

Borisenko A. V., Levitsky A. P., Kuvaev A. S. Пародонтопротекторное действие оральных аппликаций геля «Аргинин» у крыс с кишечным дисбиозом, получавших высокожировую рацион = Parodont-protective action of oral gel "Arginine" applications in rats with intestinal dysbiosis which received a high-fat diet. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(3):294-302. ISSN 2391-8306. DOI: [10.5281/zenodo.16495](https://doi.org/10.5281/zenodo.16495)  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%283%29%3A294-302>  
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/552270>  
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16495>  
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014  
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.  
Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.  
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.  
The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).  
© The Author (s) 2015;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 20.01.2014. Revised 27.02.2015. Accepted: 12.03.2015.

УДК 616.33+342.092

**ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОРАЛЬНЫХ АППЛИКАЦИЙ ГЕЛЯ  
«АРГИНИН» У КРЫС С КИШЕЧНЫМ ДИСБИОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ  
ВЫСОКОЖИРОВОЙ РАЦИОН**

**PARODONT-PROTECTIVE ACTION OF ORAL GEL "ARGININE" APPLICATIONS IN  
RATS WITH INTESTINAL DYSBIOSIS WHICH RECEIVED A HIGH-FAT DIET**

**A. V. Borisenko<sup>1</sup>, A. P. Levitsky<sup>2</sup>, A. S. Kuvaev<sup>1</sup>**  
**A. V. Borisenko, A. P. Levitsky, A. S. Kuvaev**

<sup>1</sup>Киевский национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца

<sup>2</sup>ГУ «Институт стоматологии НАМН» (г. Одесса)

<sup>1</sup>National Medical University named after A. A. Bogomolets, Kyiv

<sup>2</sup>SE “The Institute of Stomatology of the NAMS of Ukraine” (Odessa, Ukraine)

**Abstract**

Aim: To determine the periodontal condition at intestinal dysbiosis and high-fat diet (HFD) and the influence of an oral gel containing arginine.

Materials and methods: We used a mucous-adhesive phytogel containing cardioarginin (14% on a 4% CMC). Intestinal dysbiosis was obtained using lincomycin (60 mg/kg). HFD was prepared by addition of palm oil to the feed (final fat content in the diet 25%). Dysbiosis was calculated according to the levels of urease and lysozyme, inflammation was expressed in terms of inflammatory markers (MDA and elastase). In the gums there were determined the content of hyaluronic acid and

the degree of atrophy of periodontal by Nikolaeva. Gel applications were performed at the dose 0.3 ml / rat daily.

Results: Intestinal dysbiosis on the HFD background causes in the development of periodontal dysbiosis, inflammation and tissue recession. Oral gels containing arginine have parodont-protective action.

**Key words: periodontal, dysbiosis, fatty food, inflammation, arginine, oral gels.**

### **Реферат**

При воспроизведении кишечного дисбиоза на фоне высокожирового рациона в пародонте крыс развивается дисбиоз, воспаление и рецессия тканей. Оральные аппликации геля, содержащего аргинин, оказывают пародонтопротекторное действие, что свидетельствует о важной защитной роли окиси азота, образующейся из аргинина.

**Ключевые слова: пародонт, дисбиоз, жировое питание, воспаление, аргинин, оральные гели.**

### **Введение**

Роль дисбиоза в развитии пародонтита не вызывает сомнений [1-3]. Нами было показано, что патогенное действие дисбиоза существенно усиливается за счет высокожирового рациона (ВЖР) [4].

Из 4-х пищевых жиров, испытанных нами (подсолнечное, оливковое, пальмовое и сливочное масло), наиболее сильное патогенное воздействие на организм оказало пальмовое масло, возможно, за счет высокого содержания пальмитиновой кислоты, обладающей атерогенным действием [5]. При этом происходит не только нарушение липидного обмена, но и развитие гипертензии и инсулинорезистентности [6].

Как известно, в развитии гипертензии существенную роль играет снижение образования оксида азота (NO), источником которого является аргинин, по следующей реакции [7]:



Со сниженным образованием NO может быть связано нарушение микроциркуляции, в том числе, и в пародонте, что, по мнению ряда авторов, является важнейшим патогенетическим фактором пародонтита [8, 9].

*Целью* настоящего исследования стало изучение состояния пародонта у крыс с экспериментальным кишечным дисбиозом, получавших ВЖР, и влияние на него оральных аппликаций геля, содержащего аргинин.

### **Материалы и методы исследования**

В работе использовали оральный гель «Аргинин» на основе карбоксиметилцеллюлозы, содержащий сироп «Кардиоаргинин», анестетик «Холисан» и мятное эфирное масло [10].

Опыты были проведены на 24 белых крысах линии Вистар (самцы, 8 месяцев, средняя живая масса  $200 \pm 10$  г), распределенных в 3 равных группы: 1-ая – контроль (норма), 2-ая и 3-ья – экспериментальный пародонтит, который вызывали сочетанием введения линкомицина с питьевой водой (60 мг/кг в день в течение 5 дней) и ВЖР, содержащей 25 % жира, в том числе 15 % пальмового масла, который крысы получали 21 день. Крысы 3-й группы, начиная с первого дня опыта, получали аппликации на слизистую оболочку полости рта гель «Аргинин» в дозе 0,3 мл на крысу, что соответствовало 200 мг/кг сиропа «Кардиоаргинина».

Умерщвление животных осуществляли на 22-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

В гомогенате десны определяли активность уреазы [11], лизоцима [12], эластазы [13], каталазы [13], содержание малонового диальдегида (МДА) [13] и гиалуроновой кислоты [14].

По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [15], а по соотношению активности каталазы и содержанию МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [15]. Степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти определяли по Николаевой [16].

Статобработку результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями [17].

### **Результаты и их обсуждение**

В таблице 1 представлены результаты определения в десне крыс с экспериментальным дисбиозом и получавших ВЖР активности уреазы (маркер микробного обсеменения) и лизоцима (показатель неспецифического иммунитета), а также рассчитанная по этим показателям степень дисбиоза по Левицкому. Как видно из этих данных, при дисбиозе на фоне ВЖР в десне достоверно возрастает активность уреазы, что свидетельствует об увеличении микробного обсеменения десны, и резко (в 3,75 раза) снижается активность лизоцима, свидетельствующая о значительном ослаблении неспецифического иммунитета. В результате этого степень дисбиоза в десне возрастает в 5,4 раза.

Аппликации геля «Аргинин» полностью нормализуют активность уреазы, в 2,5 раза повышают активность лизоцима и в 3,55 раза снижают (практически до нормы) степень дисбиоза десны.

Таблица 1

Влияние аппликаций аргинина на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в десне крыс с экспериментальным пародонтитом ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

№№ п/п	Группы	Уреаза, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг	Степень дисбиоза
1	Контроль	0,89±0,10	300±30	1,00±0,15
2	Кишечный дисбиоз (КД) + ВЖР	1,24±0,13 $p < 0,05$	80±6 $p < 0,001$	5,36±0,64 $p < 0,001$
3	КД + ВЖР + гель «Аргинин»	0,90±0,10 $p > 0,8$ $p_1 < 0,05$	200±30 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	1,51±0,19 $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$

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

В таблице 2 представлены результаты определения в десне уровня маркеров воспаления: активности эластазы и содержания МДА. Из этих данных видно, что у крыс с дисбиозом и получавших ВЖР достоверно повышается уровень обоих маркеров воспаления. Аппликации геля «Аргинин» нормализуют оба показателя.

Таблица 2

Влияние аппликаций аргинина на уровень маркеров воспаления (эластаза, МДА) в десне крыс с экспериментальным пародонтитом ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

№№ п/п	Группы	Эластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль	22±4	16,1±1,1
2	Кишечный дисбиоз (КД) + ВЖР	35±2 $p < 0,01$	21,6±2,4 $p < 0,05$
3	КД + ВЖР + гель «Аргинин»	29±3 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	15,3±0,9 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$

Примечание: см. табл. 1.

В таблице 3 показано, что у крыс с дисбиозом и получавших ВЖР достоверно снижается в десне индекс АПИ, свидетельствующий о нарушении баланса антиоксидантных и прооксидантных систем в пользу последних. Аппликации геля «Аргинин» нормализуют этот показатель.

Таблица 3

Влияние аппликаций аргинина на активность каталазы и индекс АПИ в десне крыс с экспериментальным пародонтитом ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

№№ п/п	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ
1	Контроль	4,84±0,66	3,01±0,35
2	Кишечный дисбиоз (КД) + ВЖР	4,20±0,54 $p > 0,3$	1,94±0,22 $p < 0,05$
3	КД + ВЖР + гель «Аргинин»	4,84±0,42 $p = 1,0$ $p_1 > 0,3$	3,16±0,33 $p > 0,5$ $p_1 < 0,05$

Примечание: см. табл. 1.

В таблице 4 представлены результаты определения в десне содержания гиалуроновой кислоты и степени атрофии альвеолярного отростка. Как видно из этих данных, при дисбиозе и ВЖР содержание гиалуроновой кислоты проявляет лишь тенденцию к снижению ( $p > 0,2$ ). В то же время степень атрофии альвеолярного отростка достоверно возрастает у крыс с дисбиозом и получавших ВЖР. Аппликации геля «Аргинин» настолько снижают степень атрофии, что она становится даже ниже показателя контроля.

Таблица 4

Влияние аппликаций аргинина на содержание гиалуроновой кислоты и степень атрофии альвеолярного отростка у крыс с экспериментальным пародонтитом ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )

№№ п/п	Группы	Гиалуроновая кислота, мг/кг	Степень атрофии, %
1	Контроль	679,8±50,9	32,1±1,2
2	Кишечный дисбиоз (КД) + ВЖР	617,3±52,1 $p > 0,2$	42,7±2,1 $p < 0,001$
3	КД + ВЖР + гель «Аргинин»	633,3±50,6 $p > 0,3$ $p_1 > 0,5$	27,2±1,2 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$

Примечание: см. табл. 1.

Таким образом, у крыс с кишечным дисбиозом и получавших ВЖР, в котором преобладало пальмовое масло, в пародонте развивается дисбиоз, воспаление и рецессия тканей. Оральные аппликации геля, содержащего аргинин, почти полностью устраняют в пародонте дисбиоз, воспаление и рецессию тканей, что может свидетельствовать о важной роли в патогенезе пародонтита дефицита NO, что негативно сказывается на микроциркуляции в пародонте. Аргинин, из которого образуется NO, восстанавливает кровообращение в пародонте и тем самым оказывает пародонтопротекторное действие.

Высокую пародонтопротекторную активность аргинина можно объяснить не только сосудистыми эффектами NO. Известно, что NO в присутствии активных форм кислорода

превращается в пероксид нитрозила  $\text{NO} + \text{O}_2^- \cdot \rightarrow \text{ONOO}^- \cdot$ , обладающий весьма значительной бактерицидной активностью [18].

Учитывая решающую роль микробного фактора в патогенезе пародонтита, можно считать образование  $\text{ONOO}^-$  из  $\text{NO}$  важным фактором в защите пародонта от повреждающего действия пародонтопатогенных бактерий.

### **Выводы**

1. Кишечный дисбиоз на фоне ВЖР с высоким содержанием пальмового масла вызывает развитие в пародонте дисбиоза и пародонтита.

2. Аппликации на СОПР геля, содержащего аргинин, устраняют явления дисбиоза и оказывают пародонтопротекторный эффект.

### **Литература**

1. Мамедова Л. А. Исторические аспекты этиологии и патогенеза заболеваний пародонта / Л. А. Мамедова, М. Н. Подойникова // Российский стоматологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 42-44.

2. Эпидемиологическое исследование распространенности периодонтопатогенной микрофлоры полости рта у населения России / А. М. Соловьева, С. К. Матело, А. А. Тотолян [и др.] // Стоматология. – 2005. – т. 84, № 5. – С. 14-20.

3. Целов Л. М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему / Л. М. Целов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 192 с.

4. Velichko V. I. Development of dysbiosis in tissues of rats fed with a high fat food / V. I. Velichko, V. V. Tkachuk, A. P. Levitsky. Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4(12). – 84-92.

5. Титов В. Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной кислоты в пище – основная причина повышения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий / В. Н. Титов // Клин. лабор. диагностика. – 2013. – № 2. – С. 3-10.

6. Ивашкин В. Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – т. 20, № 1. – С. 4-13.

7. Сукманський О. І. Газотрансмітери – новий вид біорегуляторів (огляд літератури) / О. І. Сукманський, І. О. Сукманський // Журнал НАМН України. – 2014. – т. 20, № 2. – С. 153-159.

8. Биохимические маркеры микроциркуляторных нарушений в тканях пародонта у пациентов с синдромом задержки внутриутробного развития в анамнезе / Р. С. Назарян, О. В. Гармаш, А. Л. Загайко [и др.] // Укр. стомат. альманах. – 2013. – № 1. – С. 26-28.

9. Романенко Е. Г. Влияние взаимодействия неспецифических защитных факторов ротовой жидкости на состояние тканей пародонта у детей / Е. Г. Романенко // Укр. стомат. альманах. – 2013. – № 1. – С. 96-99.
10. Применение мукозальных гелей в стоматологии: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
11. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] – К.: ГФЦ МЗУ, 2007. – 22 с.
12. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
13. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
14. Асатиани В. С. Новые методы биохимической фотометрии / В. С. Асатиани. – М.: Наука, 1965. – 543 с.
15. Патент на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П., Деньга О. В., Селіванська І.О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.
16. Николаева А. В. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта / А. В. Николаева, Е. С. Розовская // БЭБИМ. – 1965. – т. 60, № 7. – С. 46-49.
17. Лапач О. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / О.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
18. Takahama U. Thiocyanate Cannot inhibit the Formation of reactive Nitrogen Species in the human oral cavity in the presence of High concentrations of nitrite: Detection of reactive nitrogen species with 4,5-diaminofluorescein / U. Takahama, S. Hirota, T. Oniki // Chem. Res. Toxicol. – 2006. – v. 19. – P. 1066-1073.

## References

1. Mamedova L. A., Podoynikova M. N. Historical aspects of etiology and pathogenesis of periodontal diseases. Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal. 2006; 4: 42-44.
2. Solov'eva A. M., Matelo S. K., Totolyan A. A. [et al.]. The epidemiological study of the prevalence of periodontitis microflora in the population of Russia. Stomatologiya. 2005; 84(5): 14-20.
3. Tselov L. M. Zbolevaniya parodonta: vzglyad na problemu [Periodontal disease: the look at the problem]. M., MEDpress-inform, 2006: 192.

4. Velichko V. I., Tkachuk V. V., Levitsky A. P. Development of dysbiosis in tissues of rats fed with a high fat food. *Journal of Health Sciences*. 2014; 4(12): 84-92.
5. Titov V. N. High content of palmitinic acid in food - the basic reason of increased levels of cholesterol lipoproteins of low density and atheromatosis of the arterial system. *Klin. labor. diagnostika*. 2013; 2: 3-10.
6. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V. Lipotoxicity and metabolic disorders in obesity. *Russ. zhurn. gastroenterol., gepatol., koproktol.* 2010; 20(1): 4-13.
7. Sukmanskyy O. I., Sukmanskyy I. O. Gasotransmitters - a new kind of bioregulators (literature review). *Zhurnal NAMN Ukrainy*. 2014; 20(2): 153-159.
8. Nazaryan R. S., Garmash O. V., Zagayko A. L. [et al.]. Biochemical markers of microcirculatory disorders in periodontal tissues in patients with the syndrome of intrauterine growth retardation in anamnesis. *Ukr. stomat. al'manakh*. 2013; 1: 26-28.
9. Romanenko E. G. Influence of interaction of nonspecific protective factors of the oral liquid on the state of periodontal tissues in children. *Ukr. stomat. al'manakh*. 2013; 1: 96-99.
10. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. *Primeneniye mukozalnykh geley v stomatologii: metodicheskie rekomendatsii* [The use of mucosal gels in dentistry]. Odessa, KP OGT, 2012:20.
11. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringa pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 22.
12. Levitsky A. P. *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. Odessa, KP OGT, 2005: 74.
13. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [et al.]. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.
14. Asatiani V. S. *Novye metody biokhimicheskoy fotometrii* [The new methods in biochemical photometry]. Moskva, Nauka, 1965: 543.
15. Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [et al.]. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.
16. Nikolaeva A. V. Rozovskaya E. S. Experimental dystrophy of periodontal tissues. *BEBIM*. 1965; 60(7): 46-49.

17. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statisticheskiye metody v medicobiologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiev, Morion, 2000: 320.

18. Takahama U., Hirota S., Oniki T. Thiocyanate Cannot inhibit the Formation of reactive Nitrogen Species in the human oral cavity in the presence of High concentrations of nitrite: Detection of reactive nitrogen species with 4,5-diaminofluorescein. Chem. Res. Toxicol. 2006; 19: 1066-1073.