

Valda A. V., Levitsky A. P. Cariesprophylactic and parodontoprotective effects of oral gel “Quertulin” on rats, which received prednisolone. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(2):711-720. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1146072> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5207>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author(s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, 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/4.0/>) 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/4.0/>) 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: 02.02.2017. Revised 24.02.2017. Accepted: 27.02.2017.

UDC 616.08:517.15:616.311

CARIESPROFILACTIC AND PARODONTOPROTECTIVE EFFECTS OF ORAL GEL “QUERTULIN” ON RATS, WHICH RECEIVED PREDNISOLONE

A. V. Valda¹, A. P. Levitsky²

¹Odessa National Medical University

²State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Odessa

Abstract

Aim: To determine stomatoprotective effects of new complex phyto-gel “Quertulin” (quercetin + inulin + calcium citrate) on rats, which received prednisolone.

Methods: The mucoso-adhesive oral gel “Quertulin” (quercetin + inulin + calcium citrate) was used. The prednisolone was introduced per os in dose of 10 mg/kg (first 2 days) and 5 mg/kg (next 12 days). The gel “Quertulin” was applied in dose 0,3 ml/rat everyday with first day during 14 days. The activities of elastase and contents of malonic dialdehyde (MDA) and hyaluronic acid were determined in gum. The degree of dental caries and the degree of parodontal atrophy were determined.

Results: It was established lowering of levels of lysozyme, catalase and hyaluronic acid, but increase levels of MDA, elastase, urease in gum of rats, which received prednisolone. The application of gel “Quertulin” normalized most of the indices.

Conclusion: The oral applications of gel “Quertulin” has parodontoprotective and cariesprophylactic actions at prednisolone use.

Keywords: prednisolone, quertulin, gum, dysbiosis, gingivitis, parodontitis.

КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ И ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОРАЛЬНОГО ГЕЛЯ «КВЕРТУЛИН» У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ПРЕДНИЗОЛОН

А. В. Вальда¹, А. П. Левицкий²

¹Одесский национальный медицинский университет

**²ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН
Украины» (г. Одесса)**

Резюме

Пероральное введение преднизолона крысам вызывает в десне снижение уровня защитных систем, развитие дисбиоза и воспаления, а также увеличивает степень атрофии костной ткани пародонта. Оральные аппликации геля «Квертулин» (кверцетин + инулин + цитрат кальция) повышают уровень защитных систем, снижают степень дисбиоза и воспаления в десне, оказывают кариеспрофилактическое и пародонтопротекторное действие.

Ключевые слова: преднизолон, квертулин, десна, дисбиоз, гингивит, пародонтит.

Введение

Кортикостероидная терапия широко применяется при лечении бронхиальной астмы, артритов и других аллергических заболеваний [1-3]. Побочным действием кортикостероидов является развитие остеопороза [4], гастропатий [5], пародонтита и стоматита [6, 7].

Нами ранее было показано, что в патогенезе кортикостероидных осложнений существенную роль играет развитие иммунодефицита и, как следствие, развитие дисбиоза [8].

Для профилактики и устранения дисбиоза предложены антидисбиотические средства (АДС), среди которых особое место занимают пребиотики [9] и биофлавоноиды [10].

Пребиотики служат питательным субстратом для пробиотических бактерий, а биофлавоноиды обладают антиоксидантным действием, способностью снижать проницаемость гисто-гематических барьеров, стимулировать иммунитет, оказывать

противовоспалительное действие.

Целью настоящего исследования стало определение у крыс, получавших преднизолон, стоматопротекторной эффективности нового комплексного препарата мукозо-адгезивного фитогеля «Квертулин», содержащего пребиотик инулин из цикория [11], самый активный биофлавоноид кверцетин [12] и цитрат кальция, содержащий наиболее легко усвояемый кальций [13]. Гель «Квертулин» выпускается НПА «Одесская биотехнология» в соответствии с РЦ У 20.4-13903778-032/1:2012 [14]. На его применение с профилактической целью имеется разрешение Минздрава Украины № 05.03.02-07/5025 от 05.02.2013 г.

Материалы и методы исследования

Опыты были проведены на 24 белых крысах линии Вистар (самцы, 12 месяцев, средняя масса 380 ± 15 г), распределенных в 3 равные группы: 1-ая – контроль (интактные), 2-ая группа получала *per os* ежедневно преднизолон в дозе 10 мг/кг первые 2 дня и затем в дозе 5 мг/кг (в течение 12 дней) [15]. Ежедневно крысам этой группы делали оральные аппликации по 0,3 мл на крысу «пустого» фитогеля, не содержащего квертулин. 3-я группа крыс получала преднизолон и ежедневные аппликации по 0,3 мл на крысу геля, содержащего квертулин.

Эвтаназию животных осуществляли на 15-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали десну, вычленили нижнюю челюсть, в которой осуществляли подсчет кариозных поражений зубов [16] и степень атрофии альвеолярного отростка по Николаевой [15]. В гомогенате десны определяли содержание малонового диальдегида (МДА) с помощью тиобарбитуровой кислоты [17], активность эластазы с использованием синтетического субстрата [17], уреазы по расщеплению мочевины и измерению выделившегося аммиака с помощью реактива Нesslerа [18], активность лизоцима бактериолитическим методом [18] и активность каталазы по расщеплению перекиси водорода, убыль которой измеряли молибденовым методом [17]. Содержание гиалуроновой кислоты определяли по Клементу [19]. По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [17], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по А. П. Левицкому [18].

Результаты исследований подвергали стандартной статобработке [20].

Результаты и их обсуждение

В нашей предыдущей работе [8] было показано, что длительное (2 недели)

введение преднизолон вызывает у крыс развитие иммунодефицита, дисбиоза и воспалительно-дистрофических процессов в слизистой оболочке полости рта.

В таблице представлены результаты определения ряда биохимических показателей в десне крыс, получавших преднизолон и оральные аппликации геля «Квертулин». Из представленных данных видно, что преднизолон достоверно повышает в десне уровень обоих биохимических маркеров воспаления: МДА на 39 % и эластазы на 50 %, что свидетельствует о развитии гингивита. Оральные аппликации геля «Квертулин» снижают оба показателя почти до уровня контроля.

Таблица

Влияние орального геля «Квертулин» на биохимические показатели десны крыс, получавших преднизолон ($M \pm m$, $n=8$ во всех группах)

Показатели	Гр. 1	Гр. 2	Гр. 3
	Контроль	Преднизолон	Преднизолон + квертулин
МДА, ммоль/кг	$9,2 \pm 0,9$	$12,8 \pm 0,4$ $p < 0,05$	$10,4 \pm 0,7$ $p > 0,2$; $p_1 < 0,05$
Эластаза, нкат/кг	22 ± 1	33 ± 1 $p < 0,01$	27 ± 3 $p > 0,05$; $p_1 < 0,05$
Уреаза, мк-кат/кг	$1,00 \pm 0,15$	$2,22 \pm 0,12$ $p < 0,01$	$1,22 \pm 0,11$ $p > 0,3$; $p_1 < 0,05$
Лизоцим, ед/кг	362 ± 28	134 ± 20 $p < 0,001$	194 ± 15 $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$
Каталаза, мкат/кг	$6,78 \pm 0,34$	$5,82 \pm 0,49$ $p > 0,05$	$6,75 \pm 0,41$ $p > 0,6$; $p_1 > 0,05$
Гиалуроновая кислота, мг/кг	$771,5 \pm 54,3$	$505,7 \pm 42,5$ $p < 0,05$	$617,2 \pm 51,2$ $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$

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

Преднизолон в 2,2 раза увеличивает в десне активность уреазы, свидетельствующее о росте бактериального обсеменения пародонта. Аппликации геля «Квертулин» нормализуют этот показатель. Активность лизоцима, напротив, резко (в 2,7 раза) снижается под действием преднизолон, что указывает на существенное снижение уровня неспецифического иммунитета в пародонте. Аппликации геля «Квертулин» достоверно повышают активность лизоцима, однако она все равно остается значительно ниже уровня контроля. Преднизолон снижает в десне активность антиоксидантного фермента каталазы (на 14 %), а квертулин полностью ее восстанавливает.

Преднизолон достоверно снижает в десне содержание гиалуроновой кислоты,

являющейся межклеточным «цементом» [19], что может привести к увеличению проницаемости тканевых барьеров для бактерий и их токсинов. Аппликации геля «Квертулин» несколько увеличивают содержание в десне гиалуроновой кислоты (однако $p > 0,05$).

На рис. 1 показано, что преднизолон достоверно снижает индекс АПИ и это свидетельствует о нарушении баланса антиоксидантных и прооксидантных систем в пользу последних. Оральные аппликации геля «Квертулин» нормализуют индекс АПИ, что указывает на повышение уровня антиоксидантной защиты пародонта.

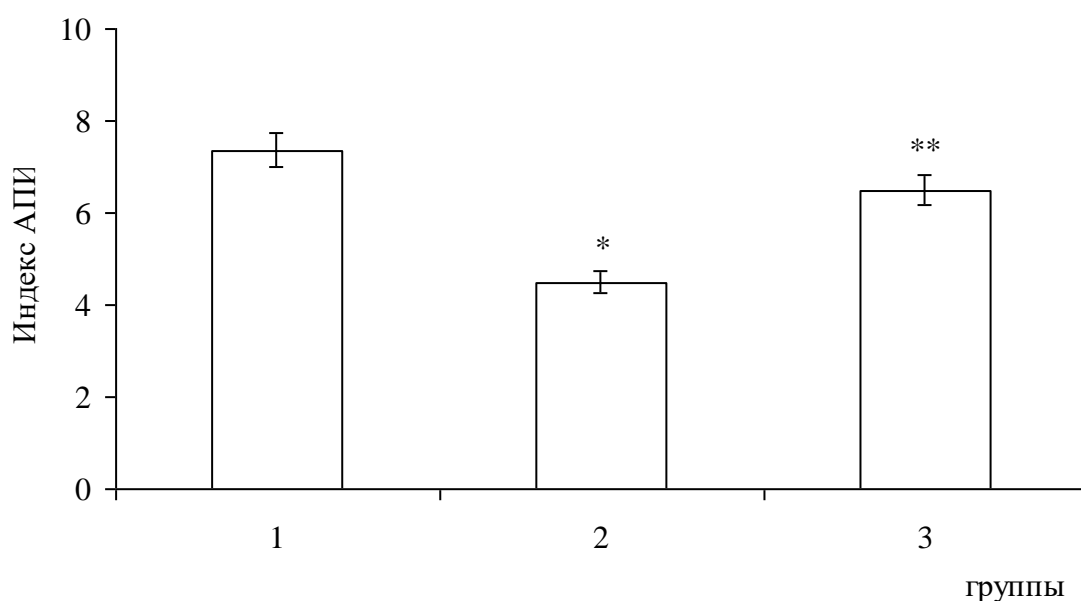


Рис. 1. Влияние геля «Квертулин» на индекс АПИ в десне крыс, получавших преднизолон

(1 – контроль, 2 – преднизолон, 3 – преднизолон + гель квертулин)

* – $p < 0,05$ в сравнении с гр. 1; ** – $p < 0,05$ в сравнении с гр. 2

На рис. 2 показана степень дисбиоза в десне крыс, получавших преднизолон. Как и ожидалось, введение преднизолона в 6 раз увеличивает степень дисбиоза. Оральные аппликации «Квертулина» снижают этот показатель в 3 раза, однако все равно он остается выше уровня контроля.

На рис. 3 представлены результаты определения кариеспрофилактического действия геля «Квертулин». Аппликации геля снижают в 3,5 раза пораженность зубов кариесом, возможно, за счет снижения степени дисбиоза.

На рис. 4 показана степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти,

которая достоверно возрастает у крыс, получавших преднизолон. Аппликации геля «Квертулин» несколько снижают степень атрофии (однако $p > 0,05$).

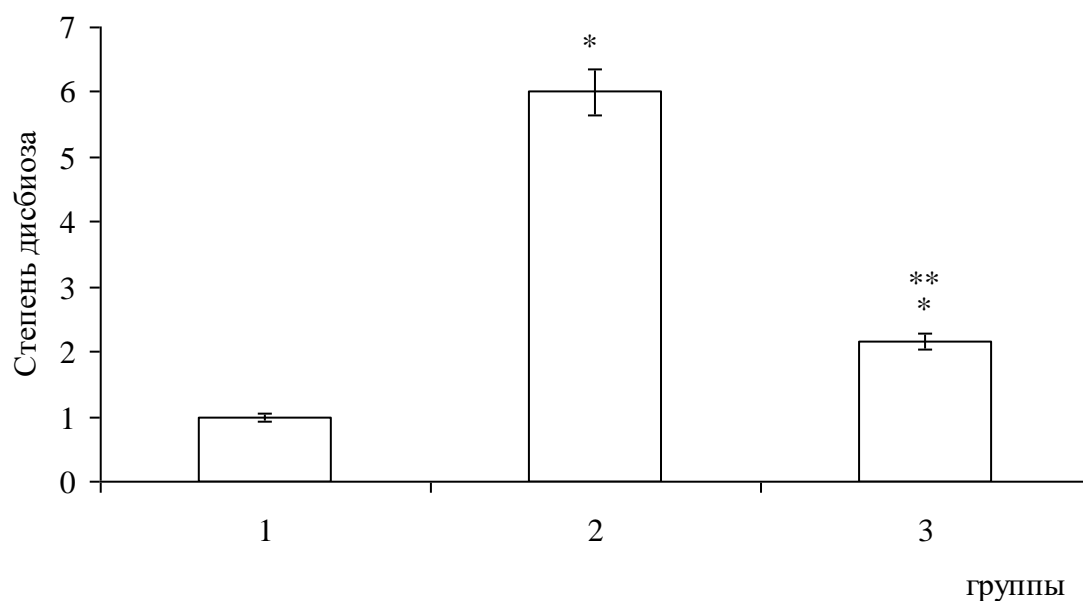


Рис. 2. Влияние геля «Квертулин» на степень дисбиоза в десне крыс, получавших преднизолон (1, 2, 3, *, ** – см. рис. 1)

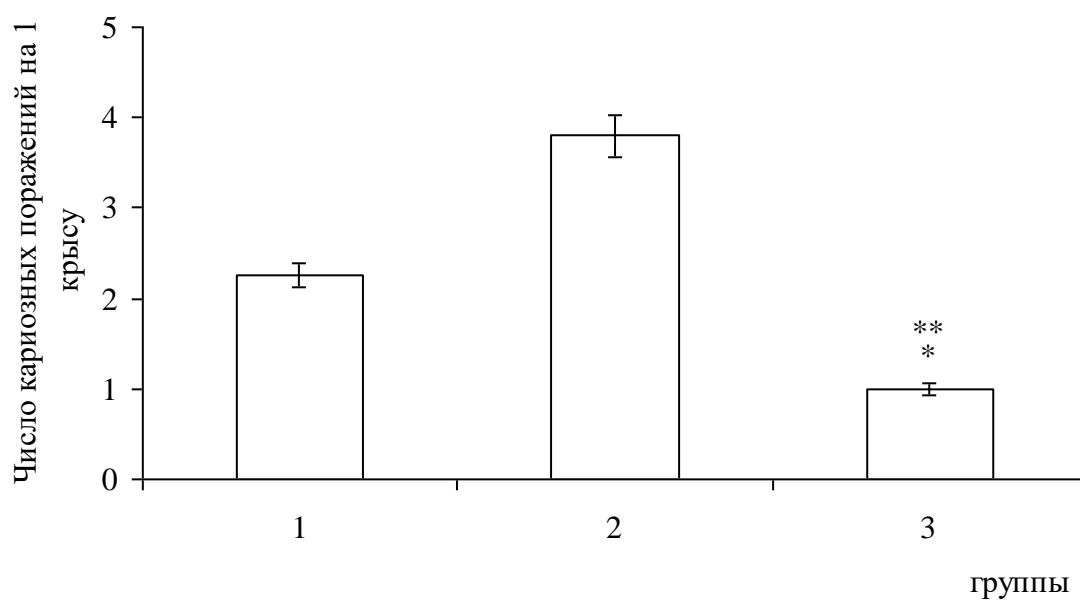


Рис. 3. Влияние геля «Квертулин» на пораженность зубов кариесом у крыс, получавших преднизолон (1, 2, 3, *, ** – см. рис. 1)

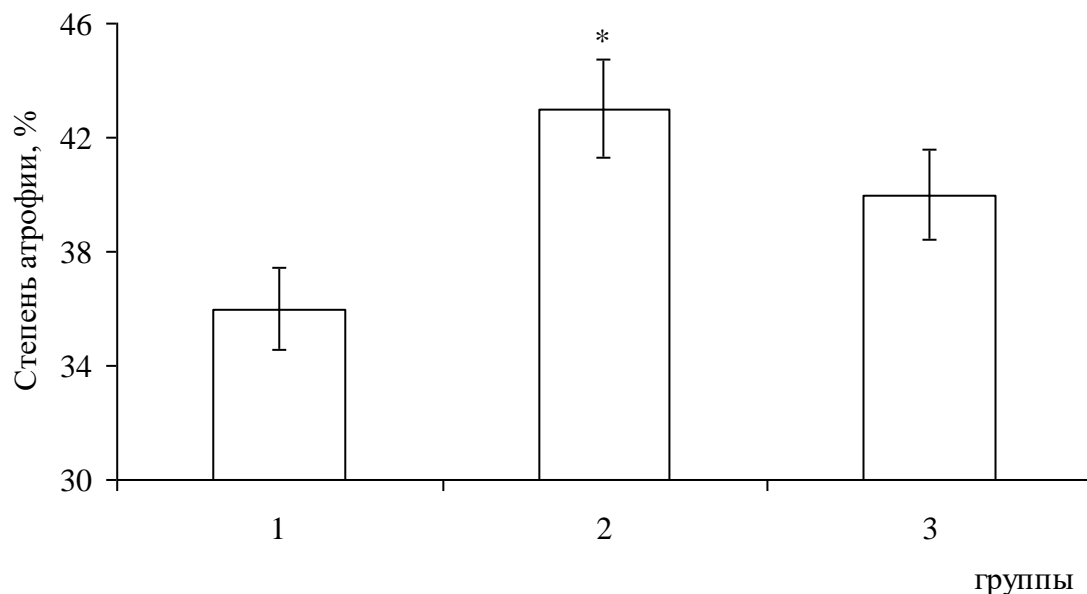


Рис. 4. Влияние геля «Квертулин» на атрофию альвеолярного отростка нижней челюсти крыс, получавших преднизолон (1, 2, 3, *, ** – см. рис. 1)

Выводы

1. Длительное введение в организм преднизолона вызывает развитие гингивита, дисбиоза, увеличивает атрофию пародонта и снижает уровень его защитных систем.
2. Оральные аппликации геля «Квертулин» снижают степень дисбиоза, воспаления, оказывают кариеспрофилактическое и пародонтопротекторное действие.

Литература

1. Гиперкортицизм и ожирение / Н. А. Кравчун, Л. Г. Полозова, С. С. Попова [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 2(58). – С. 81-84.
2. Полунина Т. Е. Клинические проявления гепатотоксического действия цитостатических препаратов / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 3. – С. 52-54.
3. Генделека Г. Ф. Стероидный диабет. Особенности диагностики и лечения / Г. Ф. Генделека, Е. Н. Павловская // Вісник морської медицини. – 2004. – № 1(24). – С. 85-87.
4. Голованова Н. Ю. Стероидный остеопороз при диффузных болезнях соединительной ткани и системных васкулитах у детей / Н. Ю. Голованова, Г. А. Лыскина, А. Г. Ильин // Российский педиатрический журнал. – 1998. – № 3. – С. 8-10.

5. Петренко А. А. Гастропротекторное действие квертулина у крыс с токсическим гепатитом / А. А. Петренко, А. П. Левицкий // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2016. – v. 6, № 12. – P. 866-874.
6. Томилина Т. Влияние квертулина на состояние десны крыс с преднизолоновым иммунодефицитом / Т. Томилина // *Journal of Health Sciences*. – 2014. – v. 04, № 04. – P. 135-142.
7. Остафийчук М. А. Активность лизоцима и степень дисбиоза в тканях полости рта крыс при экспериментальном иммунодефиците / М. А. Остафийчук, Т. В. Томилина, Е. П. Ступак // *Вісник стоматології*. – 2015. – № 4(93). – С. 4-8.
8. Левицкий А. П. Микробиом человека и его здоровье / А. П. Левицкий // *Бюллетень XIV чтений им. В. В. Подвысоцкого, 18-19 мая 2017 г.* – Одесса. – С. 191-193.
9. Gibson G. R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G. R. Gibson, M. B. Roberfroid // *J. of Nutrition*. – 1995. – v. 125. – P. 1401-1412.
10. Andersen O. M. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications / O. M. Andersen, K. R. Markham. – Taylor and Francis CRC Press, 2005. – 1256 p.
11. Inulin and oligofructose as dietary fiber: A review of the evidence / G. Flamm, W. Glinsmann, D. Kritchevsky [et al.] // *Cret. Rev. Food Sci. and Nutr.* – 2001. – v. 41, № 5. – P. 353-362.
12. Makarenko O. Biochemical mechanisms of therapeutic and prophylactic effects of bioflavonoids / O. Makarenko, A. Levitsky // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2016. – v. 4, № 8. – P. 451-456.
13. Корпачев В. В. Цитрат кальцію – перспективний лікарський засіб / В. В. Корпачев, Т. І. Корпачева, В. В. Ховака // *Фармакологічний вісник*. – 2000. – № 6. – С. 7-10.
14. Квертулин. Витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
15. Деньга О. В., Макаренко О. О., Томилина Т. В. [и др.]. Методы экспериментальной патологии пародонта / В кн. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. «Экспериментальная стоматология». Ч. 1. «Экспериментальные модели стоматологических заболеваний». – Одесса, 2017. – С. 68-102.
16. Левицкий А. П., Деньга О. В., Иванов В. С. [и др.]. Экспериментальный кариес зубов / В кн. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. «Экспериментальная

стоматология». Ч. 1. «Экспериментальные модели стоматологических заболеваний». – Одесса, 2017. – С. 59-67.

17. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости. Методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. – Одесса, 2010. – 16 с.

18. 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, 2007. – 22 с.

19. Асатиани В. С. Новые методы биохимической фотометрии. – М.: Наука, 1965. – С. 298.

20. 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.

References

1. Kravchun N. A., Polozova L. G., Popova S. S. [et al.]. Cushing and obesity. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal*. 2012; 2(58): 81-84.

2. Polunina T. Ye., Mayev I. V. Clinical manifestations of hepatotoxic action of cytotoxic drugs. *Eksperim. i klin. gastroenterologiya*. 2007; 3: 52-54.

Kravchun N. A., Polozova L. G., Popova S. S. [et al.]. Cushing and obesity. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal*. 2012; 2(58): 81-84.

3. Gendeleka G. F., Pavlovskaya E. N. The steroid diabet. The peculiarity of diagnostic and therapy. *Visnik morskoї meditsini*. 2004; 1(24): 85-87.

4. Golovanova N. Yu., Lyskina G. A., Ilyn A. G. Steroid osteoporosis in diffuse connective tissue diseases and systemic vasculitis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 1998; 3: 8-10.

5. Petrenko A. A., Levitsky A. P. Gastroprotective action of Quertulyne in rats with toxic hepatitis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(12): 866-874.

6. Tomilina, T. The influence of kvertulin on the gum of rats with immunodeficiency caused by prednisolone. *Journal of Health Sciences*. 2014;04(04):135-142.

7. Ostafiychuk M. A., Tomilina T. V., Stupak E. P. The activity of lysozyme and the degree of dysbiosis in oral tissues of rats at the experimental immunodeficiency. *Visnyk stomatologii*. 2015; 4(93): 4-8.

8. Levitsky A. P. Human microbiome and health. *Biulleten XVI chtenii im. V. V. Podvysotskogo*, 18-19 maia 2017. – Odessa, 2017: 191-193.

9. Gibson G. R., Roberfroid M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. of Nutrition*. 1995; 125: 1401-1412.
10. Andersen O. M., Markham K. R. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*. Taylor and Francis CRC Press, 2005: 1256.
11. Flamm G., Glinsmann W., Kritchevsky D. [et al.]. Inulin and oligofructose as dietary fiber: A review of the evidence. *Cret. Rev. Food Sci. and Nutr.* 2001; 41(5): 353-362.
12. Makarenko O., Levitsky A. Biochemical mechanisms of therapeutic and prophylactic effects of bioflavonoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2016; 4(8): 451-456.
13. Korpachev V. V., Korpacheva T. I., Hovaka V. V. Citrate calcium – perspective medical means. *Farmakologichnyj visnyk*. 2000; 6: 7-10.
14. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [et al.]. Kvertulin. Vitamin P, prebiotik, gepatoprotektor [“Querthulin”, Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector]. Odessa, KP OGT, 2012: 20.
15. Den'ga O. V., Makarenko O. A., Tomilina T. V. [et al.]. The methods of experimental pathology of periodontite. In book: *The Experimental stomatology*. P. 1. The experimental models of Stomatological diseases (Levitsky A. P., Shnaider S. A.). Odessa, KP OGT, 2017: 68-102.
16. Levitsky A. P., Denga O. V., Ivanov V. S. [et al.]. Eksperimentalnyi karies zubov [The experimental dental caries]. *Eksperimentalnaia stomatologiya. Ch. I. Eksperimentalnye modeli stomatologicheskikh zabozevanii*. [The experimental stomatology. P. I. The experimental models of stomatological diseases]. Odessa: KP OGT, 2017: 59-67.
17. 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.
18. Levitskiy 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.
19. Asatiani V. S. *Novye metody biokhimicheskoy fotometrii* [The new methods in biochemical photometry]. Moskva, Nauka, 1965:298.
20. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiev, Morion, 2000: 320.