	28,87±0,46	12,11±0,15^	4,05±0,06	41,98±0,37^
	45	29,36±0,44	12,14±0,18^	4,02±0,06	41,37±0,31

Продолжение таблицы Б. 1

Группа	Срок	Толщина альв. контрфорса	Толщина восх. контрфорса	Высота тела	Высота альв. отростка
1	2	7	8	9	10
КПК	3	2,98±0,04	3,20±0,05	4,11±0,07	2,39±0,03
	10	3,00±0,05	3,26±0,05	4,17±0,06	2,43±0,04
	15	3,06±0,05	3,29±0,05	4,24±0,06	2,50±0,03
	24	3,13±0,04	3,34±0,05	4,29±0,04	2,53±0,04
	45	3,20±0,05	3,39±0,05	4,31±0,05	2,60±0,03
НБ1000	3	2,73±0,04*	2,90±0,05*	4,00±0,05	2,17±0,04*
	10	2,80±0,05*	2,86±0,12*	4,04±0,06	2,24±0,04*
	15	2,83±0,04*	3,07±0,04*	4,14±0,04	2,33±0,03*
	24	2,97±0,04*	3,13±0,04*	4,23±0,07	2,39±0,04*
	45	3,07±0,06	3,20±0,05*	4,29±0,06	2,46±0,04*
НБ1000 М	3	2,84±0,04*	3,00±0,05*	4,11±0,06	2,27±0,04*
	10	2,93±0,04	3,09±0,05*	4,14±0,06	2,30±0,03*
	15	3,00±0,05^	3,19±0,05	4,19±0,05	2,40±0,03*
	24	3,09±0,05	3,24±0,05	4,24±0,05	2,46±0,04
	45	3,21±0,05	3,30±0,05	4,31±0,06	2,56±0,05
НБ1000Т	3	2,79±0,14	3,04±0,05*	4,14±0,06	2,24±0,04*
	10	2,94±0,05	3,10±0,05*	4,17±0,05	2,31±0,06
	15	3,03±0,06^	3,17±0,04	4,21±0,05	2,41±0,05
	24	3,17±0,04^	3,27±0,06	4,26±0,04	2,49±0,05
	45	3,21±0,05	3,36±0,04^	4,36±0,04	2,57±0,04^

Продолжение таблицы Б. 1

Группа	Срок	Толщина альв. контрфорса	Толщина восх. контрфорса	Высота тела	Высота альв. отростка
1	2	7	8	9	10
ТТЗ 1500	3	2,66±0,04*	2,87±0,04*	3,90±0,05*	2,11±0,03*
	10	2,67±0,04*	2,91±0,04*	3,99±0,06*	2,14±0,04*
	15	2,73±0,04*	3,01±0,05*	4,10±0,05	2,24±0,04*
	24	2,89±0,05*	3,11±0,06*	4,19±0,07	2,33±0,04*
	45	2,94±0,05*	3,21±0,05*	4,37±0,06	2,40±0,03*
ТТЗ 1500 М	3	2,76±0,04*	2,93±0,04*	4,07±0,07	2,20±0,03*
	10	2,83±0,05*^	2,99±0,05*	4,12±0,06	2,27±0,04*
	15	2,89±0,04*^	3,10±0,05*	4,14±0,06	2,33±0,06*
	24	3,01±0,05	3,09±0,12	4,20±0,05	2,43±0,04
	45	3,13±0,06^	3,21±0,05*	4,29±0,06	2,51±0,06
ТТЗ 1500 Т	3	2,77±0,06*	2,93±0,04*	4,10±0,05^	2,23±0,04*^
	10	2,86±0,05^	3,09±0,05*^	4,13±0,04	2,29±0,06
	15	2,96±0,05^	3,14±0,05	4,14±0,05	2,39±0,05^
	24	3,07±0,04^	3,27±0,05	4,21±0,05	2,54±0,05^
	45	3,19±0,04^	3,31±0,04	4,41±0,05	2,60±0,04^

Таблица Б.2 - Показатели гистоморфометрии мышечелкового хряща нижних челюстей половозрелых белых крыс после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Ширина зон мышечелкового хряща					
		общая	Покоя	пролиферации	гипертрофич. хряща	эрозивная	субхондр. Остеогенеза
1	2	3	4	5	6	7	8
КПК	3	869,19±4,75	177,03±2,09	129,44±1,61	287,81±3,57	140,31±1,60	104,61±1,16
	10	834,89±4,26	176,64±2,03	129,39±1,57	286,50±3,50	138,56±1,50	103,81±1,11
	15	826,11±5,07	175,69±1,99	126,47±1,53	284,78±3,56	136,50±1,58	102,67±1,21
	24	817,50±3,55	173,22±1,87	124,50±1,63	283,14±3,21	135,31±1,49	101,33±1,18
	45	804,53±4,56	171,78±2,02	122,25±1,28	278,22±3,20	133,33±1,63	98,94±1,21
НБ 1000	3	786,08±4,92*	167,50±2,06*	119,08±1,58*	271,11±3,15*	132,53±1,62*	95,86±1,20*
	10	787,44±4,26*	166,42±2,01*	120,17±1,57*	272,19±3,10*	132,39±1,56*	96,28±1,15*
	15	787,03±5,33*	167,31±1,93*	118,89±1,60*	273,64±3,26*	131,36±1,57*	95,83±1,23*
	24	789,00±4,45*	167,17±1,93*	121,58±1,52	274,25±3	130,50±1,60*	95,50±1,17*
	45	785,56±4,34*	167,86±1,97	119,17±1,50	272,81±3,03	130,44±1,64	95,28±1,20
НБ 1000М	3	808,33±5,90*	172,25±2,38	123,56±1,55*	276,22±3,13*	136,31±1,51	100±1,17*^
	10	809,72±3,68*	170,31±1,91*	124,50±1,56*	278,78±3,13	135,69±1,59	100,44±1,22^
	15	810,58±5,41	171,14±1,88	125,81±1,57^	280,42±3,08	133,72±1,60	99,50±1,19
	24	806,33±3,51	170,81±1,91	124,64±1,52	279,06±3,10	132,94±1,59	98,89±1,21
	45	802,86±3,98	171,22±2,01	123,50±1,50	277,56±3,15	132,53±1,54	98,06±1,09

Продолжение Таблицы Б.2

Группа	Сроки	Ширина зон мышечелкового хряща					
		общая	Покоя	пролиферации	гипертр. хряща	эрозивная	субх. Остеогенеза
1	2	3	4	5	6	7	8
НБ 1000Т	3	814,17±3,91*^	173,25±2,06	124,08±1,60*^	278,83±3,14	138,03±1,64^	99,97±1,19
	10	816,28±4,06^	172,25±2,02	125,31±2,01	280,56±2,95	137,11±1,57	101,06±1,15^
	15	816,47±3,66^	172,25±1,93	126,86±1,62^	283,11±3,09	134,19±1,51	100,06±1,21^
	24	812,58±3,50^	172,06±1,92	126,14±1,54	281,11±3,03	134,25±1,61	99,03±1,60
	45	808,42±4,45^	170,89±2,03	124,81±1,52^	280,42±3,20	133,42±1,56	98,89±1,18^
ТТЗ 1500	3	762,75±4,47*	161,14±1,86*	115,44±1,18*	263,97±3,16*	129,36±1,61*	92,83±1,12*
	10	760,94±4,17*	161,11±1,97*	115,92±1,19*	262,36±3,08*	129,22±1,57*	92,33±1,20*
	15	765,25±4,73*	161,78±1,94*	116,78±1,60*	265,67±3,18*	129,06±1,58*	91,97±1,17*
	24	770,14±3,89*	162,94±1,96*	118,53±1,67*	267,31±3,18*	128,56±1,52*	92,81±1,20*
	45	774,39±4,51*	165,97±1,99	117,31±1,60*	269,17±3,05	128,72±1,56	93,22±1,15*
ТТЗ 1500 М	3	785,67±4,40*^	165,64±1,98*	119,97±1,53*^	272,28±3,14*	131,61±1,54*	96,17±1,16*
	10	784,94±4,66*^	164,89±1,89*	120,03±1,52*	272,25±3,15*^	132,06±1,53*	95,72±1,17*
	15	784,72±3,72*^	164,97±2,02*	119,78±1,61*	274,11±3,08*	129,89±1,57*	95,97±1,19*
	24	790,67±4,45*^	166,94±1,97*	120,72±1,55	275,11±3,16	130,97±1,50	96,92±1,16*^
	45	788,78±4,85	166,81±1,97	120,06±1,58	273,56±3,15	131,08±1,59	97,28±1,16
ТТЗ 1500 Т	3	789,58±4,65*^	167,14±2,09*	120,11±1,53*^	274,22±3,06*^	131,11±1,53*	97±1,15*^
	10	791,78±4,84*^	166,08±1,86*	121,17±1,63*^	274,53±3,08*^	133,03±1,60	96,97±1,22*^
	15	795,14±4,20*^	167,97±1,99*^	121,03±1,59*	276,86±3,10^	132,19±1,60	97,08±1,16^
	24	799,42±3,13^	169,39±1,93^	122,97±1,56	277,17±3,08^	132,83±1,54	97,06±1,21*^
	45	793,56±3,94^	167,89±1,86	121,06±1,47	275,67±2,99	131,81±1,46	97,14±1,13^

Таблица Б.3 - Соотношение объемных компонентов в мышечковых хрящах нижней челюсти половозрелых белых крыс после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm S_x$ )

Группа	Сроки в днях	Объемная доля первичной спонгиозы в зоне субх. остеогенеза, %	Удельное количество клеток в зоне субх. остеогенеза, шт/мм <sup>2</sup>
1	2	3	4
КПК	3	64,67±0,80	57,92±0,78
	10	64,39±0,76	57,83±0,82
	15	63,83±0,76	57,03±0,78
	24	63,56±0,77	56,56±0,76
	45	62,75±0,73	55,44±0,80
НБ 1000	3	60,31±0,79*	53,81±0,78*
	10	60,19±0,80*	53,92±0,74*
	15	60,25±0,80*	53,94±0,76*
	24	60,50±0,79*	54,03±0,76*
	45	60,89±0,79*	53,83±0,79*
НБ 1000М	3	62,03±0,81*	55,64±0,79
	10	62,44±0,77	56,42±0,76^
	15	63,00±0,77^	55,97±0,80
	24	62,94±0,80^	55,94±0,76
	45	62,33±0,72	55,44±0,84

Продолжение Таблицы Б.3

Группа	Сроки в днях	Объемная доля первичной спонгиозы в зоне субх. остеогенеза, %	Удельное количество клеток в зоне субх. остеогенеза, шт/мм <sup>2</sup>
1	2	3	4
НБ 1000Т	3	61,89±0,81*	55,83±0,79
	10	62,14±0,74	56,14±0,78
	15	63,06±0,78^	55,94±0,85
	24	63,00±0,79^	55,83±0,83
	45	62,97±0,81	54,94±0,81
ТТЗ 1500	3	59,08±0,78*	51,86±0,76*
	10	58,94±0,79*	51,78±0,80*
	15	58,92±0,79*	51,89±0,77*
	24	59,39±0,75*	52,50±0,80*
	45	59,83±0,80*	52,69±0,79*
ТТЗ 1500 М	3	60,97±0,75*	54,94±0,74*^
	10	60,97±0,81*	54,14±0,79*
	15	61,72±0,80^	53,94±0,75*
	24	61,97±0,76^	53,94±0,77*
	45	61,94±0,75	53,92±0,77
ТТЗ 1500 Т	3	61,22±0,76*	53,97±0,78*
	10	61,19±0,78*	55,00±0,73*^
	15	61,83±0,74^	54,03±0,84*
	24	63,03±0,79^	55,03±0,79^
	45	62,06±0,80	54,14±0,76

Таблица Б.4 - Показатели минерального и химического состава костного вещества нижней челюсти половозрелых белых крыс после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm S_x$ )

Группа	Сроки	Содержание воды, %	Содержание орг. в-в, %	Содержание мин. в-в, %
1	2	3	4	5
КПК	3	29,21±0,34	31,99±0,50	38,80±0,51
	10	30,04±0,22	30,98±0,39	38,98±0,56
	15	29,25±0,34	30,92±0,41	39,83±0,57
	24	29,88±0,22	30,21±0,30	39,92±0,20
	45	29,53±0,32	30,45±0,28	40,02±0,21
НБ 1000	3	33,86±0,20*	30,14±0,43*	36,00±0,53*
	10	33,85±0,27*	30,05±0,42	36,10±0,46*
	15	32,95±0,42*	29,89±0,41	37,16±0,53*
	24	32,20±0,25*	29,94±0,42	37,86±0,53*
	45	33,09±0,24*	29,01±0,46*	37,91±0,56*
НБ 1000М	3	34,00±0,22*	30,09±0,39*	35,91±0,39*
	10	32,78±0,22*^	30,18±0,40	37,04±0,51*
	15	31,64±0,47*	30,17±0,43	38,19±0,56
	24	30,94±0,21*^	30,06±0,49	39,00±0,57
	45	31,87±0,20*^	29,91±0,44	38,22±0,46*

Продолжение Таблицы Б.4

НБ 1000Т	3	32,79±0,26 <sup>^</sup>	30,13±0,40*	37,08±0,30*
	10	32,63±0,24* <sup>^</sup>	30,22±0,44	37,15±0,30*
	15	31,90±0,27*	30,01±0,40	38,09±0,50*
	24	30,31±0,31 <sup>^</sup>	29,89±0,38	39,80±0,51 <sup>^</sup>
	45	29,96±0,29 <sup>^</sup>	30,09±0,45	39,95±0,50 <sup>^</sup>
ТТЗ 1500	3	36,08±0,28*	29,03±0,42*	34,89±0,27*
	10	36,12±0,19*	28,88±0,45*	35,00±0,49*
	15	34,34±0,29*	29,82±0,47	35,84±0,54*
	24	34,06±0,14*	28,08±0,46*	37,87±0,52*
	45	33,04±0,24*	28,96±0,41*	38,00±0,55*
ТТЗ 1500 М	3	34,86±0,27* <sup>^</sup>	29,93±0,44*	35,20±0,45*
	10	33,88±0,31* <sup>^</sup>	30,03±0,50	36,09±0,38*
	15	32,96±0,25* <sup>^</sup>	29,96±0,42	37,08±0,43*
	24	31,99±0,23* <sup>^</sup>	29,94±0,36 <sup>^</sup>	38,07±0,43*
	45	31,60±0,28* <sup>^</sup>	29,30±0,43*	39,10±0,50
ТТЗ 1500 Т	3	33,09±0,23* <sup>^</sup>	30,02±0,47*	36,88±0,43* <sup>^</sup>
	10	33,83±0,34* <sup>^</sup>	30,05±0,47	36,12±0,46*
	15	32,01±0,17* <sup>^</sup>	30,04±0,40	37,95±0,45* <sup>^</sup>
	24	30,21±0,37 <sup>^</sup>	29,94±0,45 <sup>^</sup>	39,86±0,59 <sup>^</sup>
	45	30,60±0,26* <sup>^</sup>	30,14±0,47	39,26±0,43

Продолжение таблицы Б.4

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте, %				
		кальция	фосфора	кальций/фосфор	натрия	Калия
1	2	6	7	8	9	10
КПК	3	21,13±0,28	19,07±0,24	1,11±0,01	1,62±0,02	1,03±0,03
	10	21,94±0,26	18,99±0,19	1,16±0,01	1,58±0,03	1,15±0,01
	15	22,06±0,31	19,36±0,27	1,14±0,01	1,54±0,02	1,12±0,02
	24	22,79±0,29	19,87±0,31	1,15±0,01	1,47±0,08	1,09±0,01
	45	22,11±0,29	20,20±0,22	1,09±0,01	1,50±0,02	1,07±0,01
НБ 1000	3	19,92±0,26*	19,96±0,27*	1,00±0,01*	1,76±0,03*	1,27±0,02*
	10	19,96±0,28*	19,93±0,27*	1,00±0,01*	1,72±0,03*	1,20±0,02
	15	20,04±0,30*	19,46±0,33	1,03±0,01*	1,61±0,02	1,20±0,02*
	24	20,23±0,33*	19,96±0,29	1,01±0,01*	1,61±0,02	1,15±0,20*
	45	20,27±0,38*	19,99±0,32	1,01±0,01*	1,51±0,02	1,13±0,01*
НБ 1000М	3	20,03±0,29*	19,93±0,17*	1,01±0,02*	1,68±0,03	1,22±0,02*
	10	20,09±0,32*	19,93±0,34*	1,01±0,01*	1,63±0,02^	1,18±0,02
	15	21,35±0,28^	19,88±0,28	1,07±0,01*^	1,60±0,02	1,19±0,02*
	24	21,96±0,29^	19,99±0,27	1,10±0,01^	1,54±0,02	1,10±0,01^
	45	22,01±0,30^	19,98±0,30	1,10±0,01^	1,50±0,03	1,08±0,02^

Продолжение таблицы Б.4

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте, %				
		кальция	фосфора	кальций/фосфор	натрия	Калия
1	2	6	7	8	9	10
НБ 1000Т	3	20,04±0,29*	19,38±0,29	1,03±0,01*^	1,65±0,02^	1,23±0,02*
	10	20,12±0,31*	19,90±0,30*	1,01±0,01*	1,60±0,02^	1,16±0,02
	15	20,24±0,37*	19,86±0,28	1,02±0,01*	1,59±0,03	1,15±0,02
	24	21,99±0,31^	20,00±0,30	1,10±0,01*^	1,52±0,02^	1,09±0,01
	45	22,06±0,33^	19,95±0,32	1,11±0,01^	1,50±0,03	1,06±0,01^
ТТЗ 1500	3	20,02±0,32*	20,01±0,27*	1,00±0,01*	1,77±0,03*	1,32±0,02*
	10	19,94±0,32*	19,97±0,30*	1,00±0,01*	1,74±0,02*	1,21±0,02*
	15	20,15±0,28*	20,00±0,30	1,01±0,01*	1,70±0,02*	1,21±0,02*
	24	20,15±0,29*	20,07±0,30	1,00±0,01	1,59±0,06	1,17±0,02*
	45	21,13±0,27*	20,10±0,31	1,06±0,01*	1,51±0,02	1,14±0,01*
ТТЗ 1500 М	3	20,01±0,29*	19,61±0,28	1,02±0,01*	1,69±0,02*^	1,23±0,02*^
	10	20,00±0,28*	19,94±0,28*	1,00±0,02*	1,64±0,02^	1,20±0,02
	15	20,12±0,34*	20,04±0,37	1,00±0,01*	1,60±0,02^	1,19±0,02*
	24	20,24±0,39*	19,98±0,21	1,01±0,02*	1,58±0,02	1,12±0,01^
	45	21,98±0,29^	19,96±0,31	1,10±0,01^	1,50±0,02	1,10±0,013,99
ТТЗ 1500 Т	3	20,12±0,27*	19,94±0,32	1,01±0,01*	1,68±0,03^	1,21±0,02*^
	10	20,09±0,27*	19,88±0,29*	1,01±0,01*	1,64±0,02^	1,20±0,02
	15	20,11±0,35*	19,93±0,33	1,01±0,01*	1,60±0,02^	1,15±0,02^
	24	20,25±0,40*	19,53±0,23	1,04±0,01*	1,55±0,02	1,11±0,02^
	45	22,02±0,32^	20,00±0,32	1,10±0,01^	1,49±0,02	1,09±0,02^

Продолжение таблицы Б.4

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте				
		магния, %	меди, мг%	железа, мг%	цинка, мг%	марганца, мг%
1	2	11	12	13	14	15
КПК	3	3,70±0,05	3,53±0,05	1,00±0,01	2,71±0,05	0,72±0,01
	10	3,96±0,06	3,47±0,05	0,98±0,01	2,68±0,05	0,75±0,01
	15	3,97±0,06	3,93±0,10	0,97±0,01	2,72±0,03	0,74±0,01
	24	3,86±0,06	3,45±0,05	0,96±0,01	2,68±0,04	0,72±0,01
	45	3,98±0,06	3,40±0,06	0,95±0,02	2,67±0,03	0,70±0,01
НБ 1000	3	3,99±0,06*	3,04±0,07*	1,01±0,02	2,50±0,04*	0,70±0,01
	10	4,00±0,06	3,21±0,05*	1,00±0,01	2,49±0,04*	0,70±0,01*
	15	3,99±0,06	3,26±0,05*	1,00±0,01	2,51±0,03*	0,69±0,01*
	24	4,01±0,05	3,22±0,05*	1,00±0,01	2,51±0,04*	0,63±0,01*
	45	4,00±0,07	3,26±0,05	0,99±0,01	2,52±0,04*	0,65±0,01*
НБ 1000М	3	4,00±0,06*	3,44±0,04^	1,00±0,01	2,51±0,05*	0,75±0,01^
	10	3,80±0,06^	3,40±0,05^	1,00±0,02	2,60±0,04	0,73±0,01
	15	3,96±0,07	3,41±0,05*^	1,00±0,02	2,64±0,04^	0,72±0,01
	24	3,99±0,06	3,40±0,05^	1,00±0,01	2,63±0,04^	0,72±0,01^
	45	3,99±0,06	3,42±0,05^	0,98±0,01	2,60±0,04	0,69±0,01^

Продолжение таблицы Б.4

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте				
		магния, %	меди, мг%	железа, мг%	цинка, мг%	марганца, мг%
1	2	11	12	13	14	15
НБ 1000Т	3	3,76±0,05 <sup>^</sup>	3,48±0,05 <sup>^</sup>	1,02±0,01	2,51±0,05*	0,76±0,01* <sup>^</sup>
	10	3,74±0,06* <sup>^</sup>	3,43±0,05 <sup>^</sup>	1,00±0,01	2,68±0,04 <sup>^</sup>	0,75±0,01 <sup>^</sup>
	15	3,96±0,06	3,46±0,05* <sup>^</sup>	1,00±0,02	2,61±0,04*	0,73±0,01 <sup>^</sup>
	24	3,90±0,06	3,45±0,04 <sup>^</sup>	0,99±0,02	2,65±0,04 <sup>^</sup>	0,71±0,01 <sup>^</sup>
	45	3,97±0,05	3,37±0,04	0,97±0,01	2,64±0,04 <sup>^</sup>	0,70±0,01 <sup>^</sup>
ТТЗ 1500	3	3,99±0,05*	3,03±0,06*	1,06±0,01*	2,49±0,04*	0,68±0,01*
	10	4,01±0,06	3,24±0,05*	1,04±0,01*	2,39±0,04*	0,67±0,01*
	15	4,01±0,05	3,23±0,05*	1,00±0,01	2,47±0,04*	0,68±0,01*
	24	4,01±0,06	3,21±0,05*	1,00±0,02	2,49±0,04*	0,66±0,04*
	45	4,06±0,06	3,23±0,05*	0,98±0,01	2,52±0,04*	0,64±0,01*
ТТЗ 1500 М	3	4,00±0,06*	3,36±0,04* <sup>^</sup>	1,03±0,02	2,55±0,04*	0,72±0,01 <sup>^</sup>
	10	3,97±0,06	3,33±0,05*	1,00±0,01 <sup>^</sup>	2,51±0,04* <sup>^</sup>	0,70±0,01* <sup>^</sup>
	15	3,78±0,06* <sup>^</sup>	3,36±0,05*	1,00±0,01	2,56±0,04*	0,70±0,01*
	24	3,98±0,05	3,34±0,05	0,97±0,02	2,59±0,04	0,69±0,01*
	45	3,99±0,06	3,30±0,05	0,96±0,01	2,63±0,04 <sup>^</sup>	0,68±0,01 <sup>^</sup>
ТТЗ 1500 Т	3	3,97±0,06*	3,41±0,04 <sup>^</sup>	1,04±0,02	2,52±0,04*	0,73±0,01 <sup>^</sup>
	10	3,82±0,06 <sup>^</sup>	3,39±0,05 <sup>^</sup>	1,00±0,01	2,55±0,04 <sup>^</sup>	0,72±0,01 <sup>^</sup>
	15	3,69±0,06* <sup>^</sup>	3,42±0,05* <sup>^</sup>	0,98±0,01	2,60±0,04* <sup>^</sup>	0,71±0,01
	24	3,97±0,06	3,37±0,05 <sup>^</sup>	0,97±0,01	2,65±0,04 <sup>^</sup>	0,71±0,01 <sup>^</sup>
	45	3,97±0,06	3,35±0,05	0,96±0,01	2,60±0,04	0,69±0,01 <sup>^</sup>

Таблица Б.5 - Результаты рентгеноструктурного исследования костного вещества нижней челюсти половозрелых белых крыс после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm S_x$ )

Группа	Сроки	Размер элемент. ячейки вдоль оси а, $10^{-10}$ М	Размер элемент. ячейки вдоль оси с, $10^{-10}$ М	Соотношение с/а, $10^2$	Размер блоков когер. рассеивания, нМ	Коэффициент микротекстурирования, у.е.
1	2	3	4	5	6	7
КПК	3	9,379±0,004	6,842±0,003	72,95±0,04	37,37±0,45	0,3784±0,0040
	10	9,380±0,003	6,843±0,003	72,95±0,03	37,67±0,46	0,3789±0,0032
	15	9,384±0,002	6,842±0,003	72,95±0,04	38,23±0,50	0,3793±0,0038
	24	9,385±0,003	6,846±0,003	72,94±0,03	38,73±0,52	0,3809±0,0030
	45	9,387±0,003	6,847±0,003	72,93±0,03	38,92±0,45	0,3838±0,0041
НБ 1000	3	9,397±0,003 <sup>^</sup>	6,858±0,003 <sup>^</sup>	72,98±0,04	39,55±0,56 <sup>^</sup>	0,3467±0,0039*
	10	9,397±0,003 <sup>^</sup>	6,859±0,003 <sup>^</sup>	72,99±0,04	40,12±0,49 <sup>^</sup>	0,3493±0,0041*
	15	9,398±0,004 <sup>^</sup>	6,857±0,003 <sup>^</sup>	72,97±0,05	40,19±0,46 <sup>^</sup>	0,3473±0,0035*
	24	9,396±0,003 <sup>^</sup>	6,856±0,003 <sup>^</sup>	72,97±0,04	40,17±0,48	0,3549±0,0042*
	45	9,393±0,003	6,853±0,003	72,96±0,02	40,13±0,47	0,3624±0,0037*
НБ 1000М	3	9,392±0,002 <sup>^</sup>	6,850±0,003	72,94±0,03	37,11±1,62	0,3591±0,0046*
	10	9,390±0,003 <sup>^</sup>	6,854±0,003 <sup>^</sup>	72,97±0,03	38,90±0,42	0,3614±0,0040*
	15	9,394±0,003 <sup>^</sup>	6,852±0,003	72,94±0,04	39,11±0,54	0,3621±0,0045 <sup>^</sup> *
	24	9,389±0,003	6,847±0,003	72,93±0,04	38,81±0,50	0,3679±0,0041 <sup>^</sup> *
	45	9,386±0,003	6,846±0,003	72,94±0,04	38,83±0,49	0,3730±0,0038

Продолжение таблицы Б.5

Группа	Сроки	Размер элемент. ячейки вдоль оси а, $10^{-10}$ М	Размер элемент. ячейки вдоль оси с, $10^{-10}$ М	Соотношение с/а, $10^2$	Размер блоков когер. рассеивания, нМ	Коэффициент микротекстурирования, у.е.
1	2	3	4	5	6	7
НБ 1000Т	3	9,390±0,003 <sup>^</sup>	6,848±0,004	72,93±0,05	38,48±0,46	0,3600±0,0037* <sup>^</sup>
	10	9,388±0,003*	6,849±0,003*	72,96±0,03	38,61±0,49*	0,3626±0,0035* <sup>^</sup>
	15	9,390±0,003	6,846±0,003*	72,91±0,05	38,75±0,55	0,3622±0,0036* <sup>^</sup>
	24	9,385±0,003*	6,846±0,003*	72,94±0,04	38,68±0,51	0,3691±0,0039* <sup>^</sup>
	45	9,388±0,002	6,848±0,003	72,94±0,03	38,60±0,47*	0,3744±0,0039 <sup>^</sup>
ТТЗ 1500	3	9,400±0,003 <sup>^</sup>	6,859±0,004 <sup>^</sup>	72,97±0,05	40,26±0,54 <sup>^</sup>	0,3381±0,0041*
	10	9,403±0,003 <sup>^</sup>	6,862±0,003 <sup>^</sup>	72,98±0,03	40,82±0,52 <sup>^</sup>	0,3385±0,0040*
	15	9,402±0,003 <sup>^</sup>	6,863±0,002 <sup>^</sup>	72,99±0,02	41,21±0,50 <sup>^</sup>	0,3408±0,0037*
	24	9,400±0,003 <sup>^</sup>	6,863±0,003 <sup>^</sup>	73,01±0,03	41,50±0,45 <sup>^</sup>	0,3438±0,0044*
	45	9,399±0,003 <sup>^</sup>	6,856±0,003	72,95±0,04	41,20±0,54 <sup>^</sup>	0,3536±0,0041*
ТТЗ 1500 М	3	9,393±0,003 <sup>^</sup>	6,852±0,003 <sup>^</sup>	72,95±0,04	39,02±0,38 <sup>^</sup>	0,3566±0,0041* <sup>^</sup>
	10	9,392±0,003 <sup>^</sup>	6,854±0,003 <sup>^</sup>	72,98±0,04	38,81±0,44*	0,3573±0,0042 <sup>^</sup>
	15	9,394±0,003 <sup>^</sup>	6,852±0,003*	72,94±0,04	39,11±0,38*	0,3591±0,0038 <sup>^</sup>
	24	9,384±0,007	6,854±0,003	73,03±0,09	39,15±0,37*	0,3625±0,0044 <sup>^</sup>
	45	9,392±0,003	6,849±0,003	72,92±0,04	37,95±1,47	0,3705±0,0036* <sup>^</sup>
ТТЗ 1500 Т	3	9,391±0,003* <sup>^</sup>	6,859±0,003 <sup>^</sup>	73,03±0,05	38,82±0,43 <sup>^</sup>	0,3583±0,0040* <sup>^</sup>
	10	9,389±0,003* <sup>^</sup>	6,851±0,003*	72,97±0,03	38,86±0,398*	0,3596±0,0042* <sup>^</sup>
	15	9,390±0,003*	6,849±0,003*	72,95±0,03	38,99±0,37*	0,3604±0,0041* <sup>^</sup>
	24	9,388±0,003*	6,851±0,003*	72,98±0,03	37,70±1,36*	0,3643±0,0039* <sup>^</sup>
	45	9,387±0,003*	6,848±0,002	72,95±0,03	39,03±0,38*	0,3744±0,0044 <sup>^</sup>

## Приложение В

Результаты исследования влияния нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата и тартразина на морфогенез нижней челюсти

Таблица В.1 - Показатели органометрии (в мм) нижней челюсти половозрелых белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $\bar{X} \pm S_x$ )

Группа	Срок	Максимальная длина	Высота ветви	ИКК, у.е.	Выс.-прод. Коэффициент
1	2	3	4	5	6
ДБК	3	27,67±0,45	11,39±0,13 <sup>^</sup>	4,11±0,06	41,17±0,36 <sup>^</sup>
	10	27,61±0,33 <sup>^</sup>	11,44±0,14 <sup>^</sup>	4,12±0,06	41,44±0,08
	15	27,84±0,43	11,60±0,16 <sup>^</sup>	4,14±0,06	41,67±0,26
	24	27,93±0,37 <sup>^</sup>	11,89±0,15 <sup>^</sup>	3,98±0,17	42,56±0,17
	45	29,11±0,43	12,30±0,21	4,13±0,05 <sup>#</sup>	42,25±0,30
НБ1000 Д	3	26,60±0,36	10,63±0,15 <sup>^</sup>	4,17±0,05	39,96±0,25 <sup>^</sup>
	10	26,74±0,40	10,83±0,16 <sup>^</sup>	4,17±0,04	40,49±0,16 <sup>^#</sup>
	15	27,07±0,36	10,97±0,12 <sup>^</sup>	4,19±0,05	40,53±0,16 <sup>^</sup>
	24	27,31±0,36	11,07±0,11 <sup>^#</sup>	4,16±0,06	40,55±0,22 <sup>^</sup>
	45	27,93±0,42	11,79±0,11 <sup>^</sup>	4,14±0,05	42,23±0,36
НБ1000 ДМ	3	26,83±0,43	10,86±0,16 <sup>^</sup>	4,16±0,06	40,48±0,29
	10	27,07±0,39	11±0,08 <sup>^</sup>	4,14±0,05	40,66±0,34 <sup>^</sup>
	15	27,11±0,37	11,17±0,13	4,14±0,05	41,21±0,25 <sup>^</sup>
	24	27,49±0,44	11,31±0,14 <sup>^</sup>	4,12±0,05	41,18±0,27 <sup>^</sup>
	45	28,61±0,38	12,13±0,16	4,10±0,05	42,39±0,14

Примечание: \* - здесь и далее обозначает достоверное отличие от группы контрольных (КПК) животных ( $p < 0,05$ );  
<sup>^</sup> - здесь и далее - достоверное отличие от группы ДБК ( $p < 0,05$ );  
<sup>#</sup> - здесь и далее - достоверное отличие от аналогичной группы, получавшей пищевые добавки без применения корректоров ( $p < 0,05$ ).

Продолжение таблицы В.1

Группа	Срок	Максимальная длина	Высота ветви	ИКК, у.е.	Выс.-прод. Коэффициент
1	2	3	4	5	6
НБ1000 ДТ	3	26,66±0,39	10,80±0,15 <sup>^</sup>	4,19±0,05	40,52±0,28 <sup>^</sup>
	10	26,74±0,37	10,94±0,13 <sup>^#</sup>	4,17±0,05	40,93±0,23
	15	29,79±0,38	11,03±0,14 <sup>^</sup>	4,15±0,06	41,18±0,20 <sup>#</sup>
	24	27,09±0,33	11,19±0,16 <sup>^</sup>	4,15±0,06	41,29±0,24 <sup>^#</sup>
	45	28,43±0,36	11,94±0,10 <sup>#</sup>	4,11±0,05	42,03±0,26 <sup>#</sup>
ТТЗ 1500 Д	3	26,47±0,37	10,41±0,15 <sup>^</sup>	4,19±0,05	39,35±0,25 <sup>^</sup>
	10	26,47±0,39 <sup>^</sup>	10,49±0,12 <sup>^</sup>	4,20±0,05	39,63±0,26 <sup>^</sup>
	15	26,63±0,36 <sup>^</sup>	10,64±0,15 <sup>^</sup>	4,17±0,04	39,97±0,16 <sup>^</sup>
	24	27±0,42	10,84±0,13 <sup>^#</sup>	4,14±0,05	40,17±0,17 <sup>^</sup>
	45	27,77±0,43 <sup>^</sup>	11,41±0,17 <sup>^</sup>	4,15±0,05	41,11±0,32 <sup>^</sup>
ТТЗ 1500 ДМ	3	27,21±0,47	10,96±0,14 <sup>^</sup>	4,13±0,05	40,29±0,29
	10	27,31±0,38	11,19±0,15	4,13 ±0,06	40,96±0,18 <sup>^</sup>
	15	27,47±0,41	11,39±0,15 <sup>#</sup>	4,12±0,05	41,46±0,34 <sup>#</sup>
	24	27,81±0,38	11,59±0,10 <sup>#</sup>	4,11±0,04	41,68±0,36 <sup>^#</sup>
	45	29,06±0,46	12,24±0,17 <sup>#</sup>	4,13±0,05	42,14±0,23
ТТЗ 1500 ДТ	3	26,81±0,44	10,89±0,17 <sup>^</sup>	4,18±0,04	40,60±0,16 <sup>#</sup>
	10	27,11±0,40	11,01±0,16 <sup>#</sup>	4,16±0,05	40,62±0,13 <sup>^#</sup>
	15	27,23±0,38	11,17±0,14 <sup>#</sup>	4,16±0,05	41,04±0,20 <sup>#</sup>
	24	27,76±0,41	11,47±0,14 <sup>#</sup>	4,12±0,05	41,35±0,38 <sup>^#</sup>
	45	28,71±0,39	12,14±0,12 <sup>#</sup>	4,12±0,05	42,30±0,24 <sup>#</sup>

Продолжение таблицы В.1

Группа	Срок	Толщина альв. контрфорса	Толщина восх. контрфорса	Высота тела	Высота альв. отростка
1	2	7	8	9	10
ДБК	3	2,87±0,05	3,04±0,05^	4,06±0,06	2,30±0,05
	10	2,89±0,05	3,09±0,05^	4,11±0,04	2,33±0,04
	15	2,81±0,05^	3,04±0,05^	4,16±0,04	2,33±0,04^
	24	2,93±0,05^	3,20±0,05	4,16±0,05	2,34±0,04^
	45	3,09±0,05	3,26±0,06	4,21±0,05	2,43±0,06^
НБ1000Д	3	2,69±0,05^	2,83±0,04^	3,94±0,04	2,16±0,04^
	10	2,69±0,05^	2,84±0,04^	3,93±0,05^	2,20±0,04
	15	2,70±0,05	2,91±0,05#	4,01±0,05	2,20±0,05#
	24	2,79±0,05#	3,04±0,06	4,10±0,05	2,29±0,05
	45	2,96±0,04	3,07±0,05^	4,17±0,04	2,33±0,04
НБ1000Д М	3	2,73±0,06	2,87±0,05^	3,99±0,05	2,20±0,05
	10	2,74±0,05	2,97±0,04	4,03±0,06	2,24±0,05
	15	2,81±0,05	3,07±0,06	4,07±0,05	2,34±0,05
	24	2,90±0,05	3,14±0,05	4,20±0,04	2,34±0,06
	45	3,06±0,05	3,21±0,05	4,23±0,06	2,39±0,05
НБ1000Д Т	3	2,66±0,04^	2,80±0,05^	3,91±0,05	2,11±0,05^
	10	2,70±0,05^	2,89±0,05^	3,94±0,05^	2,20±0,05
	15	2,77±0,04	3±0,05	4,04±0,06	2,19±0,06
	24	2,86±0,06	3,07±0,04	4,19±0,05	2,30±0,05
	45	2,86±0,12	3,10±0,05	4,17±0,05	2,34±0,05

Продолжение таблицы В.1

Группа	Срок	Толщина альв. контрфорса	Толщина восх. контрфорса	Высота тела	Высота альв. отростка
1	2	7	8	9	10
ТТЗ 1500Д	3	2,56±0,05^	2,70±0,05^#	3,84±0,05^	2,14±0,04^
	10	2,61±0,04^	2,80±0,05^	3,84±0,04^	2,20±0,05
	15	2,71±0,05	2,84±0,06^#	4,03±0,04	2,20±0,04
	24	2,76±0,06^	2,97±0,06^	4,13±0,06	2,21±0,05
	45	2,84±0,06^	3,01±0,05^#	4,16±0,04#	2,29±0,05
ТТЗ 1500 ДМ	3	2,77±0,05	2,90±0,05	4,03±0,06	2,24±0,05
	10	2,79±0,05	3,06±0,05#	4,11±0,05#	2,30±0,05
	15	2,86±0,06	3,07±0,06	4,14±0,05	2,41±0,05#
	24	2,93±0,04#	3,17±0,04	4,19±0,05	2,34±0,05
	45	3,10±0,05#	3,23±0,04#	4,24±0,05	2,40±0,05
ТТЗ 1500 ДТ	3	2,70±0,05^	2,86±0,06^	3,96±0,06	2,16±0,04^
	10	2,73±0,04^	2,93±0,04^	4,01±0,05	2,24±0,04
	15	2,79±0,05	3,03±0,04#	4,10±0,05	2,31±0,05
	24	2,89±0,06	3,10±0,05	4,17±0,05	2,33±0,04
	45	3,03±0,06	3,20±0,05#	4,21±0,05	2,37±0,06

Таблица В.2 - Показатели гистоморфометрии мышечного хряща нижних челюстей половозрелых белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Ширина зон мышечного хряща					
		общая	Покоя	пролиферации	гипертрофич. хряща	эрозивная	субхондр. Остеогенеза
1	2	3	4	5	6	7	8
ДБК	3	815,58±4,71	175,28±2,20	125,17±1,57	279,81±3,18	136,58±1,56	98,75±1,19*
	10	795,61±3,70*	170,97±1,94	122,47±1,52*	272,11±3,13*	132,81±1,53*	97,25±1,20*
	15	769,78±4,00*	165,56±1,91*	116,94±1,59*	264,50±3,03*	128,69±1,52*	94,08±1,24*
	24	753,89±3,78*	160,61±1,96*	115,33±1,21*	260,25±3,11*	125,67±1,54*	92,03±1,09*
	45	763,92±4,02*	165,22±1,99*	117,08±1,47*	262,53±3,19*	126,97±1,63*	92,11±1,22*
НБ 1000Д	3	770,17±4,84#	165,22±2,16#	117,53±1,58#	263,64±3,25#	129,56±1,61#	94,22±1,16#
	10	753,72±4,68^#	163,67±2,00#	113,67±1,13^#	258,56±3,29^#	125,53±1,65^#	92,31±1,20^#
	15	731,56±3,93^#	158,42±1,98^#	109,17±1,17^#	252,14±3,11^#	123,47±1,15^#	88,36±1,15^#
	24	719,53±3,41^#	157,72±2,07^#	106,50±1,13^#	249,69±2,69^#	120,14±1,42^#	85,47±1,19^#
	45	748,69±4,35^	166,36±1,96	111,56±1,19^#	259,56±3,24^	123,06±1,50^	88,17±1,21^#
НБ 1000Д М	3	785,94±5,24^	167,17±2,41^	119,06±1,49^	270,75±3,23	132,03±1,52	96,94±1,13
	10	773,19±5,17	165,67±1,97	115,78±1,09^	266,81±3,00	129,86±1,65	95,08±1,18
	15	758,11±4,38#	164,19±1,87	113,03±1,24#	260,56±3,01	128,14±1,51	92,19±1,18#
	24	739±4,11	158,14±2,07	111,14±1,15^#	258,06±3,07	123,97±1,61	88,11±1,18^
	45	744,94±4,33	165,14±1,95	111,92±1,15^	257,92±3,22	124,03±1,53	85,94±1,21^

Продолжение таблицы В.2

Группа	Сроки	Ширина зон мышечелкового хряща					
		общая	Покоя	пролиферации	гиперт. хряща	эрозивная	суб. Остеогенеза
1	2	3	4	5	6	7	8
НБ 1000Д Т	3	793,61±4,47#	168,53±2,02^	119,97±1,61^	273,89±3,01#	133,08±1,60	98,14±1,20#
	10	783,61±4,45#	168,17±1,93	118,25±1,60#	271,14±3,07#	130,03±1,61	96,03±1,24
	15	767,53±4,11#	164,89±1,92#	115,19±1,20#	264,72±3,13#	128,75±1,66#	93,97±1,12#
	24	747,92±4,15#	158,75±1,89	112,00±1,19#	262,56±3,11#	125,78±1,56#	88,83±1,20
	45	752,14±4,16	167,08±1,84	112,83±1,18^	260,72±3,09	123,64±1,54	87,86±1,17^
ТТЗ 1500Д	3	745,89±4,33#	157,11±2,06#	111,83±1,55#	259,22±3,09#	127,53±1,52#	90,19±1,17#
	10	739,17±3,90#	157,75±1,97#	110,39±1,14^#	256,03±3,16#	125,03±1,51#	89,97±1,12#
	15	722,86±5,03^#	155,00±2,00^#	108,28±1,23^#	249,64±2,59^#	122,06±1,53^#	87,89±1,23^#
	24	709,69±4,48^#	155,69±1,84^#	104,47±1,24^#	246,22±2,63^#	119,36±1,57^#	83,94±1,15^#
	45	725,00±4,21^#	157,86±1,94^#	108,28±1,22^#	252,08±3,24^#	121,25±1,59^#	85,53±1,21^#
ТТЗ 1500 ДМ	3	769,06±4,53^#	162,44±2,01^	116,92±1,51^#	266,28±3,01^	130,22±1,55^	93,19±1,22^
	10	762,47±4,37#	160,92±1,86^	115,03±1,23^#	264,75±3,13	128,92±1,60	92,86±1,12^
	15	747,89±5,11#	160,25±1,94	112,94±1,22#	259,61±3,12#	128,11±1,50#	86,97±1,21^
	24	732,56±4,20#	156,78±1,89	108,97±1,24^#	259,06±2,98#	123,89±1,58	83,86±1,15^
	45	733,86±4,58^	159,25±1,96	111,31±1,12^	255,56±3,21	121,75±1,47^	86,00±1,14^
ТТЗ 1500 ДТ	3	774,14±4,08^#	163,14±1,98^	118,08±1,12^#	267,81±3,10^	131,11±1,55^	94,00±1,20^#
	10	768,72±3,34^#	162,08±1,99^	117,08±1,56^#	266,22±3,12#	129,64±1,54	93,69±1,19#
	15	755,33±4,44#	161,06±1,91#	114,89±1,22#	263,61±2,97#	128,83±1,58#	86,94±1,16#
	24	737,53±4,86#	161,28±2,12	110,11±1,24^#	258,44±3,05#	123,86±1,67	83,83±1,22^
	45	740,08±4,17^	160,31±1,93	112,06±1,14^#	256,44±3,09	123,14±1,57	88,14±1,15^

Таблица В. 3 - Соотношение объемных компонентов в мышечковых хрящах нижней челюсти половозрелых белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки в днях	Объемная доля первичной спонгиозы в зоне субх. остеогенеза, %	Удельное количество клеток в зоне субх. остеогенеза, шт/мм <sup>2</sup>
1	2	3	4
ДБК	3	61,81±0,77*	55,17±0,78*
	10	60,78±0,79*	54,36±0,78*
	15	59,53±0,75*	52,69±0,79*
	24	58,06±0,75*	51,11±0,83*
	45	59,00±0,71*	52,03±0,73*
НБ 1000Д	3	59,56±0,77	52,72±0,80#
	10	58,28±0,76#	51,25±0,76^#
	15	56,25±0,77^#	49,22±0,39^#
	24	54,42±0,74^#	48,42±0,40^#
	45	56,06±0,79^#	50,00±0,76^
НБ 1000ДМ	3	59,97±0,80	53,03±0,76
	10	58,94±0,78	52,17±0,81
	15	58,00±0,76	51,00±0,79
	24	55,89±0,78	49,81±0,77
	45	55,97±0,80^	50,08±0,82
НБ 1000ДТ	3	60,11±0,78	53,00±0,76
	10	60,08±0,77	51,83±0,79^
	15	58,00±0,76	50,97±0,80
	24	57,14±0,80#	50,03±0,78
	45	55,94±0,81^	49,86±0,80

Продолжение таблицы В.3

Группа	Сроки в днях	Объемная доля первичной спонгиозы в зоне субх. остеогенеза, %	Удельное количество клеток в зоне субх. остеогенеза, шт/мм <sup>2</sup>
1	2	3	4
ТТЗ 1500Д	3	58,58±0,79#	51,08±0,75#
	10	57,83±0,78#	50,31±0,80#
	15	56,08±0,79^#	48,92±0,39^#
	24	53,78±0,81^#	47,92±0,40^#
	45	54,61±0,75^#	48,11±0,39^#
ТТЗ 1500 ДМ	3	59,94±0,74	52,06±0,79^
	10	56,83±0,80^	50,03±0,79^
	15	56,08±0,73^	49,11±0,77^
	24	53,11±0,77^	47,92±0,80^
	45	56,06±0,75^	49,11±0,80^
ТТЗ 1500 ДТ	3	59,94±0,82	52,08±0,78^
	10	56,97±0,78^	50,00±0,75^
	15	55,89±0,79^	49,03±0,81^
	24	52,94±0,77^	48,14±0,78^
	45	55,81±0,77^	49,00±0,81^

Таблица В.4 - Показатели минерального и химического состава ветви нижней челюсти половозрелых белых крыс при нанесении дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Содержание воды, %	Содержание орг. в-в, %	Содержание мин. в-в, %
1	2	3	4	5
ДБК	3	32,04±0,16*	29,92±0,50*	38,04±0,41
	10	33,34±0,21*	29,73±0,43*	36,93±0,48*
	15	34,20±0,35*	29,08±0,44*	36,72±0,64*
	24	33,24±0,18*	29,79±0,35	36,96±0,19*
	45	33,16±0,21*	28,57±0,41*	38,27±0,48*
НБ 1000Д	3	34,21±0,05^	29,95±0,46	35,84±0,47^
	10	34,16±0,20	29,89±0,51	35,95±0,41
	15	34,07±0,27#	29,82±0,48	36,10±0,57
	24	35,87±0,32^#	28,06±0,44^#	36,06±0,44^
	45	35,15±0,30^#	28,01±0,42	36,83±0,47
НБ 1000ДМ	3	32,84±0,25#	30,05±0,30	37,10±0,45
	10	32,87±0,30#	30,03±0,45	37,09±0,56
	15	32,91±0,26^#	30,00±0,40	37,09±0,51
	24	32,18±0,31^#	29,96±0,26#	37,86±0,29^#
	45	32,07±0,46#	29,84±0,31^#	38,09±0,56
НБ 1000ДТ	3	31,24±0,34#	30,83±0,41	37,92±0,43#
	10	32,73±0,31#	30,10±0,47	37,17±0,55
	15	32,06±0,30^#	29,98±0,40	37,96±0,40#
	24	31,63±0,26^#	29,98±0,44#	38,38±0,37^#
	45	32,91±0,33#	29,04±0,44	38,05±0,58#

Продолжение таблицы В.3

Группа	Сроки	Содержание воды, %	Содержание орг. в-в, %	Содержание мин. в-в, %
1	2	3	4	5
ТТЗ 1500Д	3	35,91±0,30#	29,12±0,42	34,92±0,47#
	10	37,99±0,41^#	28,06±0,48^	33,94±0,54^
	15	37,82±0,21^#	27,28±0,40^#	34,90±0,51^
	24	36,32±0,33^#	27,74±0,47^	35,95±0,28^#
	45	36,02±0,46^#	27,92±0,50	36,06±0,44^#
ТТЗ 1500 ДМ	3	33,07±0,28^#	29,90±0,44	37,03±0,55^
	10	34,11±0,40#	29,95±0,45#	35,94±0,37#
	15	33,16±0,39#	29,90±0,46#	36,93±0,55#
	24	34,18±0,34#	28,91±0,48	36,91±0,54
	45	33,96±0,42#	28,91±0,40	37,13±0,53
ТТЗ 1500 ДТ	3	32,89±0,29#	30,06±,044	37,05±0,54#
	10	33,15±0,43#	29,97±0,41#	36,88±0,34#
	15	33,13±0,31^#	29,82±0,46#	37,05±0,53#
	24	34,17±0,29#	28,95±0,46	36,88±0,51
	45	34,16±0,26^#	28,91±0,40	36,94±0,40

Продолжение таблицы В.4

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте, %				
		кальция	фосфора	кальций/фосфор	натрия	Калия
1	2	6	7	8	9	10
ДБК	3	20,05±0,27*	19,08±0,21	1,05±0,02*	1,69±0,03	1,20±0,02
	10	20,47±0,29*	20,03±0,30*	1,02±0,01*	1,71±0,03*	1,23±0,02*
	15	20,14±0,31*	20,05±0,29	1,01±0,02*	1,69±0,02*	1,20±0,02*
	24	20,10±0,34*	20,07±0,28	1,00±0,01*	1,65±0,03*	1,17±0,01*
	45	21,48±0,27	20,02±0,27	1,07±0,01	1,57±0,02*	1,13±0,01*
НБ 1000Д	3	19,96±0,33	19,11±0,31	1,05±0,01#	1,79±0,03^	1,32±0,02^
	10	19,97±0,34	20,02±0,31	1,00±0,01	1,83±0,02#^	1,33±0,02#^
	15	20,05±0,30	19,89±0,28	1,01±0,01	1,74±0,02#	1,27±0,02#^
	24	19,98±0,27	20,00±0,28	1,00±0,02	1,72±0,03#	1,23±0,02#^
	45	20,02±0,29^	20,01±0,32	1,00±0,01^	1,60±0,03#	1,17±0,01#^
НБ 1000ДМ	3	20,07±0,26	19,92±0,31^	1,01±0,02	1,70±0,02#	1,27±0,02^
	10	20,01±0,29	20,04±0,30	1,00±0,01	1,77±0,02	1,30±0,02^
	15	20,09±0,34	19,89±0,26	1,01±0,01	1,70±0,02	1,22±0,02
	24	20,19±0,32	20,02±0,31	1,01±0,01	1,65±0,03	1,17±0,01#
	45	21,10±0,30#	19,96±0,29	1,03±0,02#	1,55±0,02	1,13±0,02
НБ 1000ДТ	3	20,05±0,30	19,60±0,15	1,02±0,01	1,70±0,02#	1,25±0,02#
	10	20,08±0,30	19,94±0,30	1,01±0,01	1,76±0,02#	1,27±0,02#
	15	20,10±0,32	19,97±0,27	1,01±0,01	1,70±0,02	1,22±0,02
	24	21,07±0,28^#	19,77±0,28	1,07±0,01^#	1,63±0,02#	1,16±0,02#
	45	21,10±0,30#	19,89±0,30	1,06±0,01#	1,56±0,03	1,12±0,02#

Продолжение таблицы В.4

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте, %				
		кальция	фосфора	кальций/фосфор	натрия	Калия
1	2	6	7	8	9	10
ТТЗ 1500Д	3	19,09±0,30 <sup>^</sup>	19,87±0,24 <sup>^</sup>	0,96±0,01 <sup>^#</sup>	1,83±0,03 <sup>^</sup>	1,34±0,02 <sup>^</sup>
	10	19,92±0,29	20,02±0,31	1,00±0,01	1,85±0,02 <sup>^#</sup>	1,36±0,02 <sup>^#</sup>
	15	19,93±0,29	20,07±0,16	0,99±0,02	1,80±0,02 <sup>^#</sup>	1,30±0,02 <sup>^#</sup>
	24	19,97±0,31	20,08±0,31	1,00±0,01	1,71±0,03	1,28±0,01 <sup>^#</sup>
	45	20,04±0,25 <sup>^#</sup>	20,30±0,16	0,99±0,01 <sup>^#</sup>	1,65±0,03 <sup>^#</sup>	1,18±0,01 <sup>^</sup>
ТТЗ 1500 ДМ	3	20,01±0,32	19,99±0,32 <sup>^</sup>	1,00±0,01 <sup>^#</sup>	1,71±0,02 <sup>#</sup>	1,30±0,02 <sup>^</sup>
	10	20,01±0,31	19,90±0,28	1,01±0,01	1,80±0,03 <sup>^</sup>	1,31±0,02 <sup>^</sup>
	15	20,04±0,30	19,99±0,27	1,00±0,01	1,70±0,02 <sup>#</sup>	1,30±0,02 <sup>^</sup>
	24	20,08±0,33	20,03±0,29	1,00±0,01	1,70±0,03	1,22±0,02 <sup>^#</sup>
	45	21,08±0,29 <sup>#</sup>	20,00±0,25	1,05±0,01 <sup>#</sup>	1,60±0,03	1,16±0,02
ТТЗ 1500 ДТ	3	19,98±0,31	20,01±0,31	1,00±0,01 <sup>^#</sup>	1,74±0,02 <sup>#</sup>	1,27±0,02 <sup>^#</sup>
	10	19,99±0,25	19,98±0,30	1,00±0,01	1,79±0,02 <sup>^</sup>	1,30±0,02 <sup>^#</sup>
	15	20,56±0,32	20,00±0,28	1,03±0,01	1,70±0,02 <sup>#</sup>	1,23±0,02 <sup>#</sup>
	24	21,09±0,30 <sup>^#</sup>	20,08±0,24	1,05±0,01 <sup>^#</sup>	1,67±0,03	1,20±0,02 <sup>#</sup>
	45	21,12±0,31 <sup>#</sup>	20,02±0,31	1,06±0,01 <sup>#</sup>	1,59±0,02	1,12±0,02 <sup>#</sup>

Продолжение таблицы В.4

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте				
		магния, %	меди, мг%	железа, мг%	цинка, мг%	марганца, мг%
1	2	11	12	13	14	15
ДБК	3	3,84±0,05	3,36±0,05*	1,00±0,02	2,65±0,05	0,70±0,01
	10	3,94±0,05	3,28±0,04*	1,02±0,01	2,54±0,04*	0,67±0,01*
	15	4,03±0,06	3,23±0,05*	1,03±0,01*	2,51±0,03*	0,66±0,01*
	24	4,12±0,05*	3,10±0,05*	1,01±0,01*	2,48±0,04*	0,66±0,01*
	45	4,01±0,06	3,16±0,05*	0,99±0,02	2,56±0,04	0,67±0,01*
НБ 1000Д	3	4,06±0,06^	3,20±0,04^	1,07±0,01#^	2,50±0,04^	0,68±0,01
	10	4,02±0,06	3,15±0,05	1,04±0,01	2,35±0,04#^	0,65±0,01#
	15	4,21±0,06#^	3,00±0,05#^	1,00±0,02	2,30±0,03#^	0,63±0,01#
	24	4,15±0,06	3,14±0,04	1,03±0,01	2,27±0,04#^	0,62±0,01^
	45	4,10±0,06	3,10±0,04#	1,01±0,01	2,38±0,04#^	0,64±0,01^
НБ 1000ДМ	3	4,01±0,06^	3,32±0,05	1,01±0,02#	2,61±0,04	0,70±0,01
	10	4,01±0,07	3,04±0,06^	1,01±0,02	2,49±0,04#	0,70±0,01#
	15	4,01±0,06#	3,21±0,05#	1,00±0,01	2,39±0,04^	0,65±0,01
	24	4,02±0,06	3,02±0,05	1,00±0,01	2,39±0,02#	0,66±0,01#
	45	4,01±0,06	3,20±0,05	1,00±0,02	2,41±0,10	0,67±0,01#
НБ 1000ДТ	3	4,00±0,06	3,37±0,05#	1,03±0,01	2,60±0,04	0,70±0,01
	10	4,01±0,06	3,33±0,05#	1,00±0,01	2,57±0,04#	0,69±0,01#
	15	4,01±0,06#	3,22±0,05#	1,00±0,02	2,48±0,04#	0,69±0,01^#
	24	3,99±0,06	3,17±0,05	1,02±0,02	2,49±0,04#	0,67±0,01#
	45	3,98±0,06	3,27±0,04#	1,00±0,02	2,58±0,04#	0,66±0,01

Продолжение таблицы В.4

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте				
		магния, %	меди, мг%	железа, мг%	цинка, мг%	марганца, мг%
1	2	11	12	13	14	15
ТТЗ 1500Д	3	4,16±0,06 <sup>^</sup>	3,01±0,05 <sup>^</sup>	1,05±0,01 <sup>^</sup>	2,41±0,04 <sup>^</sup>	0,67±0,01
	10	4,03±0,07	3,07±0,04 <sup>#^</sup>	1,06±0,01	2,23±0,04 <sup>^#</sup>	0,62±0,01 <sup>^#</sup>
	15	4,31±0,06 <sup>^#</sup>	2,99±0,05 <sup>^#</sup>	1,00±0,01	2,26±0,04 <sup>^#</sup>	0,61±0,01 <sup>^#</sup>
	24	4,29±0,06 <sup>^#</sup>	3,03±0,05 <sup>#</sup>	1,02±0,01	2,24±0,04 <sup>^#</sup>	0,63±0,01
	45	4,19±0,06	3,05±0,05 <sup>#</sup>	1,00±0,01	2,32±0,04 <sup>^#</sup>	0,62±0,01 <sup>^</sup>
ТТЗ 1500 ДМ	3	4,01±0,05 <sup>^</sup>	3,04±0,06 <sup>^</sup>	1,00±0,01	2,50±0,04 <sup>^</sup>	0,70±0,01
	10	4,01±0,07	3,21±0,04 <sup>#</sup>	1,01±0,02	2,39±0,04 <sup>^#</sup>	0,61±0,01 <sup>^</sup>
	15	4,02±0,07 <sup>#</sup>	3,02±0,05 <sup>^</sup>	1,00±0,01	2,31±0,03 <sup>^</sup>	0,63±0,01
	24	4,02±0,06 <sup>#</sup>	3,02±0,04	1,00±0,01	2,35±0,04 <sup>^</sup>	0,64±0,01
	45	4,02±0,06	3,11±0,04	1,00±0,02	2,42±0,04 <sup>^</sup>	0,65±0,01 <sup>#</sup>
ТТЗ 1500 ДТ	3	4,00±0,06	3,30±0,04 <sup>#</sup>	1,00±0,02	2,51±0,04 <sup>^</sup>	0,70±0,01 <sup>#</sup>
	10	4,00±0,07	3,20±0,04 <sup>#</sup>	1,00±0,01 <sup>#</sup>	2,40±0,04 <sup>^#</sup>	0,69±0,01 <sup>#</sup>
	15	4,03±0,06 <sup>#</sup>	3,17±0,04 <sup>#</sup>	1,00±0,01	2,41±0,04 <sup>#</sup>	0,61±0,01 <sup>^</sup>
	24	4,07±0,06 <sup>#</sup>	3,11±0,04	1,00±0,02	2,39±0,04 <sup>#</sup>	0,65±0,01
	45	4,00±0,06 <sup>#</sup>	3,19±0,04 <sup>#</sup>	1,00±0,02	2,49±0,04 <sup>#</sup>	0,67±0,01 <sup>#</sup>

Таблица В. 5 - Результаты рентгеноструктурного исследования костного вещества нижней челюсти половозрелых белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Размер элемент. ячейки вдоль оси а, $10^{-10}$ М	Размер элемент. ячейки вдоль оси с, $10^{-10}$ М	Соотношение с/а, $10^2$	Размер блоков когер. рассеивания, нМ	Коэффициент микротекстурирования, у.е.
1	2	3	4	5	6	7
ДБК	3	9,391±0,003 <sup>^</sup>	6,853±0,002 <sup>^</sup>	72,98±0,02	40,06±0,57 <sup>^</sup>	0,3635±0,0038*
	10	9,393±0,003 <sup>^</sup>	6,855±0,002 <sup>^</sup>	72,98±0,04	40,09±0,52 <sup>^</sup>	0,3636±0,0036*
	15	9,395±0,002 <sup>^</sup>	6,858±0,003 <sup>^</sup>	73,00±0,03	40,58±0,52 <sup>^</sup>	0,3614±0,0037*
	24	9,402±0,004 <sup>^</sup>	6,862±0,003 <sup>^</sup>	72,98±0,05	42,56±0,47 <sup>^</sup>	0,3534±0,0043*
	45	9,396±0,002 <sup>^</sup>	6,856±0,003 <sup>^</sup>	72,96±0,04	41,28±0,52 <sup>^</sup>	0,3619±0,0035*
НБ 1000Д	3	9,402±0,003 <sup>^</sup>	6,864±0,003 <sup>^</sup>	73,01±0,03	40,77±0,57	0,3434±0,0041*
	10	9,408±0,003 <sup>^</sup>	6,868±0,004 <sup>^</sup>	73,00±0,05	41,63±0,52	0,3391±0,0039*
	15	9,412±0,003 <sup>^</sup>	6,872±0,002 <sup>^</sup>	73,02±0,04	42,86±0,47 <sup>^</sup>	0,3347±0,0037*
	24	9,414±0,003 <sup>^</sup>	6,875±0,004 <sup>^</sup>	73,03±0,04	43,43±0,63 <sup>^</sup>	0,3374±0,0034*
	45	9,402±0,003 <sup>^</sup>	6,868±0,003 <sup>^</sup>	73,04±0,02	42,14±0,57 <sup>^</sup>	0,3458±0,0037*
НБ 1000Д М	3	9,401±0,003	6,862±0,003 <sup>^</sup>	73,00±0,04	40,36±0,51	0,3517±0,0034*
	10	9,404±0,003 <sup>^</sup>	6,863±0,003 <sup>^</sup>	72,99±0,03	41,07±0,41	0,3499±0,0032*
	15	9,406±0,003 <sup>^</sup>	6,867±0,003 <sup>^</sup>	73,01±0,03	41,50±0,45	0,3492±0,0037* <sup>^</sup>
	24	9,407±0,004	6,860±0,009	72,93±0,09	41,85±0,44	0,3504±0,0039 <sup>^</sup>
	45	9,401±0,002	6,861±0,003	72,98±0,04	40,97±0,49	0,3591±0,0038 <sup>^</sup>

Продолжение таблицы В.5

Группа	Сроки	Размер элемент. ячейки вдоль оси <i>a</i> , 10-10 М	Размер элемент. ячейки вдоль оси <i>c</i> , 10-10 М	Соотношение <i>c/a</i> , 10 <sup>2</sup>	Размер блоков когер. рас- сеивания, нМ	Коэффициент микротекстури- рования, у.е.
1	2	3	4	5	6	7
НБ 1000Д Т	3	9,396±0,003	6,861±0,003	73,02±0,05	40,13±0,45	0,3532±0,0037
	10	9,398±0,003*	6,862±0,003	73,02±0,04	40,39±0,46	0,3512±0,0036*^
	15	9,400±0,003*	6,864±0,002*	73,02±0,04	41,19±0,36*	0,3506±0,0043^
	24	9,404±0,002*	6,863±0,003*	72,98±0,03	41,09±0,41*	0,3548±0,0037^
	45	9,397±0,003	6,859±0,002	72,99±0,03	40,49±0,36*	0,3603±0,0034^
ТТЗ 1500Д	3	9,407±0,004^	6,869±0,003^	73,02±0,04	41,26±0,66	0,3366±0,0037*
	10	9,415±0,003^	6,873±0,003^	73,00±0,04	42,34±0,44^	0,3284±0,0035*
	15	9,418±0,003^	6,881±0,003^	73,06±0,05	43,42±0,53^	0,3246±0,0035*
	24	9,422±0,003^	6,869±0,005	72,91±0,12	44,52±0,49^	0,3263±0,0038*
	45	9,411±0,002^	6,875±0,003^	73,05±0,04	43,43±0,47^	0,3391±0,0038*
ТТЗ 1500 ДМ	3	9,404±0,003^	6,864±0,003^	72,99±0,05	40,02±0,46	0,3538±0,0047^
	10	9,406±0,003^	6,866±0,003^	72,99±0,03	41,24±0,46	0,3497±0,0031*^
	15	9,408±0,003*^	6,870±0,003*^	73,03±0,04	41,90±0,41*	0,3454±0,0034*^
	24	9,411±0,003*	6,862±0,003	72,92±0,04	42,34±0,48*	0,3462±0,0045^
	45	9,404±0,003	6,864±0,004	73,00±0,04	41,17±0,41*	0,3547±0,0042^
ТТЗ 1500 ДТ	3	9,398±0,003	6,859±0,003*	72,98±0,04	39,90±0,40	0,3549±0,0040^
	10	9,401±0,003*	6,862±0,003*	72,99±0,04	40,79±0,42*	0,3501±0,0038*^
	15	9,404±0,003*^	6,866±0,003*	73,01±0,03	41,28±0,40*	0,3495±0,0041^
	24	9,409±0,002*	6,859±0,003	72,90±0,04	42,07±0,38*	0,3502±0,0037^
	45	9,401±0,003*	6,860±0,003*	72,97±0,04	40,97±0,45*	0,3588±0,0035^

## Приложение Г

Результаты исследования влияния натрия бензоата и тартразина на морфогенез нижнего резца

Таблица Г.1 - Показатели органометрии (в мм) нижних зубов половозрелых белых крыс после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Срок	Длина резца	Толщина резца	Высота резца	Ширина молярного ряда	Длина молярного ряда
1	2	3	4	5	6	7
КПК	3	21,10±0,28	1,14±0,02	1,59±0,03	1,94±0,04	6,83±0,04
	10	21,30±0,33	1,19±0,03	1,66±0,02	1,99±0,03	6,89±0,04
	15	21,56±0,35	1,20±0,02	1,69±0,03	2,00±0,03	6,90±0,05
	24	22,03±0,32	1,29±0,03	1,73±0,04	2,00±0,03	6,90±0,05
	45	22,34±0,31	1,36±0,02	1,80±0,03	2,00±0,03	6,96±0,06
НБ 1000	3	19,83±0,30*	1,04±0,02*	1,49±0,03*	1,90±0,03	6,83±0,06
	10	20,04±0,30*	1,07±0,03*	1,53±0,03*	1,90±0,03	6,79±0,05
	15	20,24±0,32*	1,14±0,02	1,59±0,03*	1,90±0,03*	6,80±0,05
	24	20,86±0,35*	1,21±0,03	1,61±0,03*	1,90±0,04	6,81±0,07
	45	21,39±0,35	1,29±0,03*	1,73±0,03	1,94±0,04	6,86±0,06
НБ 1000M	3	20,13±0,34*	1,10±0,02	1,53±0,03	1,93±0,04	6,83±0,07
	10	20,47±0,31	1,14±0,02	1,59±0,03*	1,91±0,03	6,81±0,06
	15	20,59±0,30	1,20±0,03	1,64±0,03	1,96±0,04	6,81±0,07
	24	21,46±0,29	1,29±0,03	1,70±0,03	1,99±0,03	6,87±0,04
	45	22,14±0,34	1,33±0,02	1,77±0,04	1,99±0,03	6,87±0,06

Продолжение таблицы Г.1

Группа	Срок	Длина резца	Толщина резца	Высота резца	Ширина молярного ряда	Длина молярного ряда
1	2	3	4	5	6	7
НБ 1000Т	3	20,26±0,31	1,11±0,03 <sup>^</sup>	1,51±0,03	1,90±0,03	6,87±0,05
	10	19,97±0,87	1,16±0,02 <sup>^</sup>	1,58±0,03*	1,90±0,05	6,84±0,09
	15	20,71±0,26	1,23±0,02 <sup>^</sup>	1,67±0,06	1,96±0,06	6,87±0,09
	24	21,69±0,27	1,26±0,02	1,70±0,05	1,96±0,06	6,83±0,10
	45	22,24±0,33	1,32±0,02	1,80±0,05	1,97±0,05	6,90±0,10
ТТЗ 1500	3	19,51±0,26*	1,01±0,03*	1,44±0,02*	1,86±0,03	6,76±0,06
	10	19,66±0,28*	1,07±0,02*	1,49±0,03*	1,87±0,03*	6,77±0,07
	15	19,97±0,31*	1,09±0,03*	1,54±0,02*	1,87±0,03*	6,80±0,05
	24	20,54±0,27*	1,19±0,03*	1,60±0,03*	1,83±0,07*	6,80±0,07
	45	21,41±0,30*	1,24±0,03*	1,70±0,03*	1,93±0,03	6,81±0,05
ТТЗ 1500 М	3	20,04±0,27*	1,06±0,02*	1,49±0,03*	1,91±0,03	6,77±0,04
	10	20,26±0,30*	1,06±0,01*	1,48±0,02*	1,90±0,03*	6,80±0,10
	15	20,36±0,27*	1,08±0,01*	1,54±0,03*	1,94±0,03	6,87±0,06
	24	21,27±0,30	1,18±0,02*	1,60±0,03*	1,91±0,06	6,87±0,09
	45	22,14±0,36	1,26±0,02*	1,70±0,03*	1,96±0,06	6,94±0,11
ТТЗ 1500 Т	3	20,06±0,29*	1,08±0,01* <sup>^</sup>	1,50±0,03	1,91±0,04	6,84±0,11
	10	20,37±0,27*	1,06±0,01*	1,48±0,02*	1,91±0,05	6,81±0,09
	15	20,56±0,30	1,08±0,01*	1,54±0,02*	1,93±0,04	6,90±0,10
	24	21,50±0,28 <sup>^</sup>	1,17±0,02*	1,60±0,03*	1,97±0,05	6,84±0,10
	45	22,23±0,36	1,24±0,02*	1,69±0,05	1,96±0,04	6,96±0,09

Примечание: \* - здесь и далее обозначает достоверное отличие от группы контрольных (КПК) животных ( $p < 0,05$ );

<sup>^</sup> - здесь и далее - достоверное отличие от аналогичной группы, получавшей пищевые добавки без применения корректоров ( $p < 0,05$ ).

Таблица Г.2 - Показатели гистоморфометрии нижнего резца половозрелых белых крыс после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Срок (дни)	Ширина слоя				Мезио-дистальный размер
		одонтобластов	предентина	дентина	общая	
1	2	3	4	5	6	7
КПК	3	59,82±0,85	43,16±0,55	138,14±2,06	181,30±1,99	931,53±13,95
	10	57,93±0,90	43,07±0,58	140,26±2,14	183,33±2,48	934,19±10,86
	15	57,78±0,91	42,01±0,55	140,32±1,97	182,33±1,97	942,32±14,69
	24	58,00±1,04	41,95±0,61	142,41±1,79	184,36±1,96	950,53±12,85
	45	56,95±0,90	41,14±0,73	143,27±2,04	184,41±2,59	952,07±10,96
НБ 1000	3	54,18±0,96*	40,37±0,63*	130,13±1,85*	170,50±1,86*	894,67±11,23
	10	54,55±1,13*	39,95±0,63*	131,05±1,69*	171,00±1,72*	896,02±13,62*
	15	54,81±0,86*	40,41±0,53	132,93±1,65*	173,34±2,05*	901,55±13,44
	24	54,15±1,08*	40,16±0,67	136,53±1,67*	176,69±2,00*	915,06±13,22
	45	54,78±0,96	40,08±0,59	139,15±1,82	179,22±2,17	933,70±13,29
НБ 1000М	3	53,11±0,96*	39,20±0,61*	125,81±1,69*	165,01±1,84*	886,39±13,16*
	10	53,18±0,97*	39,22±0,59*	126,91±1,61*	166,13±1,98*	889,71±2,02*
	15	53,97±1,04*	39,20±0,63*	129,94±1,55*	169,15±2,04*	896,06±13,32*
	24	54,04±1,02*	39,99±0,56*	132,44±1,72*	172,43±1,48*	906,30±12,25*
	45	53,99±0,86*	39,78±0,58	137,50±2,04	177,27±1,95*	919,88±13,58

Продолжение таблицы Г.2

Группа	Срок (дни)	Ширина слоя				Мезио-дистальный размер
		одонтобластов	предентина	дентина	общая	
1	2	3	4	5	6	7
НБ 1000Т	3	56,16±0,93*	41,51±0,59	133,37±1,60	174,88±1,64*	922,04±13,60
	10	55,94±1,02	41,89±0,65	134,18±1,71*	176,07±1,84*	929,31±12,67
	15	57,12±1,01	41,95±0,70	139,53±1,99^	181,49±2,40^	940,51±13,88
	24	56,89±0,99	42,33±0,68^	139,93±2,12	182,26±2,16	950,18±13,98
	45	55,99±1,05	41,41±0,54	143,27±2,00	184,68±2,02	959,84±8,11
ТТЗ 1500	3	55,350,93*	40,680,58*	132,031,53*^	172,711,48*^	870,6831,30
	10	56,14±0,94^	40,74±0,67*	133,27±1,75*^	174,01±2,26*^	913,79±13,29
	15	56,32±1,01	40,99±0,72	135,36±1,56^	176,35±2,01^	922,50±14,08
	24	56,79±0,96	41,09±0,65	137,10±2,02	178,19±1,87*^	943,58±13,44
	45	56,19±0,90	41,20±0,64	140,29±1,93	181,50±2,01	952,59±12,89
ТТЗ 1500 М	3	56,91±1,00*	41,86±0,61	134,65±1,50	176,51±1,17^	920,14±13,52
	10	57,08±0,95	42,24±0,61^	136,25±1,68^	178,49±1,37^	935,94±12,09^
	15	56,88±0,86	42,29±0,69^	139,84±1,92^	182,13±1,76^	944,61±13,08^
	24	57,10±0,96	42,24±0,60^	140,18±1,99	182,42±2,18	951,59±13,98
	45	56,97±0,95	41,68±0,61	138,04±1,80	179,71±1,57	954,81±9,71
ТТЗ 1500 Т	3	54,94±0,87*	40,10±0,60*	133,15±1,87^	173,25±2,04^	912,44±12,70
	10	55,93±1,05	41,13±0,67*	176,19±1,71^	176,19±1,85*^	924,56±13,58^
	15	55,87±0,95	41,12±0,53^	137,04±1,86^	178,17±2,10^	928,12±13,66
	24	56,89±1,02	41,97±0,63^	138,10±1,82^	180,07±2,05^	950,18±11,95^
	45	56,21±0,97	41,18±0,66	140,87±1,86	182,05±1,88	948,50±13,45

Таблица Г.3 – Показатели минерального и химического состава дентина нижнего резца у половозрелых белых крыс после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Содержание воды, %	Содержание орг. в-в, %	Содержание мин. в-в, %
1	2	3	4	5
КПК	3	10,75±0,24	20,30±0,30	68,95±0,31
	10	11,11±0,44	20,18±0,34	68,71±0,35
	15	11,16±0,39	19,99±0,29	68,85±0,43
	24	10,78±0,28	19,77±0,24	69,44±0,38
	45	10,35±0,11	19,69±0,03	69,96±0,11
НБ 1000	3	14,76±0,54*	19,09±0,25*	66,14±0,63*
	10	14,73±0,45*	19,05±0,28*	66,22±0,50*
	15	14,85±0,41*	18,98±0,27*	66,16±0,44*
	24	13,57±0,50*	19,02±0,22*	67,41±0,57*
	45	12,85±0,43*	19,04±0,31	68,11±0,43*
НБ 1000М	3	13,34±0,24*^	19,66±0,25	67,00±0,20*
	10	12,38±0,52^	19,73±0,27	67,88±0,62
	15	12,21±0,59^	19,69±0,30	68,10±0,66^
	24	11,70±0,41^	19,86±0,29	68,44±0,57
	45	12,80±0,49*	19,11±0,28	68,09±0,53*
НБ 1000Т	3	12,00±0,51*^	20,02±0,29^	67,98±0,60
	10	11,72±0,31^	20,03±0,29^	68,26±0,51^
	15	11,35±0,31^	19,81±0,31	68,84±0,42^
	24	10,93±0,40^	19,73±0,28	69,34±0,33^
	45	10,84±0,34^	19,62±0,19	69,54±0,37^

Продолжение таблицы Г.3

Группа	Сроки	Содержание воды, %	Содержание орг. в-в, %	Содержание мин. в-в, %
1	2	3	4	5
ТТЗ 1500	3	14,75±0,40*	19,02±0,27*	66,22±0,58*
	10	15,13±0,59*	19,02±0,30*	65,85±0,65*
	15	15,78±0,55*	18,14±0,32*	66,08±0,71*
	24	15,65±0,23*	18,03±0,30*	66,33±0,33*
	45	14,25±0,41*	18,77±0,31*	66,98±0,38*
ТТЗ 1500 М	3	13,22±0,21*^	19,41±0,27	67,38±0,27*
	10	13,03±0,34*^	19,35±0,26	67,61±0,32*^
	15	11,82±0,40^	19,38±0,26^	68,80±0,59^
	24	11,82±0,40^	19,38±0,26^	68,80±0,59^
	45	11,53±0,29*^	19,42±0,21	69,05±0,44^
ТТЗ 1500 Т	3	12,37±0,44*^	19,72±0,29	67,91±0,52^
	10	12,15±0,42^	19,66±0,28	68,19±0,46^
	15	11,81±0,56^	19,59±0,33^	68,60±0,43^
	24	11,21±0,24^	19,43±0,23^	69,36±0,27^
	45	11,17±0,35*^	19,50±0,30	69,32±0,59^

Продолжение таблицы Г.3

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте, %					
		кальция	фосфора	кальций/фосфор	натрия	калия	Фтора
1	2	6	7	8	9	10	11
КПК	3	26,06±0,30	13,51±0,10	1,93±0,02	0,90±0,01	0,62±0,01	2,00±0,03
	10	26,51±0,36	13,68±0,13	1,94±0,01	0,88±0,01	0,61±0,01	2,00±0,03
	15	26,76±0,38	13,75±0,17	1,95±0,02	0,85±0,01	0,60±0,01	2,09±0,03
	24	27,06±0,43	13,81±0,16	1,96±0,02	0,83±0,01	0,57±0,01	2,13±0,03
	45	27,36±0,40	13,86±0,15	1,97±0,02	0,81±0,01	0,55±0,01	2,15±0,02
НБ 1000	3	24,11±0,33*	13,99±0,21	1,72±0,02*	1,00±0,02*	0,70±0,01*	1,81±0,03*
	10	24,97±0,41*	14,02±0,20	1,78±0,02*	0,99±0,02*	0,65±0,01*	1,88±0,03*
	15	24,92±0,38*	14,05±0,25	1,77±0,01*	0,90±0,01*	0,62±0,01	1,99±0,03*
	24	25,79±0,34*	14,32±0,21	1,80±0,01*	0,86±0,01	0,60±0,01	2,02±0,03*
	45	26,05±0,35*	14,02±0,15	1,86±0,01*	0,89±0,02*	0,60±0,01*	2,02±0,03*
НБ 1000М	3	25,84±0,34^	13,99±0,14*	1,85±0,01*^	0,93±0,01^	0,64±0,01^	1,98±0,03^
	10	26,00±0,38	13,98±0,20	1,86±0,02*^	0,90±0,01^	0,64±0,01^	1,99±0,03^
	15	26,12±0,41	14,06±0,19	1,86±0,01*^	0,87±0,01	0,61±0,01	2,01±0,02
	24	26,06±0,41	14,00±0,11	1,86±0,02*^	0,81±0,01^	0,58±0,01	2,01±0,03*
	45	26,22±0,34*	14,20±0,21	1,85±0,01*	0,83±0,01^	0,58±0,01	2,09±0,03
НБ 1000Т	3	25,94±0,38	13,87±0,19	1,87±0,02*^	0,92±0,01^	0,63±0,01^	2,00±0,03^
	10	26,08±0,26^	13,98±0,13	1,87±0,01*^	0,90±0,01^	0,62±0,01	2,00±0,03^
	15	26,55±0,28^	13,99±0,15	1,90±0,01^	0,86±0,02	0,60±0,01	2,01±0,03
	24	26,91±0,25^	13,98±0,18	1,93±0,01^	0,84±0,01	0,56±0,01^	2,10±0,03
	45	27,29±0,41^	13,98±0,22	1,95±0,02^	0,80±0,01^	0,56±0,01^	2,17±0,03^

Продолжение таблицы Г.3

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте, %					
		кальция	фосфора	кальций/фосфор	натрия	калия	Фтора
1	2	6	7	8	9	10	11
ТТЗ 1500	3	24,10±0,34*	14,05±0,22*	1,72±0,01*	1,00±0,01*	0,70±0,01*	1,83±0,03*
	10	24,02±0,38*	14,05±0,17	1,71±0,02*	1,00±0,02*	0,67±0,01*	1,85±0,03*
	15	24,07±0,33*	14,06±0,23	1,71±0,02*	0,94±0,01*	0,65±0,01*	1,98±0,03*
	24	25,00±0,35*	14,03±0,18	1,78±0,02*	0,90±0,02*	0,62±0,01*	1,98±0,03*
	45	25,86±0,40*	14,05±0,19	1,84±0,01*	0,89±0,02*	0,60±0,01*	2,01±0,03*
ТТЗ 1500 М	3	25,35±0,35^	14,08±0,12*	1,80±0,01*^	0,95±0,02*^	0,66±0,01*^	1,99±0,03^
	10	25,51±0,37^	14,34±0,14*	1,78±0,02*^	0,90±0,01^	0,65±0,01*	1,94±0,03^
	15	26,39±0,42^	14,29±0,17*	1,85±0,02*^	0,85±0,02^	0,60±0,01^	2,00±0,03
	24	26,39±0,42^	14,29±0,17	1,85±0,02*	0,85±0,02	0,60±0,01	2,00±0,03*
	45	26,78±0,30	14,19±0,16	1,89±0,01*^	0,83±0,01^	0,57±0,01	2,10±0,03^
ТТЗ 1500 Т	3	25,65±0,35^	14,01±0,10*	1,83±0,02*^	0,94±0,01^	0,65±0,01^	1,93±0,03^
	10	25,91±0,41^	13,98±0,20	1,85±0,01*^	0,92±0,01^	0,63±0,01^	1,96±0,03^
	15	26,21±0,26^	14,16±0,16	1,85±0,02*^	0,88±0,01^	0,61±0,01^	2,00±0,03
	24	26,49±0,23^	14,21±0,08*	1,86±0,01*^	0,84±0,01^	0,58±0,01^	2,07±0,03^
	45	26,93±0,24^	14,15±0,10	1,90±0,01*^	0,82±0,02^	0,57±0,01	2,14±0,03^

Продолжение таблицы Г.3

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте				
		магния, %	меди, мг%	железа, мг%	цинка, мг%	марганца, мг%
1	2	12	13	14	15	16
КБК	3	2,12±0,03	2,89±0,04	0,84±0,01	2,24±0,03	0,78±0,01
	10	2,16±0,03	2,87±0,04	0,82±0,01	2,22±0,03	0,77±0,01
	15	2,20±0,03	2,84±0,05	0,82±0,01	2,19±0,03	0,76±0,01
	24	2,27±0,02	2,81±0,04	0,84±0,02	2,15±0,03	0,74±0,01
	45	2,32±0,03	2,79±0,04	0,83±0,02	2,13±0,03	0,73±0,01
НБ 1000	3	2,29±0,04*	2,68±0,04*	0,88±0,01	2,01±0,03*	0,70±0,01*
	10	2,29±0,04*	2,66±0,44*	0,86±0,01*	2,00±0,03	0,70±0,01*
	15	2,36±0,04*	2,61±0,04*	0,85±0,02	2,01±0,03	0,70±0,01*
	24	2,38±0,03*	2,66±0,04*	0,83±0,04	2,04±0,03	0,71±0,01*
	45	2,43±0,03*	2,70±0,04	0,85±0,01	2,02±0,03*	0,70±0,01*
НБ 1000М	3	2,21±0,04	2,79±0,04	0,90±0,02*	2,01±0,04*	0,74±0,01*^
	10	2,29±0,04*	2,80±0,03^	0,89±0,02*	2,01±0,03*	0,74±0,01^
	15	2,29±0,04	2,73±0,04	0,83±0,01	2,13±0,03^	0,70±0,01*
	24	2,31±0,03	2,75±0,03	0,90±0,01*	2,00±0,03*	0,70±0,01*
	45	2,40±0,04	2,68±0,04	0,85±0,01	2,07±0,03	0,70±0,01

Продолжение таблицы Г.3

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте				
		магния, %	меди, мг%	железа, мг%	цинка, мг%	марганца, мг%
1	2	12	13	14	15	16
НБ 1000Т	3	2,20±0,03	2,82±0,04 <sup>^</sup>	0,86±0,01	2,16±0,03 <sup>^</sup>	0,75±0,01* <sup>^</sup>
	10	2,22±0,03	2,79±0,04 <sup>^</sup>	0,85±0,01*	2,15±0,03 <sup>^</sup>	0,75±0,01 <sup>^</sup>
	15	2,22±0,03 <sup>^</sup>	2,79±0,04 <sup>^</sup>	0,84±0,01	2,15±0,04 <sup>^</sup>	0,74±0,01 <sup>^</sup>
	24	2,27±0,04 <sup>^</sup>	2,77±0,04	0,85±0,01	2,14±0,03 <sup>^</sup>	0,73±0,01
	45	2,32±0,04 <sup>^</sup>	2,76±0,04	0,84±0,02	2,13±0,03 <sup>^</sup>	0,72±0,01
ТТЗ 1500	3	2,32±0,04*	2,62±0,04*	0,90±0,02*	2,00±0,04*	0,70±0,01*
	10	2,33±0,04*	2,59±0,04*	0,88±0,01*	2,00±0,03*	0,70±0,01*
	15	2,39±0,04*	2,59±0,04*	0,87±0,01*	2,00±0,03*	0,70±0,01*
	24	2,41±0,04*	2,62±0,04	0,89±0,02	2,02±0,03	0,70±0,01*
	45	2,44±0,04*	2,63±0,04*	0,86±0,01	2,00±0,03*	0,70±0,04
ТТЗ 1500 М	3	2,21±0,04	2,73±0,04*	0,90±0,01*	2,01±0,03*	0,72±0,01*
	10	2,25±0,04	2,71±0,04* <sup>^</sup>	0,89±0,01*	2,09±0,03*	0,73±0,01* <sup>^</sup>
	15	2,36±0,03*	2,70±0,04*	0,86±0,02	2,01±0,03*	0,71±0,01*
	24	2,36±0,03*	2,70±0,04	0,86±0,02	2,01±0,03*	0,71±0,01
	45	2,36±0,03	2,68±0,04	0,84±0,02	2,08±0,03	0,71±0,01
ТТЗ 1500 Т	3	2,21±0,03 <sup>^</sup>	2,78±0,04 <sup>^</sup>	0,86±0,01	2,14±0,03 <sup>^</sup>	0,73±0,01* <sup>^</sup>
	10	2,26±0,03*	2,77±0,04 <sup>^</sup>	0,86±0,02*	2,12±0,03* <sup>^</sup>	0,72±0,01*
	15	2,27±0,03 <sup>^</sup>	2,75±0,04 <sup>^</sup>	0,85±0,01	2,13±0,03 <sup>^</sup>	0,73±0,01*
	24	2,30±0,03	2,73±0,04	0,84±0,01	2,10±0,03	0,72±0,01
	45	2,34±0,03	2,74±0,03	0,85±0,02	2,11±0,03 <sup>^</sup>	0,73±0,01

Таблица Г. 4 - Результаты рентгеноструктурного исследования биоминерала дентина нижнего резца у половозрелых белых крыс после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Размер элемент. ячейки вдоль оси а, $10^{-10}$ М	Размер элемент. ячейки вдоль оси с, $10^{-10}$ М	Соотношение с/а, $10^2$	Размер блоков когер. рассеивания, нМ	Коэффициент микротекстурирования, у.е.
1	2	3	4	5	6	7
КПК	3	9,362±0,002	6,821±0,003	72,86±0,03	29,13±0,35	0,5553±0,0040
	10	9,364±0,003	6,822±0,003	72,85±0,04	29,16±0,38	0,5495±0,0084
	15	9,366±0,003	6,823±0,003	72,85±0,05	29,57±0,31	0,5604±0,0042
	24	9,366±0,002	6,825±0,003	72,87±0,04	29,90±0,32	0,5622±0,0048
	45	9,368±0,003	6,827±0,002	72,88±0,04	30,17±0,32	0,5657±0,0044
НБ 1000	3	9,3809±0,004^	6,836±0,003^	72,88±0,04	30,90±0,43^	0,5096±0,0043*
	10	9,382±0,003^	6,839±0,003^	72,89±0,03	31,46±0,43^	0,5137±0,0041*
	15	9,381±0,003^	6,837±0,003^	72,88±0,05	31,52±0,39^	0,5149±0,0034*
	24	9,388±0,002^	6,839±0,003^	72,85±0,03	31,12±0,43^	0,5241±0,0040*
	45	9,382±0,004^	6,836±0,003	72,86±0,05	31,16±0,47	0,5380±0,0042*
НБ 1000М	3	9,373±0,004^	6,828±0,002*	72,85±0,04	29,91±0,37	0,5206±0,0053*
	10	9,370±0,002*	6,830±0,003	72,89±0,033	30,25±0,37	0,5278±0,0037*^
	15	9,374±0,003^	6,832±0,003	72,89±0,03	30,47±0,34	0,5319±0,0045*^
	24	9,375±0,003*^	6,834±0,002^	72,90±0,03	30,80±0,36	0,5432±0,0037*^
	45	9,373±0,003	6,833±0,004	72,90±0,06	31,11±0,41	0,5558±0,0043^
НБ 1000Т	3	9,371±0,003	6,825±0,003*	72,84±0,05	29,70±0,28*	0,5236±0,0044*
	10	9,370±0,002*	6,829±0,003*	72,88±0,02	29,81±0,25*	0,5313±0,0039^
	15	9,373±0,003	6,829±0,003	72,86±0,03	30,00±0,33*	0,5346±0,0040*^
	24	9,373±0,002*^	6,830±0,003	72,87±0,04	30,22±0,39	0,5456±0,0040*^
	45	9,372±0,002*	6,828±0,004	72,85±0,03	31,26±0,29^	0,5560±0,0040^

Продолжение таблицы Г.4

Группа	Сроки	Размер элемент. ячейки вдоль оси а, 10-10 М	Размер элемент. ячейки вдоль оси с, 10-10 М	Соотношение с/а, 102	Размер блоков когер. рас- сеивания, нМ	Коэффициент микротекстуриро- вания, у.е.
1	2	3	4	5	6	7
ТТЗ 1500	3	9,384±0,002 <sup>^</sup>	6,840±0,004 <sup>^</sup>	72,89±0,04	31,38±0,48 <sup>^</sup>	0,5013±0,0049*
	10	9,386±0,003 <sup>^</sup>	6,839±0,003 <sup>^</sup>	72,86±0,03	31,73±0,49 <sup>^</sup>	0,5035±0,0042*
	15	9,385±0,003 <sup>^</sup>	6,840±0,003 <sup>^</sup>	72,88±0,03	31,96±0,42 <sup>^</sup>	0,5033±0,0047*
	24	9,390±0,003 <sup>^</sup>	6,843±0,003 <sup>^</sup>	72,87±0,05	32,24±0,44 <sup>^</sup>	0,5079±0,0040*
	45	9,390±0,003 <sup>^</sup>	6,837±0,003 <sup>^</sup>	72,81±0,03	31,62±0,41 <sup>^</sup>	0,5236±0,0042*
ТТЗ 1500 М	3	9,376±0,003* <sup>^</sup>	6,834±0,003 <sup>^</sup>	72,89±0,04	30,37±0,33 <sup>^</sup>	0,5185±0,0036* <sup>^</sup>
	10	9,374±0,003* <sup>^</sup>	6,833±0,003 <sup>^</sup>	72,89±0,05	30,45±0,36 <sup>^</sup>	0,5245±0,0041* <sup>^</sup>
	15	9,376±0,003* <sup>^</sup>	6,832±0,003	72,86±0,04	30,72±0,37* <sup>^</sup>	0,5280±0,0038* <sup>^</sup>
	24	9,378±0,003* <sup>^</sup>	6,833±0,003*	72,86±0,03	30,92±0,29* <sup>^</sup>	0,5392±0,0047* <sup>^</sup>
	45	9,379±0,003* <sup>^</sup>	6,835±0,003 <sup>^</sup>	72,88±0,05	31,13±0,35	0,5506±0,0042* <sup>^</sup>
ТТЗ 1500 Т	3	9,374±0,003* <sup>^</sup>	6,832±0,003 <sup>^</sup>	72,88±0,04	29,76±0,36*	0,5214±0,0043* <sup>^</sup>
	10	9,372±0,003*	6,828±0,003*	72,86±0,03	30,11±0,31*	0,5272±0,0038* <sup>^</sup>
	15	9,374±0,003*	6,831±0,002*	72,87±0,03	30,24±0,32*	0,5312±0,0040* <sup>^</sup>
	24	9,375±0,003* <sup>^</sup>	6,832±0,002*	72,87±0,03	30,29±0,31*	0,5413±0,0037* <sup>^</sup>
	45	9,373±0,004*	6,832±0,003	72,89±0,03	31,07±0,33	0,5542±0,0052 <sup>^</sup>

Таблица Г.5 - Биомеханические характеристики подвижного комплекса зубо-челюстной системы половозрелых белых крыс при испытаниях на изгиб после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Уд. стрела прогиба, мкМ/Н	Разрушающий момент, Нмм	Предел прочности, ГПа	Модуль упругости, ГПа	Работа разрушения, мДж
1	2	3	4	5	6	7
КБК	3	6,35±0,09	117,45±1,64	471,70±7,10	21,34±0,26	77,85±0,94
	10	6,28±0,10	119,02±1,66	463,91±6,84	20,11±0,33	78,26±1,10
	15	6,21±0,10	121,22±1,76	458,30±5,42	20,10±0,30	80,30±1,14
	24	6,18±0,10	123,15±1,75	445,69±5,80	19,98±0,30	82,46±1,61
	45	6,05±0,10	128,27±1,85	431,63±6,27	19,31±0,30	86,28±1,47
НБ 1000	3	6,71±0,10 <sup>^</sup>	109,17±1,43*	439,23±6,34*	20,19±0,30*	71,55±1,02*
	10	6,64±0,10 <sup>^</sup>	109,20±1,58*	437,88±6,23*	19,67±0,28	73,30±0,96*
	15	6,51±0,10 <sup>^</sup>	113,15±1,76*	438,93±5,78*	19,38±0,29	75,29±1,25*
	24	6,39±0,09	117,18±1,75*	424,62±6,84*	19,43±0,28	79,10±1,19
	45	6,22±0,09	121,19±1,60*	415,58±5,90	18,96±0,27	82,16±1,39
НБ 1000М	3	6,59±0,09 <sup>^</sup>	111,21±1,63*	452,91±6,52	20,38±0,30*	73,58±1,09*
	10	6,50±0,09	113,57±1,34*	453,43±6,23	20,03±0,31	73,90±1,14*
	15	6,37±0,10	117,84±1,60	448,12±5,60	19,99±0,30	76,43±1,16*
	24	6,01±0,10	121,46±1,67*	443,83±6,20	19,64±0,29	80,70±1,46
	45	6,07±0,10	126,71±1,58 <sup>^</sup>	430,76±6,30	19,37±0,30	85,44±1,47

Продолжение таблицы Г.5

Группа	Сроки	Уд. стрела прогиба, мкМ/Н	Разрушающий момент, НММ	Предел прочности, ГПа	Модуль упругости, ГПа	Работа разрушения, мДж
1	2	3	4	5	6	7
НБ 1000Т	3	6,540,09	111,951,46*	456,186,49	20,480,33	74,051,07*
	10	6,34±0,09*	114,48±1,34^	453,86±5,72	20,18±0,27	75,20±1,04
	15	6,26±0,09	117,83±1,68	437,57±18,52	19,98±0,31	78,05±1,21
	24	6,23±0,09	122,50±1,72^	446,58±6,04^	19,86±0,27	82,27±1,55
	45	6,14±0,11	127,10±1,85^	435,07±5,81^	19,42±0,28	85,77±1,58
ТТЗ 1500	3	5,78±0,09*	102,27±1,27*	419,336,19*	22,39±0,36^	67,73±0,95*
	10	5,73±0,11*	105,15±1,11*	409,99±4,80*	21,51±0,31^	69,94±1,04*
	15	5,85±0,09*	110,77±1,64*	416,66±6,54*	20,09±0,33	72,00±1,02*
	24	5,90±0,11*	116,25±1,50*	414,23±3,94*	19,04±0,28*	76,45±1,10*
	45	5,94±0,09	120,05±1,66*	403,72±6,18*	18,94±0,32	80,68±1,46*
ТТЗ 1500 М	3	5,95±0,07*	104,81±1,49*	431,95±6,47*	22,28±0,31^	70,28±1,06*
	10	5,93±0,09*	107,94±1,48*	435,38±5,95*^	21,39±0,28^	72,94±1,20*
	15	6,00±0,11	113,10±1,66*	441,22±6,91^	20,02±0,29	75,14±1,05
	24	5,99±0,09	117,89±1,51*	431,57±6,30^	19,90±0,30	79,31±1,50
	45	5,95±0,11	125,38±1,78^	421,24±5,74	18,96±0,24	83,90±1,35
ТТЗ 1500 Т	3	5,98±0,08*	105,71±1,47*	436,58±6,16*	22,07±0,31	72,07±0,92*^
	10	5,99±0,11	107,92±1,60*	442,34±5,72*^	21,06±0,28^	74,00±0,97*^
	15	6,02±0,10	114,11±1,57*	447,24±6,80^	19,76±0,27	76,14±1,00*^
	24	6,10±0,11	118,36±1,57	436,20±6,79^	19,68±0,29	80,13±0,92^
	45	5,97±0,10	126,13±1,52^	426,45±6,85^	19,06±0,29	85,12±0,98^

Приложение Д

Результаты исследования влияния нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного введения натрия бензоата и тартразина на морфогенез нижнего резца

Таблица Д.1 - Показатели органометрии (в мм) нижних зубов половозрелых белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Срок	Длина резца	Толщина резца	Высота резца	Ширина молярного ряда	Длина молярного ряда
1	2	3	4	5	6	7
ДБК	3	20,76±0,29	1,11±0,02	1,55±0,03	1,93±0,04	6,91±0,10
	10	20,73±0,28	1,13±0,02	1,56±0,02*	1,91±0,05	6,90±0,08
	15	20,73±0,31	1,12±0,01*	1,57±0,03*	1,93±0,04	6,91±0,09
	24	20,93±0,34*	1,16±0,02*	1,59±0,02*	1,91±0,05	6,91±0,09
	45	21,26±0,28*	1,27±0,01*	1,70±0,01	1,96±0,06	6,90±0,10
НБ1000 Д	3	19,66±0,30*	1,00±0,02*	1,41±0,02*	1,86±0,04	6,81±0,10
	10	19,81±0,31*	1,01±0,03*	1,44±0,02*	1,84±0,05	6,77±0,10
	15	19,84±0,31	1,06±0,01*	1,48±0,02*	1,87±0,04	6,74±0,09
	24	20,10±0,33	1,10±0,01*	1,52±0,02*	1,90±0,05	6,84±0,10
	45	20,69±0,30	1,21±0,01*	1,60±0,05*	1,91±0,05	6,87±0,11
НБ1000 ДМ	3	19,89±0,24*	1,04±0,02*	1,45±0,02*	1,89±0,05	6,81±0,11
	10	20,19±0,28	1,07±0,01*	1,49±0,02*	1,86±0,04	6,81±0,08
	15	20,24±0,30	1,12±0,01^	1,54±0,02	1,91±0,05	6,83±0,09
	24	20,63±0,31	1,14±0,01	1,58±0,03	1,93±0,06	6,87±0,09
	45	20,84±0,31	1,25±0,01	1,71±0,05	1,94±0,04	6,86±0,12

Продолжение таблицы Д.1

Группа	Срок	Длина резца	Толщина резца	Высота резца	Ширина мол. ряда	Длина мол. ряда
1	2	3	4	5	6	7
НБ 1000ДТ	3	20,00±0,31	1,06±0,02 <sup>^</sup>	1,480,02 <sup>^</sup>	1,89±0,05	6,89±0,09
	10	20,14±0,25	1,10±0,01 <sup>^</sup>	1,53±0,02 <sup>^</sup>	1,90±0,05	6,81±0,11
	15	20,44±0,34	1,11±0,01 <sup>^</sup>	1,56±0,03 <sup>^</sup>	1,91±0,05	6,79±0,10
	24	20,79±0,30	1,16±0,01 <sup>^</sup>	1,59±0,03 <sup>^</sup>	1,91±0,06	6,86±0,10
	45	21,29±0,29	1,27±0,01 <sup>^</sup>	1,69±0,05	1,94±0,05	6,84±0,11
ТТЗ 1500Д	3	19,36±0,30*	1,01±0,01*	1,37±0,02*	1,89±0,05	6,79±0,09
	10	19,64±0,30*	1,04±0,01*	1,40±0,02*	1,87±0,05	6,80±0,10
	15	19,84±0,29	1,04±0,01*	1,44±0,02*	1,87±0,04	6,73±0,10
	24	19,94±0,33	1,07±0,02*	1,49±0,02*	1,91±0,05	6,84±0,10
	45	20,52±0,31	1,23±0,02	1,57±0,05*	1,89±0,05	6,86±0,11
ТТЗ 1500 ДМ	3	19,66±0,27*	1,03±0,02*	1,42±0,02* <sup>^</sup>	1,87±0,04	6,79±0,10
	10	20,00±0,29	1,06±0,02*	1,44±0,02*	1,90±0,05	6,83±0,10
	15	20,00±0,27	1,09±0,01 <sup>^</sup>	1,50±0,02*	1,87±0,04	6,81±0,01
	24	20,46±0,33	1,12±0,01 <sup>^</sup>	1,55±0,02	1,91±0,06	6,87±0,09
	45	20,61±0,29	1,22±0,01*	1,63±0,04	1,93±0,06	6,87±0,09
ТТЗ 1500 ДТ	3	19,84±0,33	1,044±0,01*	1,44±0,02* <sup>^</sup>	1,86±0,05	6,80±0,09
	10	20,10±0,28	1,08±0,01* <sup>^</sup>	1,46±0,02* <sup>^</sup>	1,90±0,05	6,79±0,09
	15	20,37±0,30	1,09±0,02 <sup>^</sup>	1,50±0,02* <sup>^</sup>	1,90±0,05	6,76±0,08
	24	20,69±0,28	1,13±0,02 <sup>^</sup>	1,54±0,03	1,91±0,06	6,84±0,09
	45	21,09±0,29	1,25±0,01	1,63±0,04	1,91±0,06	6,84±0,09

Примечание: \* - здесь и далее обозначает достоверное отличие от группы контрольных (КПК) животных (p<0,05);

<sup>^</sup> - здесь и далее - достоверное отличие от группы ДБК (p<0,05);

# - здесь и далее - достоверное отличие от аналогичной группы, получавшей пищевые добавки без применения корректоров (p<0,05).

Таблица Д.2 - Показатели гистоморфометрии нижнего резца половозрелых белых крыс нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Срок (дни)	Ширина слоя				Мезио-дистальный размер
		одонтобластов	предентина	дентина	Общая	
1	2	3	4	5	6	7
ДБК	3	56,90±1,10	42,39±0,53	134,06±1,51	176,45±1,64	901,42±13,86
	10	55,70±0,96	40,98±0,63*	133,26±1,82*	174,24±2,07*	898,64±12,41*
	15	54,95±0,94*	39,22±0,62*	131,91±1,50*	171,14±1,85*	901,60±11,71*
	24	52,98±1,11*	39,11±0,65	134,47±1,66*	173,58±1,82*	908,34±14,98
	45	53,92±0,97*	39,18±0,58	140,18±1,75	179,36±1,60	926,53±12,72
НБ1000Д	3	54,13±1,03	40,01±0,68^	127,43±1,55	167,45±1,61	880,30±12,41
	10	52,24±0,88^	37,38±2,15	125,95±1,32^#	163,34±2,37^#	861,16±11,47^
	15	51,75±1,01^#	37,12±0,59^#	125,87±1,63^#	162,99±1,86^#	867,52±12,05
	24	51,43±1,02	37,08±0,54^#	128,05±1,49^#	165,13±1,70^#	869,34±13,02#
	45	52,18±1,03	38,36±0,57	132,87±1,67^#	171,23±1,38^#	901,48±12,01
НБ1000ДМ	3	55,17±0,86	40,06±0,62^	130,28±1,75	170,34±2,21^	895,68±13,33
	10	53,36±1,02	39,93±0,58	127,73±1,77^	167,66±2,09^	874,96±13,75
	15	52,24±0,98	38,16±0,56	129,72±2,02	167,88±2,43	874,12±12,24
	24	52,06±1,09	38,97±0,54#	132,74±2,18	171,72±2,15#	900,08±13,95
	45	53,16±0,90	39,03±0,60	137,87±1,91	176,90±1,85#	911,88±13,08
НБ 1000ДТ	3	56,19±1,02	41,55±0,64	131,11±2,14	172,66±2,06	904,46±12,44
	10	53,93±0,97	39,95±0,57	129,94±1,93	169,89±1,84#	890,96±12,40
	15	52,95±1,00	38,94±0,67	131,94±2,13#	170,88±2,20#	904,84±12,22#
	24	52,95±0,90	39,07±0,66#	133,84±2,02#	172,92±2,11#	908,81±12,35#
	45	53,83±1,04	39,03±0,64	140,22±2,13#	179,25±2,37#	924,24±13,36

Продолжение таблицы Д.2

Группа	Срок (дни)	Ширина слоя				Мезио-дистальный размер
		одонтобластов	предентина	дентина	Общая	
1	2	3	4	5	6	7
ТТЗ 1500Д	3	52,14±0,97^	37,84±0,56^	123,68±1,65^	161,52±1,79^	866,85±11,94
	10	50,71±1,02^	37,45±0,54^#	122,35±1,46^	159,80±1,32^#	851,02±12,18^#
	15	49,91±0,94^#	36,24±0,67^#	121,01±1,54^#	157,24±1,27^#	855,87±11,53^#
	24	49,65±0,86^#	37,15±0,68^#	123,79±1,85^#	160,93±2,18^#	867,33±12,12#
	45	51,00±1,07#	37,51±0,60#	129,97±1,59^#	167,47±1,98^#	876,18±12,46^#
ТТЗ 1500 ДМ	3	53,91±1,04	39,34±0,66^	127,08±1,80^	166,41±1,98^	874,83±12,50
	10	52,97±1,02	38,19±0,62^	127,01±1,71^	165,20±2,20^	874,35±13,59
	15	52,15±0,83^	37,97±0,59	127,56±1,83#	165,53±2,03#	879,74±12,34
	24	50,89±0,97	38,15±0,66	131,24±1,98#	169,39±1,93#	895,46±14,60
	45	53,30±0,95	38,91±0,58	132,93±1,87^	171,83±1,79^	910,29±13,31
ТТЗ 1500 ДТ	3	54,57±1,05	39,56±0,73^	127,91±1,92^	167,47±2,48^	891,79±12,60
	10	53,09±0,81	39,14±0,64	129,75±2,00#	168,89±2,32#	884,41±13,36
	15	52,22±1,04	38,44±0,64#	129,64±1,87#	168,08±2,26#	895,45±12,08#
	24	51,09±0,95	38,97±0,57	132,58±1,76#	171,55±2,20#	903,09±13,94
	45	53,23±0,80#	39,07±0,64	133,25±1,90^	172,32±2,37^	924,09±13,42#

Таблица Д.3 – Показатели минерального и химического состава дентина нижнего резца у половозрелых белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Содержание воды, %	Содержание орг. в-в, %	Содержание мин. в-в, %
1	2	3	4	5
ДБК	3	12,52±0,56 <sup>^</sup>	19,53±0,27	67,95±0,57
	10	13,13±0,29 <sup>^</sup>	19,50±0,30	67,36±0,29*
	15	13,81±0,37 <sup>^</sup>	19,11±0,30	67,08±0,49*
	24	14,48±0,37 <sup>^</sup>	18,93±0,25*	66,58±0,47*
	45	13,81±0,21 <sup>^</sup>	19,06±0,03*	67,12±0,22*
НБ1000Д	3	14,49±0,51 <sup>^</sup>	19,15±0,29	66,36±0,51
	10	15,19±0,29 <sup>^</sup>	18,59±0,30	66,23±0,20*
	15	16,51±0,48 <sup>^</sup>	18,18±0,31*	65,32±0,49*
	24	16,17±0,16 <sup>^</sup>	18,36±0,20*	65,47±0,27*
	45	15,46±0,33 <sup>^</sup>	18,57±0,23	65,96±0,42*
НБ1000ДМ	3	12,72±0,47*	19,96±0,27	67,32±0,43
	10	13,47±0,65*	19,41±0,26	67,13±0,75
	15	13,83±0,36*	19,02±0,27	67,15±0,50 <sup>^</sup>
	24	14,05±0,52*	18,87±0,30	67,08±0,52 <sup>^</sup>
	45	13,22±0,39*	18,97±0,28	67,80±0,48 <sup>^</sup>
НБ 1000ДТ	3	12,84±0,40*	20,04±0,32	67,12±0,53
	10	12,10±0,50*	19,75±0,30 <sup>^</sup>	68,15±0,53 <sup>^</sup>
	15	13,38±0,31*	19,36±0,29 <sup>^</sup>	67,26±0,48 <sup>^</sup>
	24	13,00±0,48*	19,11±0,31	67,89±0,55 <sup>^</sup>
	45	12,51±0,44*	19,22±0,28	68,26±0,63 <sup>^</sup>

Продолжение таблицы Д.3

Группа	Сроки	Содержание воды, %	Содержание орг. в-в, %	Содержание мин. в-в, %
1	2	3	4	5
ТТЗ 1500Д	3	15,16±0,42#	18,87±0,31	65,98±0,48#
	10	17,05±0,52^#	18,27±0,34#	64,68±0,53#
	15	18,02±0,36^#	17,75±0,29#	64,17±0,40^#
	24	18,29±0,17^#	17,70±0,26#	64,01±0,28^#
	45	16,96±0,43^#	17,84±0,19^#	65,19±0,42#
ТТЗ 1500 ДМ	3	13,90±0,51	19,48±0,27	66,62±0,60
	10	13,83±0,26#	19,06±0,28	67,11±0,41#
	15	15,00±0,36^#	18,54±0,21#	66,46±0,47#
	24	14,69±0,56#	18,53±0,25#	66,78±0,59#
	45	14,44±0,42#	18,64±0,25#	66,92±0,47#
ТТЗ 1500 ДТ	3	12,91±0,57#	19,73±0,31	67,36±0,67
	10	12,77±0,30#	19,40±0,29#	67,83±0,39#
	15	14,26±0,38#	18,73±0,31#	67,01±0,25#
	24	13,97±0,54#	18,80±0,34#	67,23±0,69#
	45	13,84±0,34#	19,04±0,39#	67,12±0,70#

Продолжение таблицы Д.3

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте, %					
		кальция	фосфора	кальций/фосфор	натрия	калия	Фтора
1	2	6	7	8	9	10	11
ДБК	3	26,31±0,33	13,76±0,16	1,91±0,01	0,92±0,01	0,63±0,01	1,94±0,03
	10	26,31±0,31	13,76±0,14	1,91±0,02	0,95±0,01^	0,65±0,01^	1,98±0,03
	15	26,04±0,45	14,02±0,18	1,86±0,02*	0,92±0,01^	0,64±0,01^	1,94±0,03*
	24	26,04±0,40	14,30±0,17	1,82±0,01*	0,91±0,01^	0,62±0,01^	1,97±0,03*
	45	26,10±0,40*	14,41±0,16^	1,81±0,02*	0,89±0,02^	0,60±0,01^	2,00±0,03*
НБ100 ОД	3	24,42±0,35*	14,34±0,18^	1,70±0,02*	1,00±0,02^	0,68±0,01^	1,82±0,03*
	10	24,06±0,34*	14,61±0,19^	1,65±0,01*	0,99±0,02^	0,67±0,01	1,81±0,03*
	15	24,04±0,35*	14,14±0,23	1,70±0,01*	0,96±0,02^	0,68±0,01^	1,80±0,03*
	24	24,42±0,27*	14,53±0,15	1,68±0,02*	0,91±0,01^	0,64±0,01^	1,90±0,03*
	45	25,17±0,41	14,45±0,20	1,74±0,01*	0,87±0,02	0,61±0,01	1,95±0,03
НБ100 ОДМ	3	25,35±0,35	13,98±0,16	1,81±0,01*^	0,97±0,02^	0,66±0,01	1,90±0,03
	10	25,42±0,37^	14,03±0,22	1,81±0,01*^	0,95±0,02	0,65±0,01	1,89±0,03*
	15	25,02±0,40	14,00±0,21	1,79±0,02*^	0,95±0,02	0,66±0,01	1,89±0,03
	24	25,45±0,37^	14,32±0,19	1,78±0,02^	0,92±0,01	0,63±0,01	1,90±0,03
	45	25,73±0,29	14,37±0,16	1,79±0,01	0,88±0,01	0,62±0,01	1,98±0,03
НБ 1000Д Т	3	25,55±0,33^	14,02±0,18	1,82±0,01*^	0,95±0,02*	0,65±0,02	1,99±0,03^
	10	25,64±0,39^	14,12±0,20	1,82±0,01*^	0,94±0,02*	0,64±0,01	1,90±0,03
	15	25,59±0,36^	14,08±0,20	1,82±0,02^	0,94±0,01	0,65±0,01	1,91±0,03^
	24	25,73±0,34^	14,21±0,20	1,81±0,02^	0,90±0,02	0,65±0,01^	1,94±0,03
	45	25,95±0,37	14,23±0,21	1,82±0,01^	0,88±0,01	0,61±0,01	1,96±0,03

Продолжение таблицы Д.3

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте, %					
		кальция	фосфора	кальций/фосфор	натрия	калия	Фтора
1	2	6	7	8	9	10	11
ТТЗ 1500Д	3	23,79±0,38#	14,62±0,28#	1,63±0,01^#	1,02±0,01#	0,70±0,01#	1,80±0,03#
	10	23,55±0,35#	14,57±0,20#	1,62±0,01^#	1,00±0,02#	0,70±0,01^#	1,77±0,03#
	15	23,26±0,40#	14,72±0,18^#	1,58±0,02^#	0,99±0,01^#	0,67±0,01#	1,75±0,03^#
	24	23,47±0,39#	14,63±0,22	1,60±0,01^#	0,96±0,02^#	0,66±0,01^#	1,80±0,03^#
	45	23,90±0,37#	14,55±0,13^	1,64±0,02^#	0,90±0,01	0,63±0,01^#	1,89±0,03^#
ТТЗ 1500 ДМ	3	24,57±0,33^	14,33±0,23	1,72±0,01^#	0,99±0,02^	0,68±0,01^	1,89±0,03
	10	25,06±0,35^#	14,35±0,20^	1,75±0,02^#	0,97±0,01	0,66±0,01#	1,85±0,03^
	15	24,77±0,37^#	14,51±0,22	1,71±0,01^#	0,96±0,02	0,65±0,01	1,87±0,03
	24	24,95±0,39#	14,49±0,21	1,72±0,01^#	0,95±0,01	0,64±0,01	1,86±0,03^
	45	25,26±0,40#	14,05±0,24	1,80±0,01#	0,90±0,02	0,61±0,01	1,95±0,03
ТТЗ 1500 ДТ	3	25,12±0,39^#	14,24±0,19	1,76±0,01^#	0,96±0,01#	0,67±0,01^	1,91±0,03#
	10	25,28±0,42#	14,42±0,19^	1,71±0,01^#	0,96±0,01	0,65±0,01#	1,87±0,03^#
	15	25,03±0,38#	14,45±0,17	1,73±0,01^#	0,95±0,01	0,64±0,01#	1,89±0,03#
	24	25,04±0,43#	14,51±0,22	1,73±0,01#	0,92±0,01	0,64±0,01	1,92±0,03#
	45	25,85±0,37#	14,33±0,19	1,80±0,00#	0,89±0,02	0,62±0,01	1,93±0,03

Продолжение таблицы Д.3

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте				
		магния, %	меди, мг%	железа, мг%	цинка, мг%	марганца, мг%
1	2	12	13	14	15	16
ДБК	3	2,20±0,03	2,83±0,05	0,84±0,01	2,15±0,03	0,76±0,01
	10	2,28±0,03^	2,77±0,05	0,85±0,01^	2,09±0,03*	0,72±0,01*
	15	2,34±0,03^	2,66±0,04*	0,86±0,01	2,00±0,03*	0,70±0,01*
	24	2,49±0,01^	2,60±0,04*	0,88±0,01	2,00±0,03*	0,68±0,01*
	45	2,53±0,03^	2,59±0,04*	0,87±0,02	2,01±0,03*	0,67±0,01*
НБ1000Д	3	2,35±0,03^	2,64±0,04*	0,90±0,02^	2,00±0,03*	0,70±0,01*
	10	2,42±0,04^	2,55±0,09*	0,88±0,02	1,96±0,03*	0,68±0,01
	15	2,46±0,03^	2,55±0,04	0,87±0,01	1,92±0,03*	0,67±0,01*
	24	2,51±0,03^	2,50±0,04*	0,88±0,02	1,93±0,03*	0,67±0,01*
	45	2,48±0,03	2,57±0,04*	0,86±0,01	2,00±0,03	0,68±0,01
НБ1000Д М	3	2,31±0,03^	2,71±0,04	0,90±0,01^	2,02±0,03*	0,72±0,01*
	10	2,34±0,04	2,65±0,04	0,87±0,01	2,01±0,03	0,70±0,01
	15	2,37±0,04	2,59±0,04	0,86±0,01	2,00±0,03^	0,69±0,01
	24	2,44±0,03	2,61±0,04	0,90±0,02	2,01±0,03	0,70±0,01^
	45	2,44±0,03	2,60±0,04	0,85±0,01	2,01±0,03	0,70±0,01

Продолжение таблицы Д.3

Группа	Сроки	Содержание в минеральном компоненте				
		магния, %	меди, мг%	железа, мг%	цинка, мг%	марганца, мг%
1	2	12	13	14	15	16
НБ 1000ДТ	3	2,27±0,03	2,73±0,04	0,90±0,02 <sup>^</sup>	2,10±0,03 <sup>^</sup>	0,73±0,01* <sup>^</sup>
	10	2,29±0,04*	2,68±0,04	0,86±0,01	2,08±0,03 <sup>^</sup>	0,71±0,01 <sup>^</sup>
	15	2,35±0,03*	2,66±0,04	0,85±0,01	2,03±0,03 <sup>^</sup>	0,70±0,01 <sup>^</sup>
	24	2,46±0,03	2,67±0,04 <sup>^</sup>	0,85±0,01	2,10±0,03 <sup>^</sup>	0,71±0,01 <sup>^</sup>
	45	2,43±0,03	2,64±0,04	0,87±0,01	2,01±0,03	0,70±0,01
ТТЗ 1500Д	3	2,40±0,03#	2,61±0,04#	0,90±0,02#	1,99±0,03#	0,69±0,01#
	10	2,48±0,04 <sup>^</sup> #	2,53±0,04#	0,89±0,01	1,99±0,03#	0,67±0,01 <sup>^</sup> #
	15	2,49±0,03 <sup>^</sup> #	2,47±0,04 <sup>^</sup> #	0,89±0,01	1,87±0,03 <sup>^</sup> #	0,66±0,01 <sup>^</sup> #
	24	2,53±0,03	2,46±0,04 <sup>^</sup> #	0,87±0,02	1,84±0,03 <sup>^</sup> #	0,65±0,01 <sup>^</sup>
	45	2,51±0,03	2,49±0,04 <sup>^</sup>	0,88±0,01	1,86±0,03 <sup>^</sup> #	0,66±0,01
ТТЗ 1500 ДМ	3	2,35±0,03 <sup>^</sup>	2,67±0,04 <sup>^</sup>	0,90±0,02 <sup>^</sup>	2,01±0,03 <sup>^</sup>	0,71±0,01 <sup>^</sup>
	10	2,38±0,03 <sup>^</sup>	2,61±0,04 <sup>^</sup>	0,90±0,01 <sup>^</sup>	2,00±0,03 <sup>^</sup>	0,70±0,01#
	15	2,41±0,03	2,52±0,04 <sup>^</sup>	0,88±0,01	1,94±0,03	0,67±0,01
	24	2,49±0,03	2,56±0,04	0,85±0,01	2,00±0,03#	0,68±0,01#
	45	2,47±0,03	2,56±0,04	0,86±0,01	1,99±0,03#	0,67±0,01
ТТЗ 1500 ДТ	3	2,33±0,03 <sup>^</sup>	2,70±0,04	0,90±0,01 <sup>^</sup>	2,01±0,03 <sup>^</sup>	0,72±0,01 <sup>^</sup>
	10	2,35±0,04#	2,66±0,04#	0,88±0,01	2,04±0,04	0,70±0,01#
	15	2,36±0,03#	2,60±0,04#	0,87±0,02	1,99±0,03#	0,68±0,01
	24	2,49±0,03	2,63±0,04#	0,86±0,02	2,00±0,03#	0,69±0,01#
	45	2,45±0,03	2,61±0,04#	0,85±0,01	2,00±0,03#	0,68±0,01

Таблица Д. 4 - Результаты рентгеноструктурного исследования биоминерала дентина нижнего резца у половозрелых белых крыс после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Размер элемент. ячейки вдоль оси а, $10^{-10}$ М	Размер элемент. ячейки вдоль оси с, $10^{-10}$ М	Соотношение с/а, $10^2$	Размер блоков когер. рассеивания, нМ	Коэффициент микротекстурирования, у.е.
1	2	3	4	5	6	7
ДБК	3	9,366±0,003	6,829±0,003	72,91±0,04	30,21±0,31 <sup>^</sup>	0,5406±0,0037*
	10	9,369±0,003	6,830±0,002	72,90±0,03	30,55±0,42 <sup>^</sup>	0,5386±0,0042
	15	9,376±0,003 <sup>^</sup>	6,835±0,002 <sup>^</sup>	72,90±0,04	30,69±0,43	0,5388±0,0040*
	24	9,385±0,003 <sup>^</sup>	6,844±0,003 <sup>^</sup>	72,92±0,03	31,84±0,42 <sup>^</sup>	0,5363±0,0039*
	45	9,381±0,002 <sup>^</sup>	6,833±0,008	72,84±0,08	31,71±0,37 <sup>^</sup>	0,5383±0,0041*
НБ100 ОД	3	9,386±0,002 <sup>^</sup>	6,841±0,003 <sup>^</sup>	72,88±0,03	31,84±0,40 <sup>^</sup>	0,5038±0,0035*
	10	9,391±0,003 <sup>^</sup>	6,842±0,003 <sup>^</sup>	72,86±0,03	32,49±0,42 <sup>^</sup>	0,5040±0,0037*
	15	9,394±0,003 <sup>^</sup>	6,847±0,002 <sup>^</sup>	72,88±0,02	32,93±0,50 <sup>^</sup>	0,5010±0,0042*
	24	9,401±0,003 <sup>^</sup>	6,852±0,003 <sup>^</sup>	72,89±0,05	33,37±0,42 <sup>^</sup>	0,5000±0,0043*
	45	9,394±0,003 <sup>^</sup>	6,844±0,004	72,86±0,03	32,64±0,46 <sup>^</sup>	0,5111±0,0043*
НБ100 ОДМ	3	9,381±0,003 <sup>^</sup>	6,836±0,003	72,87±0,03	30,86±0,29	0,5177±0,0047* <sup>^</sup>
	10	9,382±0,003* <sup>^</sup>	6,835±0,002	72,85±0,03	31,36±0,37	0,5216±0,0037* <sup>^</sup>
	15	9,384±0,003*	6,835±0,003*	72,84±0,03	31,54±0,31*	0,5258±0,0046 <sup>^</sup>
	24	9,388±0,003*	6,840±0,004*	72,85±0,05	32,04±0,30*	0,5200±0,0038* <sup>^</sup>
	45	9,387±0,002	6,837±0,003	72,84±0,04	32,50±0,34	0,5242±0,0042* <sup>^</sup>

Продолжение таблицы Д.4

Группа	Сроки	Размер элемент. ячейки вдоль оси а, 10 <sup>-10</sup> М	Размер элемент. ячейки вдоль оси с, 10 <sup>-10</sup> М	Соотношение с/а, 10 <sup>2</sup>	Размер блоков когер. рассеивания, нМ	Коэффициент микротекстурирования, у.е.
1	2	3	4	5	6	7
НБ 1000Д Т	3	9,378±0,003 <sup>^</sup>	6,833±0,003	72,86±0,05	30,55±0,31*	0,5211±0,0037* <sup>^</sup>
	10	9,381±0,003* <sup>^</sup>	6,833±0,003*	72,84±0,04	31,13±0,36*	0,5239±0,0040* <sup>^</sup>
	15	9,381±0,003*	6,835±0,003*	72,85±0,04	31,20±0,31*	0,5273±0,0040 <sup>^</sup>
	24	9,385±0,003*	6,838±0,003*	72,86±0,04	31,75±0,29*	0,5267±0,0038 <sup>^</sup>
	45	9,386±0,003	6,834±0,003	72,82±0,02	32,28±0,36	0,5255±0,0039* <sup>^</sup>
ТТЗ 1500Д	3	9,388±0,003 <sup>^</sup>	6,845±0,003 <sup>^</sup>	72,91±0,04	32,11±0,44 <sup>^</sup>	0,4992±0,0045 <sup>^</sup>
	10	9,395±0,002 <sup>^</sup> #	6,849±0,004 <sup>^</sup>	72,89±0,03	33,04±0,43 <sup>^</sup>	0,4977±0,0041*
	15	9,401±0,003 <sup>^</sup> #	6,852±0,003 <sup>^</sup> #	72,88±0,05	33,24±0,44	0,4876±0,0044*#
	24	9,405±0,003 <sup>^</sup> #	6,855±0,003 <sup>^</sup> #	72,89±0,05	33,68±0,44 <sup>^</sup> #	0,4875±0,0042*#
	45	9,403±0,003 <sup>^</sup>	6,850±0,003 <sup>^</sup>	72,85±0,04	33,18±0,42 <sup>^</sup>	0,4969±0,0036*
ТТЗ 1500 ДМ	3	9,379±0,003 <sup>^</sup>	6,837±0,002* <sup>^</sup>	72,90±0,03	31,37±0,31 <sup>^</sup>	0,5147±0,0033* <sup>^</sup>
	10	9,381±0,003* <sup>^</sup>	6,838±0,003* <sup>^</sup>	72,90±0,04	31,59±0,33*	0,5161±0,0038* <sup>^</sup>
	15	9,386±0,003* <sup>^</sup>	6,839±0,004*	72,87±0,06	31,82±0,26* <sup>^</sup>	0,5221±0,0034* <sup>^</sup>
	24	9,391±0,003*	6,842±0,003*	72,86±0,03	32,49±0,34	0,5182±0,0044* <sup>^</sup>
	45	9,390±0,003*	6,840±0,003*	72,84±0,03	32,55±0,28	0,5224±0,0036* <sup>^</sup>
ТТЗ 1500 ДТ	3	9,378±0,002* <sup>^</sup>	6,836±0,003*	72,89±0,04	31,01±0,34	0,5187±0,0044* <sup>^</sup>
	10	9,378±0,003* <sup>^</sup>	6,837±0,003*	72,90±0,04	31,45±0,26*	0,5230±0,0037* <sup>^</sup>
	15	9,384±0,003*	6,837±0,003*	72,86±0,04	31,49±0,35*	0,5240±0,0040* <sup>^</sup>
	24	9,389±0,002*	6,840±0,003*	72,85±0,03	32,24±0,29*	0,5201±0,0040* <sup>^</sup>
	45	9,388±0,003*	6,838±0,002*	72,84±0,05	32,38±0,36	0,5240±0,0043* <sup>^</sup>

Таблица Д.5 - Биомеханические характеристики подвижного комплекса зубо-челюстной системы неполовозрелых белых крыс при испытаниях на изгиб после нанесения дефекта в большеберцовой кости после 60-суточного применения натрия бензоата и тартразина ( $X \pm Sx$ )

Группа	Сроки	Уд. стрела прогиба, мкМ/Н	Разрушающий момент, НММ	Предел прочности, ГПа	Модуль упругости, ГПа	Работа разрушения, мДж
1	2	3	4	5	6	7
ДБК	3	6,58±0,08	112,85±1,57	457,34±6,53	20,61±0,26	75,11±1,10
	10	6,63±0,10^	111,79±1,51*	443,45±6,63	19,75±0,28	75,13±1,07
	15	6,70±0,09^	112,38±1,75*	434,82±6,26*	19,26±0,31	76,02±1,24*
	24	6,77±0,09^	110,15±1,75*	408,10±5,53*	18,29±0,28*	74,72±1,09*
	45	6,51±0,09^	122,24±1,65*	404,97±7,28*	18,35±0,29*	81,00±1,61*
НБ100 ОД	3	6,92±0,09^	106,19±1,28*	423,18±5,85*	19,35±0,28*	70,26±1,04*
	10	7,01±0,09^	106,30±1,31*	416,57±5,54*	18,37±0,24*	70,08±0,88*
	15	7,11±0,09	104,69±1,17*	405,57±5,79*	17,93±0,26*	71,24±1,04*
	24	7,21±0,14^	101,21±1,46*	379,78±5,76*	17,90±0,27	70,01±1,02*
	45	6,79±0,10	115,17±1,83*	384,44±5,75*	17,93±0,30	76,13±1,14*
НБ100 ОДМ	3	6,87±0,09^	107,87±1,26*	431,51±6,02*	19,24±0,86	73,20±1,07
	10	6,90±0,09	109,20±1,58	425,62±6,29	18,96±0,31	72,90±1,05
	15	6,99±0,09^	107,81±1,43	419,06±6,55	18,38±0,28	74,05±0,91
	24	7,04±0,09	106,02±1,56^	396,13±5,60	18,20±0,28	72,98±1,00
	45	6,64±0,08	119,10±1,61	396,75±5,59	17,87±0,30	79,76±0,87^

Продолжение таблицы Д.5

Группа	Сроки	Уд. стрела прогиба, мкМ/Н	Разрушающий момент, НмМ	Предел прочности, ГПа	Модуль упругости, ГПа	Работа разрушения, мДж
1	2	3	4	5	6	7
НБ 1000Д Т	3	6,79±0,08	110,21±1,52	433,28±6,61*	19,21±0,52*	72,94±0,84
	10	6,77±0,10	109,74±1,38	434,88±6,31^	19,02±0,28	70,51±3,19
	15	6,83±0,11	110,47±1,63^	422,88±6,41	18,71±0,27	75,48±0,97^
	24	6,93±0,10	107,12±1,42^	401,86±5,62^	18,44±0,29	74,11±0,97^
	45	6,55±0,09	120,47±1,29^	405,65±5,41^	18,01±0,28	79,70±0,96^
ТТЗ 1500Д	3	6,13±0,09^	100,03±1,53	407,55±5,44	19,16±0,29	65,89±0,95
	10	6,48±0,09^	99,55±1,33*	400,86±5,47	18,20±0,28*	67,99±0,94
	15	7,02±0,10^	99,82±1,41*	391,73±5,43*	17,95±0,27*	69,23±1,02
	24	7,29±0,136^	100,04±1,39*	372,02±4,78*	17,37±0,31*	69,25±1,02*
	45	7,04±0,09^	113,73±1,69*	379,67±4,97*	16,76±0,90*	75,18±1,15*
ТТЗ 1500 ДМ	3	6,27±0,09*	103,72±1,44*	423,94±6,07*	19,14±0,50*	69,05±1,00*^
	10	6,46±0,09	104,91±1,60^*	419,53±6,78*	18,61±0,31*	71,31±0,94^*
	15	6,99±0,09^	105,65±1,40^*	401,04±17,63	18,22±0,31*	72,00±0,91*
	24	7,08±0,10^	106,83±1,33^	388,85±5,98*^	17,850,29	72,36±1,01^
	45	6,79±0,10	115,95±1,47*	393,98±5,82	17,79±0,27	76,89±1,06
ТТЗ 1500 ДТ	3	6,33±0,08	105,95±1,52*^	433,00±5,95*^	19,59±0,25*	69,68±0,92*^
	10	6,52±0,10	106,11±1,57*^	423,73±5,93*^	18,92±0,28	71,91±1,02*^
	15	6,94±0,08	107,13±1,40*^	414,54±6,21*^	18,33±0,29*	72,89±0,97^
	24	7,04±0,09^	106,94±1,45^	391,97±6,33^	18,01±0,27	73,90±0,94^
	45	6,77±0,09	118,20±1,48	398,60±5,70^	17,90±0,28	78,28±0,75^

## Приложение Е

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа полученных результатов

Таблица Е.1 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения натрия бензоата и нанесения дефектов большеберцовых костей на структурно-функциональное состояние мышечковых хрящей нижней челюсти

Показатель	Дни	Введение натрия бензоата			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Общая ширина мышечкового хряща	3	113,05*	4,35	0,744	18,20*	4,35	0,120	0,69	4,35	0,005
	10	92,36*	4,35	0,529	61,67*	4,35	0,353	0,36	4,35	0,002
	15	53,93*	4,35	0,288	112,82*	4,35	0,604	0,01	4,35	0,001
	24	76,63*	4,35	0,173*	343,47*	4,35	0,780	0,66	4,35	0,002
	45	16,76*	4,35	0,136*	86,04*	4,35	0,699*	0,20	4,35	0,002
Ширина зоны покоя	3	13,56*	4,35	0,397*	0,57	4,35	0,016	0,01	4,35	0,001
	10	16,09*	4,35	0,399*	3,71	4,35	0,010	0,44	4,35	0,002
	15	7,72*	4,35	0,196*	11,59*	4,35	0,294*	0,05	4,35	0,002
	24	5,13*	4,35	0,090*	31,20*	4,35	0,547*	0,64	4,35	0,011
	45	0,42	4,35	0,016	3,52	4,35	0,139	1,38	4,35	0,006
Ширина зоны пролиферации	3	51,49*	4,35	0,659*	5,40*	4,35	0,070	1,17	4,35	0,002
	10	32,42*	4,35	0,460*	17,96*	4,35	0,225*	0,02	4,35	0,001
	15	28,62*	4,35	0,305*	44,95*	4,35	0,480*	0,05	4,35	0,01
	24	20,59*	4,35	0,154*	87,70*	4,35	0,656	5,22	4,35	0,004
	45	8,13*	4,35	0,174*	17,91*	4,35	0,383*	0,65	4,35	0,002

Примечание: \* - здесь и далее в пределах данного раздела обозначает достоверность влияния действующего фактора (F<sub>1</sub> кр. ≥ F расч.).

Продолжение таблицы Е.1

Показатель	Дни	Введение натрия бензоата			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ширина зоны гипертрофического хряща	3	32,64*	4,35	0,545*	7,23*	4,35	0,120*	0,09	4,35	0,002
	10	19,33*	4,35	0,328*	19,56*	4,35	0,332*	0,02	4,35	0,003
	15	8,79*	4,35	0,155*	27,79*	4,35	0,490*	0,02	4,35	0,001
	24	14,91*	4,35	0,120*	88,80*	4,35	0,717*	0,10	4,35	0,008
	45	1,93	4,35	0,042	23,06*	4,35	0,510*	0,16	4,35	0,003
Ширина зоны субхондрального остеогенеза	3	44,68*	4,35	0,535*	14,25*	4,35	0,170*	4,51*	4,35	0,006*
	10	18,39*	4,35	0,351*	13,10*	4,35	0,250*	0,78	4,35	0,002
	15	31,34*	4,35	0,304*	51,24*	4,35	0,498*	0,24	4,35	0,002
	24	42,66*	4,35	0,255*	103,88*	4,35	0,623*	0,14	4,35	0,001
	45	15,13*	4,35	0,176*	50,79*	4,35	0,591*	0,03	4,35	0,001
Количество первичной спонгиозы в зоне субхон. остеогенеза	3	19,18*	4,35	0,351	5,72*	4,35	0,122*	1,95	4,35	0,041
	10	14,23*	4,35	0,317*	9,70*	4,35	0,216*	0,91	4,35	0,020
	15	25,91*	4,35	0,308*	37,97*	4,35	0,452*	0,06	4,35	0,001
	24	25,34*	4,35	0,209	75,86*	4,35	0,625	0,19	4,35	0,002
	45	14,28*	4,35	0,177	45,57*	4,35	0,566	0,73	4,35	0,009
Количество остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза	3	15,26*	4,35	0,368	5,22	4,35	0,126	0,99	4,35	0,024
	10	13,96*	4,35	0,312	10,65*	4,35	0,238	0,18	4,35	0,005
	15	17,07*	4,35	0,245	32,78*	4,35	0,467	0,06	4,35	0,001
	24	9,23*	4,35	0,131	41,37*	4,35	0,586	0,01	4,35	0,000
	45	5,67*	4,35	0,118	22,51*	4,35	0,466	0,07	4,35	0,002

Таблица Е.2 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения натрия бензоата и нанесения дефектов большеберцовых костей на гистологическое строение нижних резцов

Показатель	Дни	Введение натрия бензоата			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ширина слоя одонтобластов	3	18,11*	4,35	0,390	2,26	4,35	0,049	2,10	4,35	0,045
	10	12,45*	4,35	0,297	5,45*	4,35	0,130	0,00	4,35	0,000
	15	10,94*	4,35	0,244	9,97*	4,35	0,222	0,01	4,35	0,001
	24	6,46*	4,35	0,144	13,22*	4,35	0,295	1,17	4,35	0,026
	45	4,11	4,35	0,112	8,53*	4,35	0,232	0,05	4,35	0,001
Ширина слоя предентина	3	18,65*	4,35	0,428	0,88	4,35	0,020	0,12	4,35	0,003
	10	7,84*	4,35	0,220	3,77	4,35	0,106	0,04	4,35	0,001
	15	10,43*	4,35	0,166	28,08*	4,35	0,448	0,19	4,35	0,003
	24	9,44*	4,35	0,168	22,83*	4,35	0,406	0,04	4,35	0,001
	45	2,28	4,35	0,65	8,77*	4,35	0,250	0,04	4,35	0,001
Ширина дентина	3	17,30*	4,35	0,383	3,72	4,35	0,10	0,15	4,35	0,03
	10	21,88*	4,35	0,388	11,72*	4,35	0,202	0,29	4,35	0,005
	15	15,69*	4,35	0,259	20,80*	4,35	0,343	0,16	4,35	0,003
	24	13,80*	4,35	0,221	24,57*	4,35	0,394	0,03	4,35	0,000
	45	9,86*	4,35	0,239	6,61*	4,35	0,160	0,76	4,35	0,19
Мезио-дистальный размер резца	3	5,04*	4,35	0,156	2,97	4,35	0,092	0,37	4,35	0,011
	10	9,72*	4,35	0,231	8,42*	4,35	0,200	0,00	4,35	0,000
	15	8,25*	4,35	0,204	8,21*	4,35	0,203	0,07	4,35	0,002
	24	7,56*	4,35	0,180	10,53*	4,35	0,250	0,02	4,35	0,001
	45	3,13	4,35	0,096	5,54*	4,35	0,169	0,07	4,35	0,002

Таблица Е.3 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения натрия бензоата и нанесения дефектов большеберцовых костей на химический состав ветви нижней челюсти

Показатель	Дни	Введение натрия бензоата			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Соотношение кальций/фосфор	3	0,17	4,35	0,003	20,57*	4,35	0,337	16,33*	4,35	0,267
	10	31,29*	4,35	0,232	52,36*	4,35	0,388	27,27*	4,35	0,202
	15	29,77*	4,35	0,360	13,73*	4,35	0,166	15,27*	4,35	0,185
	24	40,07*	4,35	0,331	29,14*	4,35	0,241	27,73*	4,35	0,229
	45	4,15	4,35	0,039	78,35*	4,35	0,734	0,20	4,35	0,002
Содержание меди	3	0,01	4,35	0,000	36,05*	4,35	0,518	9,59*	4,35	0,138
	10	7,44*	4,35	0,144	18,07*	4,35	0,351	2,01	4,35	0,039
	15	57,21*	4,35	0,400	49,37*	4,35	0,349	11,86*	4,35	0,083
	24	20,02*	4,35	0,353	3,91	4,35	0,069	8,75*	4,35	0,154
	45	15,07*	4,35	0,347	3,61	4,35	0,083	0,78	4,35	0,018
Содержание марганца	3	4,74*	4,35	0,144	4,16	4,35	0,126	0,04	4,35	0,001
	10	47,09*	4,35	0,553	12,03*	4,35	0,141	1,97	4,35	0,023
	15	48,51*	4,35	0,534	16,99*	4,35	0,187	1,29	4,35	0,014
	24	9,17*	4,35	0,127	32,87*	4,35	0,454	6,31*	4,35	0,087
	45	4,60*	4,35	0,097	17,79*	4,35	0,373	1,23	4,35	0,026
Содержание цинка	3	0,44	4,35	0,011	16,63*	4,35	0,401	0,40	4,35	0,010
	10	10,87*	4,35	0,195	20,93*	4,35	0,375	0,00	4,35	0,000
	15	46,70*	4,35	0,402	45,45*	4,35	0,391	0,00	4,35	0,000
	24	35,60*	4,35	0,412	26,60*	4,35	0,308	0,12	4,35	0,001
	45	10,34*	4,35	0,196	18,38*	4,35	0,348	0,05	4,35	0,001

Таблица Е.4 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения натрия бензоата и нанесения дефектов большеберцовых костей на химический состав дентина нижнего резца

Показатель	Дни	Введение натрия бензоата			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Соотношение кальция/фосфор	3	158,14*	4,35	0,862	1,22	4,35	0,007	0,03	4,35	0,000
	10	189,39*	4,35	0,748	27,63*	4,35	0,109	12,25*	4,35	0,048
	15	106,89*	4,35	0,680	26,13*	4,35	0,166	0,27	4,35	0,002
	24	98,37*	4,35	0,496	75,78	4,35	0,382	0,36	4,35	0,002
	45	35,46*	4,35	0,250	80,09*	4,35	0,565	2,20	4,35	0,016
Содержание меди	3	21,91*	4,35	0,461	1,63	4,35	0,034	0,04	4,35	0,001
	10	14,36*	4,35	0,341	3,69	4,35	0,088	0,01	4,35	0,000
	15	15,35*	4,35	0,315	7,55*	4,35	0,155	1,82	4,35	0,037
	24	9,60*	4,35	0,166	23,81*	4,35	0,412	0,33	4,35	0,006
	45	1,74	4,35	0,038	19,61*	4,35	0,424	0,94	4,35	0,020
Содержание марганца	3	62,37*	4,35	0,702	1,60	4,35	0,018	0,90	4,35	0,010
	10	33,60*	4,35	0,463	12,98*	4,35	0,179	1,99	4,35	0,027
	15	19,01*	4,35	0,270	24,61*	4,35	0,350	2,73	4,35	0,039
	24	4,12	4,35	0,078	23,34*	4,35	0,444	1,10	4,35	0,021
	45	0,98	4,35	0,020	17,42*	4,35	0,369	4,84*	4,35	0,103
Содержание цинка	3	35,55*	4,35	0,559	2,50	4,35	0,040	1,39	4,35	0,022
	10	34,52*	4,35	0,497	8,78*	4,35	0,126	2,19	4,35	0,032
	15	21,48*	4,35	0,298	23,86*	4,35	0,331	2,71	4,35	0,038
	24	9,94*	4,35	0,178	21,41*	4,35	0,383	0,51	4,35	0,009
	45	3,62	4,35	0,103	4,73*	4,35	0,135	2,81	4,35	0,080

Таблица Е.5 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения натрия бензоата и нанесения дефектов большеберцовых костей на ультраструктуру биоминерала ветви нижней челюсти

Показатель	Дни	Введение натрия бензоата			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Размеры элементарных ячеек вдоль оси а	3	19,33*	4,35	0,387	5,67*	4,35	0,113	1,02	4,35	0,020
	10	29,95*	4,35	0,423	16,80*	4,35	0,237	0,14	4,35	0,002
	15	31,96*	4,35	0,412	21,31*	4,35	0,274	0,39	4,35	0,005
	24	13,37*	4,35	0,187	34,11*	4,35	0,477	0,06	4,35	0,001
	45	4,33*	4,35	0,111	10,74*	4,35	0,275	0,00	4,35	0,000
Размеры элементарных ячеек вдоль оси с	3	24,11*	4,35	0,405	10,32*	4,35	0,173	1,07	4,35	0,018
	10	24,07*	4,35	0,398	12,33*	4,35	0,204	0,15	4,35	0,002
	15	20,51*	4,35	0,304	22,80*	4,35	0,338	0,20	4,35	0,003
	24	14,05*	4,35	0,199	32,40*	4,35	0,459	0,21	4,35	0,003
	45	10,86*	4,35	0,204	17,33*	4,35	0,326	0,99	4,35	0,019
Размеры кристаллитов	3	16,74*	4,35	0,312	15,86*	4,35	0,295	20,86*	4,35	0,388
	10	16,17*	4,35	0,286	15,46*	4,35	0,274	0,87	4,35	0,015
	15	18,38*	4,35	0,269	25,77*	4,35	0,338	0,10	4,35	0,001
	24	4,75*	4,35	0,064	45,01*	4,35	0,608	0,30	4,35	0,004
	45	4,24	4,35	0,090	18,86*	4,35	0,399	0,12	4,35	0,003
Коэффициент микротекстурирования	3	42,56*	4,35	0,576	5,20*	4,35	0,070	2,13	4,35	0,029
	10	53,46*	4,35	0,596	11,83*	4,35	0,132	0,45	4,35	0,005
	15	63,81*	4,35	0,604	17,35*	4,35	0,164	0,52	4,35	0,005
	24	30,74*	4,35	0,335	35,25*	4,35	0,384	1,74	4,35	0,019
	45	24,96*	4,35	0,329	26,35*	4,35	0,348	0,49	4,35	0,006

Таблица Е.6 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения натрия бензоата и нанесения дефектов большеберцовых костей на ультраструктуру биоминерала дентина нижних резцов

Показатель	Дни	Введение натрия бензоата			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Размеры элементарных ячеек вдоль оси а	3	35,40*	4,35	0,570	2,57	4,35	0,041	0,10	4,35	0,002
	10	48,24*	4,35	0,616	5,59*	4,35	0,071	0,48	4,35	0,006
	15	38,22*	4,35	0,475	17,85*	4,35	0,222	0,32	4,35	0,004
	24	4,84*	4,35	0,114	13,49*	4,35	0,317	0,28	4,35	0,007
	45	20,70*	4,35	0,336	16,98*	4,35	0,275	0,01	4,35	0,001
Размеры элементарных ячеек вдоль оси с	3	22,28*	4,35	0,440	4,21	4,35	0,083	0,22	4,35	0,004
	10	24,27*	4,35	0,465	3,48	4,35	0,067	0,45	4,35	0,009
	15	23,29*	4,35	0,368	15,82*	4,35	0,250	0,23	4,35	0,004
	24	11,69*	4,35	0,182	27,88*	4,35	0,435	0,59	4,35	0,009
	45	4,64*	4,35	0,150	2,26	4,35	0,073	0,11	4,35	0,003
Размеры кристаллитов	3	20,33*	4,35	0,394	7,18*	4,35	0,139	0,03	4,35	0,001
	10	26,05*	4,35	0,443	8,55*	4,35	0,145	0,19	4,35	0,003
	15	25,67*	4,35	0,434	9,32*	4,35	0,158	0,13	4,35	0,002
	24	11,86*	4,35	0,186	27,66*	4,35	0,434	0,15	4,35	0,002
	45	5,52*	4,35	0,128	13,72*	4,35	0,317	0,01	4,35	0,000
Коэффициент микротекстурирования	3	112,76*	4,35	0,778	6,93*	4,35	0,048	1,30	4,35	0,009
	10	41,85*	4,35	0,603	3,55	4,35	0,051	0,01	4,35	0,001
	15	110,28*	4,35	0,711	19,98*	4,35	0,129	0,94	4,35	0,006
	24	76,32*	4,35	0,565	34,65*	4,35	0,267	0,05	4,35	0,000
	45	41,60*	4,35	0,391	40,70*	4,35	0,383	0,00	4,35	0,000

Таблица Е.7 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения натрия бензоата и нанесения дефектов большеберцовых костей на прочность комплекса нижняя челюсть/нижний резец

Показатель	Дни	Введение натрия бензоата			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Удельная стрела прогиба	3	16,40*	4,35	0,348	6,68*	4,35	0,142	0,05	4,35	0,001
	10	14,64*	4,35	0,279	13,76*	4,35	0,262	0,02	4,35	0,000
	15	14,00*	4,35	0,198	32,30*	4,35	0,457	0,32	4,35	0,005
	24	9,12*	4,35	0,120	41,53*	4,35	0,548	1,12	4,35	0,015
	45	5,50*	4,35	0,094	28,96*	4,35	0,493	0,30	4,35	0,005
Предел прочности	3	26,52*	4,35	0,473	5,53*	4,35	0,099	0,02	4,35	0,001
	10	17,46*	4,35	0,334	10,88*	4,35	0,208	0,00	4,35	0,000
	15	17,43*	4,35	0,264	23,83*	4,35	0,361	0,72	4,35	0,011
	24	16,93*	4,35	0,191	47,15*	4,35	0,533	0,36	4,35	0,004
	45	8,36*	4,35	0,157	20,87*	4,35	0,391	0,13	4,35	0,002
Модуль упругости	3	19,72*	4,35	0,375	8,12*	4,35	0,158	0,04	4,35	0,001
	10	10,03*	4,35	0,223	8,32*	4,35	0,185	2,67	4,35	0,059
	15	11,34*	4,35	0,221	14,41*	4,35	0,281	1,45	4,35	0,028
	24	2,70	4,35	0,046	31,91*	4,35	0,544	0,08	4,35	0,001
	45	1,72	4,35	0,046	11,69*	4,35	0,312	0,01	4,35	0,000
Минимальная работа разрушения	3	29,50*	4,35	0,510	3,85	4,35	0,067	0,50	4,35	0,009
	10	24,74*	4,35	0,421	9,95*	4,35	0,170	0,00	4,35	0,000
	15	17,42*	4,35	0,322	12,63*	4,35	0,234	0,01	4,35	0,000
	24	10,45*	4,35	0,130	45,48*	4,35	0,567	0,30	4,35	0,004
	45	10,03*	4,35	0,201	15,89*	4,35	0,318	0,007	4,35	0,001

Таблица Е.8 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей на структурно-функциональное состояние мышечковых хрящей нижней челюсти

Показатель	Дни	Введение тартразина			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Общая ширина мышечкового хряща	3	195,90*	4,35	0,847	15,03*	4,35	0,065	0,42	4,35	0,002
	10	264,24*	4,35	0,762	57,94*	4,35	0,167	4,76*	4,35	0,014
	15	139,73*	4,35	0,500	117,24*	4,35	0,420	2,34	4,35	0,008
	24	153,31*	4,35	0,337	281,83*	4,35	0,619	0,18	4,35	0,001
	45	53,30*	4,35	0,324	90,54*	4,35	0,550	0,86	4,35	0,005
Ширина зоны покоя	3	45,24*	4,35	0,678	1,30	4,35	0,020	0,20	4,35	0,003
	10	41,39*	4,35	0,630	4,08	4,35	0,062	0,27	4,35	0,004
	15	29,58*	4,35	0,460	14,13*	4,35	0,220	0,56	4,35	0,009
	24	24,33*	4,35	0,274	41,47*	4,35	0,467	3,03	4,35	0,034
	45	10,46*	4,35	0,240	12,98*	4,35	0,298	0,15	4,35	0,003
Ширина зоны пролиферации	3	85,56*	4,35	0,756	7,13*	4,35	0,063	0,05	4,35	0,001
	10	113,89*	4,35	0,706	27,01*	4,35	0,168	0,34	4,35	0,002
	15	46,16*	4,35	0,415	43,53*	4,35	0,400	0,014	4,35	0,001
	24	48,55*	4,35	0,294	92,39*	4,35	0,560	4,09	4,35	0,25
	45	20,12*	4,35	0,319	21,44*	4,35	0,340	1,59	4,35	0,025

Продолжение таблицы Е.8

Показатель	Дни	Введение тартразина			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ширина зоны гипертрофического хряща	7	44,70*	4,35	0,651	3,68	4,35	0,054	0,24	4,35	0,003
	15	50,88*	4,35	0,589	13,51*	4,35	0,156	2,04	4,35	0,024
	30	18,34*	4,35	0,308	20,95*	4,35	0,352	0,29	4,35	0,005
	60	44,78*	4,35	0,276	97,10*	4,35	0,599	0,16	4,35	0,001
	90	7,81*	4,35	0,156	22,08*	4,35	0,442	0,04	4,35	0,001
Ширина зоны субхондрального остеогенеза	7	53,38*	4,35	0,635	9,33*	4,35	0,111	1,34	4,35	0,016
	15	57,24*	4,35	0,615	12,95*	4,35	0,139	2,86	4,35	0,031
	30	74,42*	4,35	0,526	41,86*	4,35	0,296	5,28*	4,35	0,037
	60	60,41*	4,35	0,396	72,25*	4,35	0,473	0,04	4,35	0,000
	90	25,98*	4,35	0,316	36,21*	4,35	0,440	0,13	4,35	0,002
Количество первичной спонгиозы в зоне субхон. остеогенеза	7	41,62*	4,35	0,589	6,06*	4,35	0,086	2,99	4,35	0,042
	15	28,15*	4,35	0,473	8,92*	4,35	0,150	2,50	4,35	0,042
	30	36,87*	4,35	0,434	26,88*	4,35	0,317	1,14	4,35	0,013
	60	17,94*	4,35	0,260	31,06*	4,35	0,450	0,00	4,35	0,000
	90	36,93*	4,35	0,324	55,70*	4,35	0,488	1,50	4,35	0,013
Количество остеобластов в зоне субхондрального остеогенеза	7	60,34*	4,35	0,671	7,31*	4,35	0,081	2,28	4,35	0,025
	15	23,97*	4,35	0,473	5,73*	4,35	0,113	0,94	4,35	0,019
	30	40,27*	4,35	0,456	27,03*	4,35	0,306	0,94	4,35	0,011
	60	30,42*	4,35	0,279	58,19*	4,35	0,534	0,43	4,35	0,004
	90	33,47*	4,35	0,326	48,19*	4,35	0,469	1,02	4,35	0,010

Таблица Е.9 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей на гистологическое строение нижних резцов

Показатель	Дни	Введение тартразина			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ширина слоя одонтобластов	3	34,57*	4,35	0,544	3,98	4,35	0,063	0,99	4,35	0,016
	10	25,58*	4,35	0,461	5,92*	4,35	0,107	0,02	4,35	0,001
	15	25,19*	4,35	0,362	12,88*	4,35	0,220	0,41	4,35	0,007
	24	13,01*	4,35	0,221	21,68*	4,35	0,369	0,10	4,35	0,002
	45	9,80	4,35	0,229	9,52*	4,35	0,219	0,00	4,35	0,000
Ширина слоя предентина	3	57,41*	4,35	0,673	3,57	4,35	0,271	0,27	4,35	0,003
	10	39,47*	4,35	0,531	10,83*	4,35	0,146	0,07	4,35	0,001
	15	22,02*	4,35	0,325	21,74*	4,35	0,321	0,02	4,35	0,001
	24	9,76*	4,35	0,180	20,52*	4,35	0,378	0,00	4,35	0,000
	45	11,38*	4,35	0,276	5,84	4,35	0,141	0,07	4,35	0,002
Ширина дентина	3	42,61*	4,35	0,608	3,20	4,35	0,046	0,31	4,35	0,004
	10	46,79*	4,35	0,571	10,62*	4,35	0,130	0,47	4,35	0,006
	15	41,43*	4,35	0,446	27,21*	4,35	0,296	0,02	4,35	0,001
	24	34,57*	4,35	0,427	22,31*	4,35	0,276	0,04	4,35	0,001
	45	8,13*	4,35	0,156	18,45*	4,35	0,355	1,42	4,35	0,027
Мезио-дистальный размер резца	3	9,04*	4,35	0,346	3,51	4,35	0,096	0,16	4,35	0,004
	10	15,02*	4,35	0,308	9,76*	4,35	0,200	0,002	4,35	0,000
	15	12,76*	4,35	0,274	9,87*	4,35	0,212	0,02	4,35	0,001
	24	10,58*	4,35	0,239	9,59*	4,35	0,217	0,02	4,35	0,001
	45	7,71*	4,35	0,179	10,96*	4,35	0,254	0,53	4,35	0,012

Таблица Е.10 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей на химический состав ветви нижней челюсти

Показатель	Дни	Введение тартразина			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Соотношение кальция/фосфор	3	55,55*	4,35	0,596	13,23*	4,35	0,142	0,41	4,35	0,004
	10	20,93*	4,35	0,375	10,87*	4,35	0,195	0,00	4,35	0,000
	15	29,01*	4,35	0,279	30,81*	4,35	0,296	20,16*	4,35	0,194
	24	42,66*	4,35	0,289	45,68*	4,35	0,309	35,48*	4,35	0,240
	45	51,86*	4,35	0,483	28,13*	4,35	0,251	7,97*	4,35	0,071
Содержание меди	3	54,50*	4,35	0,687	3,47	4,35	0,037	1,88	4,35	0,020
	10	90,23*	4,35	0,432	49,35*	4,35	0,237	45,21*	4,35	0,216
	15	51,28*	4,35	0,364	52,88*	4,35	0,376	12,62*	4,35	0,090
	24	18,90*	4,35	0,310	17,67*	4,35	0,290	0,30	4,35	0,005
	45	6,99*	4,35	0,146	16,67*	4,35	0,347	0,37	4,35	0,008
Содержание марганца	3	14,80*	4,35	0,352	2,19	4,35	0,052	1,07	4,35	0,026
	10	26,76*	4,35	0,385	17,02*	4,35	0,254	0,11	4,35	0,002
	15	27,19*	4,35	0,248	58,31*	4,35	0,582	0,25	4,35	0,002
	24	7,66*	4,35	0,105	32,94*	4,35	0,451	8,43*	4,35	0,115
	45	29,03*	4,35	0,480	7,26*	4,35	0,120	0,18	4,35	0,003
Содержание цинка	3	29,18*	4,35	0,543	2,56	4,35	0,046	0,07	4,35	0,001
	10	43,68*	4,35	0,382	43,68*	4,35	0,382	2,92	4,35	0,026
	15	57,58*	4,35	0,465	42,26*	4,35	0,341	0,01	4,35	0,000
	24	31,89*	4,35	0,380	27,29*	4,35	0,325	0,66	4,35	0,008
	45	27,56*	4,35	0,393	17,44*	4,35	0,249	1,15	4,35	0,016

Таблица Е.11 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей на химический состав дентина нижнего резца

Показатель	Дни	Введение тартразина			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Соотношение кальция/фосфор	3	267,09*	4,35	0,867	11,30*	4,35	0,037	5,57*	4,35	0,018
	10	281,58*	4,35	0,867	14,70*	4,35	0,045	4,45*	4,35	0,014
	15	195,39*	4,35	0,758	36,85*	4,35	0,143	1,36	4,35	0,005
	24	140,27*	4,35	0,544	92,24*	4,35	0,358	1,44	4,35	0,006
	45	100,40*	4,35	0,374	142,96*	4,35	0,532	1,38	4,35	0,005
Содержание меди	3	32,79*	4,35	0,567	0,74	4,35	0,013	0,35	4,35	0,006
	10	38,72*	4,35	0,581	3,62	4,35	0,054	0,36	4,35	0,005
	15	27,73*	4,35	0,425	13,08*	4,35	0,201	0,39	4,35	0,006
	24	18,12*	4,35	0,276	23,15*	4,35	0,353	0,40	4,35	0,006
	45	12,10*	4,35	0,208	21,56*	4,35	0,370	0,57	4,35	0,010
Содержание марганца	3	63,14*	4,35	0,705	1,99	4,35	0,025	0,45	4,35	0,005
	10	38,77*	4,35	0,489	16,02*	4,35	0,202	0,55	4,35	0,007
	15	24,00*	4,35	0,320	24,43*	4,35	0,309	1,68	4,35	0,022
	24	14,16*	4,35	0,205	30,63*	4,35	0,442	0,44	4,35	0,006
	45	1,08	4,35	0,035	5,76*	4,35	0,184	0,37	4,35	0,012
Содержание цинка	3	35,61*	4,35	0,564	2,27	4,35	0,036	1,27	4,35	0,020
	10	27,82*	4,35	0,453	5,62*	4,35	0,092	3,94	4,35	0,064
	15	30,72*	4,35	0,354	31,26*	4,35	0,360	0,74	4,35	0,009
	24	24,61*	4,35	0,307	31,22*	4,35	0,390	0,28	4,35	0,004
	45	22,19*	4,35	0,333	20,38*	4,35	0,306	0,12	4,35	0,002

Таблица Е.12 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей на ультраструктуру биоминерала ветви нижней челюсти

Показатель	Дни	Введение тартразина			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Размеры элементарных ячеек вдоль оси а	3	26,64*	4,35	0,487	6,68*	4,35	0,110	0,54	4,35	0,009
	10	62,32*	4,35	0,586	20,09*	4,35	0,189	0,04	4,35	0,001
	15	61,94*	4,35	0,545	26,76*	4,35	0,236	0,88	4,35	0,008
	24	32,84*	4,35	0,329	42,26*	4,35	0,424	0,67	4,35	0,007
	45	24,14*	4,35	0,368	16,88*	4,35	0,257	0,53	4,35	0,008
Размеры элементарных ячеек вдоль оси с	3	28,11*	4,35	0,440	11,64*	4,35	0,182	0,08	4,35	0,001
	10	44,77*	4,35	0,527	16,20*	4,35	0,191	0,04	4,35	0,001
	15	42,52*	4,35	0,463	24,49*	4,35	0,267	0,77	4,35	0,008
	24	3,53	4,35	0,113	3,20	4,35	0,102	0,59	4,35	0,019
	45	22,02*	4,35	0,320	20,29*	4,35	0,295	2,54	4,35	0,037
Размеры кристаллитов	3	13,32*	4,35	0,264	10,79*	4,35	0,214	2,27	4,35	0,045
	10	30,96*	4,35	0,428	16,51*	4,35	0,228	0,86	4,35	0,012
	15	32,06*	4,35	0,423	19,75*	4,35	0,260	0,02	4,35	0,001
	24	24,04*	4,35	0,242	50,51*	4,35	0,509	0,72	4,35	0,007
	45	20,06*	4,35	0,305	21,62*	4,35	0,329	0,02	4,35	0,001
Коэффициент микротекстурирования	3	73,59*	4,35	0,702	4,34	4,35	0,041	2,93	4,35	0,028
	10	110,63*	4,35	0,750	12,32*	4,35	0,084	0,52	4,35	0,004
	15	104,07*	4,35	0,696	19,75*	4,35	0,260	0,02	4,35	0,001
	24	66,98*	4,35	0,534	32,87*	4,35	0,262	1,61	4,35	0,013
	45	46,50*	4,35	0,498	21,92*	4,35	0,235	0,91	4,35	0,010

Таблица Е.13 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей на ультраструктуру биоминерала дентина нижних резцов

Показатель	Дни	Введение тартразина			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Размеры элементарных ячеек вдоль оси а	3	53,51*	4,35	0,675	1,81	4,35	0,023	0,00	4,35	0,000
	10	85,23*	4,35	0,742	5,39*	4,35	0,047	0,12	4,35	0,002
	15	61,49*	4,35	0,576	20,23*	4,35	0,190	1,02	4,35	0,010
	24	56,77*	4,35	0,500	32,55*	4,35	0,286	1,14	4,35	0,015
	45	61,78*	4,35	0,579	20,90*	4,35	0,196	0,00	4,35	0,000
Размеры элементарных ячеек вдоль оси с	3	32,15*	4,35	0,532	4,19	4,35	0,069	0,12	4,35	0,002
	10	37,92*	4,35	0,537	8,60*	4,35	0,122	0,12	4,35	0,002
	15	35,97*	4,35	0,464	17,50*	4,35	0,226	0,00	4,35	0,000
	24	25,06*	4,35	0,332	27,55*	4,35	0,354	0,39	4,35	0,006
	45	8,74*	4,35	0,232	4,20	4,35	0,111	0,74	4,35	0,020
Размеры кристаллитов	3	26,44*	4,35	0,475	5,05*	4,35	0,091	0,18	4,35	0,003
	10	34,17*	4,35	0,503	9,81*	4,35	0,144	0,01	4,35	0,000
	15	37,95*	4,35	0,535	8,92*	4,35	0,126	0,04	4,35	0,001
	24	26,11*	4,35	0,386	17,09*	4,35	0,253	0,39	4,35	0,006
	45	14,63*	4,35	0,266	16,63*	4,35	0,298	0,00	4,35	0,000
Коэффициент микротекстурирования	3	123,47*	4,35	0,805	3,83	4,35	0,025	2,12	4,35	0,014
	10	61,60*	4,35	0,699	2,27	4,35	0,026	0,21	4,35	0,002
	15	155,92*	4,35	0,784	18,42*	4,35	0,093	0,47	4,35	0,002
	24	147,74*	4,35	0,731	29,87*	4,35	0,148	0,42	4,35	0,002
	45	104,38*	4,35	0,606	43,78*	4,35	0,254	0,01	4,35	0,000

Таблица Е.14 - Показатели двухфакторного дисперсионного анализа влияния 60-суточного введения тартразина и нанесения дефектов большеберцовых костей на прочность комплекса нижняя челюсть/нижний резец

Показатель	Дни	Введение тартразина			Дефект б/берцовых костей			Взаимодействие факторов		
		F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> кр.	$\eta_1^2$	F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> кр.	$\eta_2^2$	F <sub>3</sub>	F <sub>3</sub> кр.	$\eta_3^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Удельная стрела прогиба	3	31,14*	4,35	0,463	11,81*	4,35	0,176	0,30	4,35	0,004
	10	12,40*	4,35	0,174	30,84*	4,35	0,432	4,10	4,35	0,057
	15	0,04	4,35	0,001	74,79*	4,35	0,671	12,59*	4,35	0,113
	24	1,29	4,35	0,011	81,21*	4,35	0,678	13,24*	4,35	0,111
	45	5,26*	4,35	0,047	71,29*	4,35	0,635	11,71*	4,35	0,104
Предел прочности	3	64,89*	4,35	0,796	4,25	4,35	0,046	0,04	4,35	0,001
	10	64,79*	4,35	0,676	6,09*	4,35	0,064	0,89	4,35	0,009
	15	50,95*	4,35	0,556	16,64*	4,35	0,182	0,02	4,35	0,000
	24	44,51*	4,35	0,340	62,11*	4,35	0,475	0,21	4,35	0,002
	45	18,26*	4,35	0,310	16,57*	4,35	0,282	0,04	4,35	0,001
Модуль упругости	3	0,47	4,35	0,004	44,41*	4,35	0,513	17,73*	4,35	0,205
	10	0,06	4,35	0,001	37,08*	4,35	0,435	24,02*	4,35	0,282
	15	4,06	4,35	0,073	22,75*	4,35	0,406	5,24*	4,35	0,094
	24	9,99*	4,35	0,150	32,71*	4,35	0,490	0,01	4,35	0,000
	45	3,53	4,35	0,093	9,37*	4,35	0,239	1,34	4,35	0,035
Минимальная работа разрушения	3	95,77*	4,35	0,764	5,39*	4,35	0,043	0,20	4,35	0,002
	10	55,13*	4,35	0,645	5,98*	4,35	0,070	0,32	4,35	0,004
	15	46,18*	4,35	0,572	10,07*	4,35	0,125	0,46	4,35	0,006
	24	21,95*	4,35	0,264	37,12*	4,35	0,447	0,05	4,35	0,001
	45	15,80*	4,35	0,293	14,08*	4,35	0,261	0,01	4,35	0,000