

Anisimov V. Yu. Influence of different doses of octenidine hexafluorosilicate on parodontotium state of rat, which received cariesogenic ration. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(6):1056-1065. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1172014> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/5278>

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 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: 03.06.2017. Revised: 20.06.2017. Accepted: 30.06.2017.

UDC 616.33:392.092

## **INFLUENCE OF DIFFERENT DOSES OF OCTENIDINE HEXAFLUOROSILICATE ON PARODONTOTIUM STATE OF RAT, WHICH RECEIVED CARIOGENIC RATION**

**V. Yu. Anisimov**

**Odessa National Medical University, Ukraine**

### **Abstract**

**Aim:** To determine of parodontium state of rat, which received cariesogenic ration and different doses of octenidine hexafluorosilicate (O-HFS).

**Methods:** The octenidine hexafluorosilicate was synthesized by us and was used into mucoso-adhesive gels (Na-CMC) in next concentrations: 1 mg/ml, 2 mg/ml and 4 mg/ml. The rats received high-sugar cariesogenic ration and oral applications of gels with O-HFS in doses of 0,3 ml (daily doses of O-HFS were 1,4 mg/kg, 2,8 mg/kg and 5,6 mg/kg). The duration of experiment was 35 days. The activities of urease, lysozyme and elastase were determined into gum. The activities of urease, lysozyme, ALT and alkaline phosphatase (Aph) were determined into serum. The degree of dysbiosis calculated by ration urease and lysozyme. The degree of atrophy of parodontale bone was determined by Nicolaeva method.

**Results:** The activities of elastase and urease, the degree of atrophy and dysbiosis were raised into gum of rat, which received cariesogenic ration. The activities of ALT and Aph, the degree of dysbiosis were raised into serum. The oral application of O-HFS-gels decreased the all these indices. The maximal action made O-HFS-gel in dose 2,8 mg/kg.

**Conclusion:** The oral application of O-HFS-gel make parodontoprotective action.

**Keywords:** hexafluorosilicate, periodontium, dysbiosis, inflammation, mucoso-adhesive gel.

## **ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ДОЗ ОКТЕНИДИН-ГЕКСАФТОРСИЛИКАТА НА СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТА У КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ КАРИЕСОГЕННЫЙ РАЦИОН**

**В. Ю. Анисимов**

**Одесский национальный медицинский университет, Украина**

### **Резюме**

У крыс, получавших кариесогенный рацион (КГР), развивается в пародонте и в сыворотке крови дисбиоз, в десне увеличивается активность эластазы, свидетельствующая о воспалении. Повышение уровня в сыворотке «печеночных» маркеров (АЛТ и щелочной фосфатазы) указывает на неблагоприятное действие на печень КГР. Оральные аппликации гелей, содержащих октенидин-гексафторсиликат (О-ГФС), оказали благоприятное действие на состояние пародонта в концентрации О-ГФС 1 и 2 мг/мл, не проявив токсичности.

**Ключевые слова:** гексафторсиликат, пародонт, дисбиоз, воспаление, мукозо-адгезивный гель.

### **Введение**

Профилактика заболеваний пародонта осуществляется очень часто с помощью фторсодержащих средств [1-3]. Ряд исследований последнего времени показал более высокую пародонтопротекторную эффективность «ониевых» гексафторсиликатов по сравнению с другими фторсодержащими средствами [4, 5]. Наиболее эффективным из этих средств оказался октенидин-гексафторсиликат (О-ГФС), формула которого  $(C_{36}H_{64}N_4)SiF_6$ , молекулярная масса 713,02 Да, доля фтора 0,1597 [6].

*Целью* настоящего исследования стало определение состояния пародонта у крыс, получавших КГР и разные дозы О-ГФС, вводимых в организм в составе гелей путем оральных аппликаций.

### **Материалы и методы исследования**

В работе были использован синтезированный нами октенидин гексафторсиликат

моногидрат ( $C_{36}H_{62}N_4$ )SiF<sub>6</sub> · H<sub>2</sub>O [7]. Его вводили в состав фитогеля на основе Na соли карбоксиметилцеллюлозы [8] в количестве 1, 2 и 4 мг/мл.

В опыте было использовано 25 белых крыс линии Вистар (самцы, 3 месяца, средняя живая масса 214 г), распределенных в 5 равных групп: 1-ая – контроль (интактные), 2-ая, 3-я, 4-ая и 5-ая группы получали кариесогенный рацион (КГР) Стефана [9], содержащей 50 % сахарозы. Крысы 2-й группы получали ежедневно аппликации 0,3 мл «пустого» геля (без О-ГФС), 3-я группа получала ежедневные аппликации геля с 1 мг/мл О-ГФС, 4-ая – аппликации геля с 2 мг/мл О-ГФС и 5-ая – аппликации геля с 4 мг/мл О-ГФС. Суточные дозы О-ГФС составили соответственно 1,4 мг/кг, 2,8 мг/кг и 5,6 мг/кг, что в пересчете на фтор дает 0,22 мг/кг, 0,44 мг/кг и 0,88 мг/кг соответственно.

Эвтаназию животных осуществляли на 36-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали десну, получали сыворотку крови. На препарате нижней челюсти крыс оценивали степень атрофии альвеолярного отростка по А. В. Николаевой [10]. Пародонтопротекторную эффективность (ППЭ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ППЭ} = [(A_k - A_o) / (A_k - A_{ин})] \times 100 \%, \text{ где}$$

$A_k$  – степень атрофии в группе, получавшей КГР;

$A_o$  – степень атрофии в группе опытной;

$A_{ин}$  – степень атрофии в группе интактных крыс (1-ая группа).

В гомогенате десны определяли активности уреазы (маркер микробного обсеменения) [11], лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [12], эластазы (биохимический маркер воспаления) [13]. В сыворотке крови определяли активность уреазы, лизоцима, аланинаминотрансферазы (АЛТ, «печеночный» маркер) [14] и щелочной фосфатазы (маркер холестаза) [14]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по А. П. Левицкому [11].

Все результаты опыта подвергали стандартной статобработке [15].

### **Результаты и их обсуждение**

На рис. 1 представлены результаты определения степени атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс, получавших кариесогенный рацион и оральные аппликации гелей с О-ГФС. Несмотря на большие разбросы данных, определяется общая тенденция к снижению степени атрофии пародонта у тех крыс, которые получали аппликации гелей с О-ГФС, причем несколько больше – с концентрацией О-

ГФС, равной 2 мг/мл.

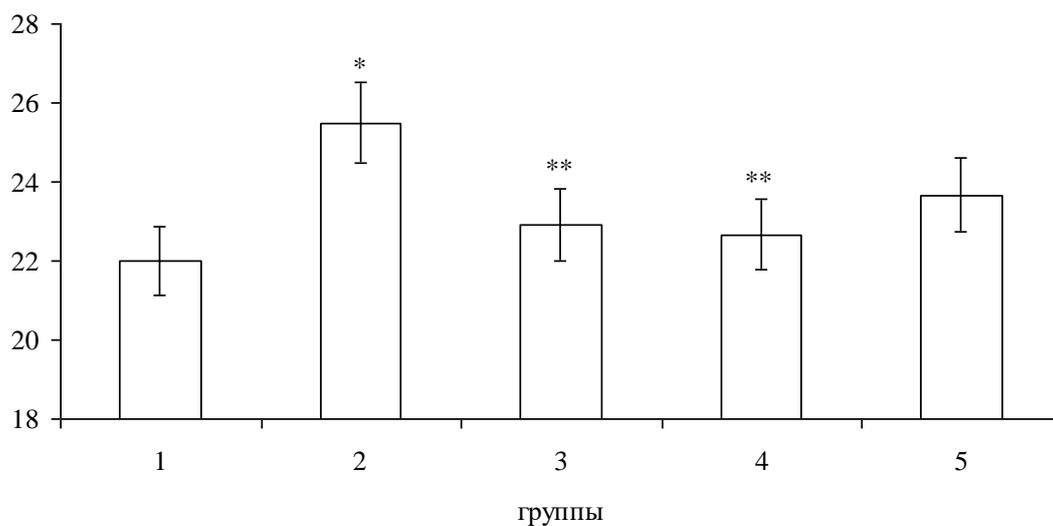


Рис. 1. Влияние различных доз О-ГФС на степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс, получавших КГР (\*–  $p < 0,05$  в сравнении с гр. 1; \*\*–  $p < 0,05$  в сравнении с гр. 2)

На рис. 2 показаны изменения активности эластазы в десне крыс.

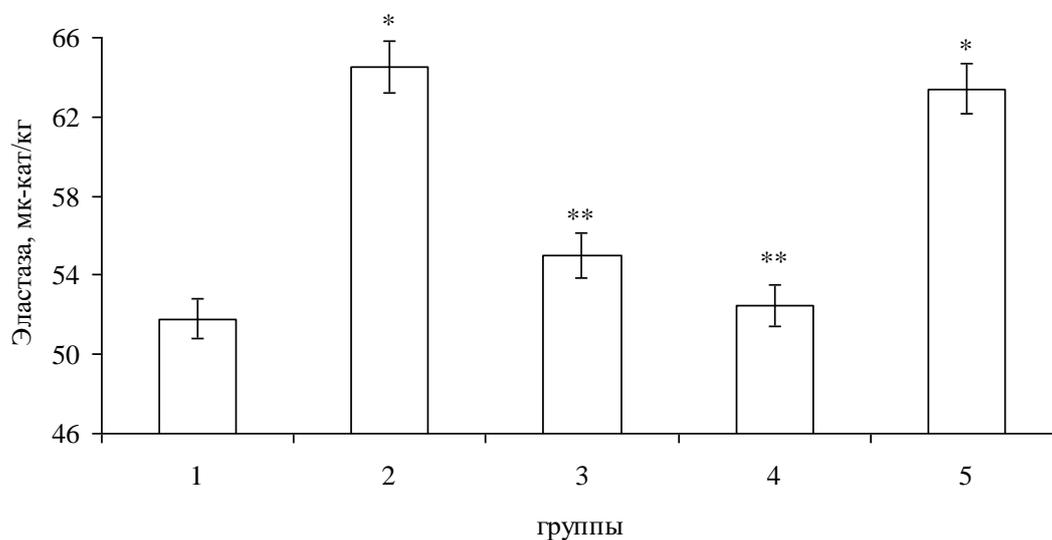


Рис. 2. Влияние различных доз О-ГФС на активность эластазы в десне крыс, получавших КГР (\*–  $p < 0,05$  в сравнении с гр. 1; \*\*–  $p < 0,05$  в сравнении с гр. 2)

Видно, что КГР вызывает достоверное увеличение активности эластазы, что свидетельствует о развитии воспалительно-дистрофического процесса в пародонте. Оральные аппликации гелей О-ГФС с концентрацией 1 и 2 мг/мл достоверно снижают

активность эластазы (почти до уровня контроля), тогда как гель О-ГФС с концентрацией 4 мг/мл не оказал такого противовоспалительного влияния, возможно из-за некоторого токсического воздействия избытка О-ГФС.

Из 3-х испытанных нами гелей наиболее эффективным оказался гель с 2 мг/мл О-ГФС.

В таблице 1 представлены результаты определения в десне активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза. Из этих данных видно, что у крыс, получавших КГР, в 6 раз возрастает активность уреазы, свидетельствующая об увеличении микробной обсемененности пародонта. Аппликации гелей с О-ГФС достоверно снижают активность уреазы. Активность лизоцима имеет лишь некоторую тенденцию к снижению, однако, почти во всех случаях  $p > 0,05$ . Рассчитанная нами степень дисбиоза в десне у крыс, получавших КГР, увеличивается более чем в 7 раз и достоверно снижается в 2-2,5 раза после оральных аппликаций гелей с О-ГФС, причем четкой зависимости от концентрации в гелях О-ГФС не обнаружено.

Таблица 1

Влияние разных доз октенидин-ГФС (О-ГФС) на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в десне крыс, получавших КГР ( $M \pm m$ ,  $n=5$  в каждой группе)

№№ пп	Группы	Уреазы, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг	Степень дисбиоза
1	Контроль	0,22±0,05	205±14	1,00±0,15
2	КГР	1,31±0,08 $p < 0,001$	172±20 $p > 0,05$	7,26±0,84 $p < 0,001$
3	КГР + О-ГФС, 1 мг/мл	0,72±0,04 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	169±9 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$	3,39±0,28 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
4	КГР + О-ГФС, 2 мг/мл	0,61±0,03 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	185±18 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$	3,01±0,25 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
5	КГР + О-ГФС, 4 мг/мл	0,57±0,04 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	196±15 $p > 0,3$ $p_1 > 0,3$	2,70±0,28 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$

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

В таблице 2 представлены результаты определения в сыворотке крови активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза. Наблюдается некоторая тенденция к снижению в сыворотке активности уреазы и лизоцима (однако, во всех случаях  $p > 0,05$ ). В то же время показатель степени дисбиоза в сыворотке крови достоверно возрастает (в 1,67 раза) у крыс, получавших КГР, и достоверно снижается (примерно в 3 раза) после

аппликаций гелей О-ГФС с концентрацией 1 и 2 мг/мл. Гель О-ГФС 4 мг/мл снижает степень дисбиоза в 2 раза.

Таблица 2

Влияние разных доз октенидин-ГФС (О-ГФС) на активность уреазы, лизоцима и степень дисбиоза в сыворотке крови крыс, получавших КГР (M±m, n=5 в каждой группе)

№№ пп	Группы	Уреазы, нкат/л	Лизоцим, ед/л	Степень дисбиоза
1	Контроль	0,12±0,06	90±4	1,00±0,15
2	КГР	0,17±0,09 p>0,3	77±6 p>0,05	1,67±0,17 p<0,05
3	КГР + О-ГФС, 1 мг/мл	0,05±0,03 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,05	78±5 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,8	0,48±0,03 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
4	КГР + О-ГФС, 2 мг/мл	0,06±0,04 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05	87±5 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,05	0,52±0,04 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001
5	КГР + О-ГФС, 4 мг/мл	0,09±0,05 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,3	83±5 p>0,1 p <sub>1</sub> >0,3	0,82±0,06 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01

Примечания: см. табл. 1.

В таблице 3 представлены результаты определения в сыворотке крови активности двух «печеночных» маркеров – АЛТ и щелочной фосфатазы (ЩФ).

Таблица 3

Влияние разных доз октенидин-ГФС (О-ГФС) на активность АЛТ и ЩФ в сыворотке крови крыс, получавших КГР (M±m, n=5 в каждой группе)

№№ пп	Группы	АЛТ, мк-кат/л	ЩФ, мк-кат/л
1	Контроль	0,44±0,02	0,98±0,07
2	КГР	0,60±0,02 p<0,01	1,61±0,20 p>0,5
3	КГР + О-ГФС, 1 мг/мл	0,48±0,04 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05	1,24±0,07 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
4	КГР + О-ГФС, 2 мг/мл	0,46±0,03 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05	1,52±0,10 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,3
5	КГР + О-ГФС, 4 мг/мл	0,74±0,03 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05	2,48±0,26 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05

Примечания: см. табл. 1.

Видно, что КГР вызывает достоверное увеличение активности АЛТ, что может указывать на отрицательное воздействие этого рациона на печень. Оральные

апликации гелей с О-ГФС в концентрации 1 и 2 мг/мл оказывают благоприятное действие на состояние печени, тогда как гель О-ГФС с концентрацией 4 мг/мл оказывает токсическое воздействие на печень.

Активность ЩФ, которая является маркером печеночного холестаза, достоверно возрастает у крыс, получавших КГР, особенно после оральных аппликаций геля О-ГФС с концентрацией 4 мг/мл. Менее всего активность ЩФ в сыворотке возрастает после аппликаций геля О-ГФС с концентрацией 1 мг/мл.

Рассчитанная нами пародонтопротекторная эффективность (ППЭ) составила для геля О-ГФС с 1 мг/мл 74,3 %, для геля с 2 мг/мл – 80 % и для геля с 4 мг/мл – 37,1 %. Следовательно, наиболее эффективным пародонтопротектором оказался гель О-ГФС с концентрацией 2 мг/мл. Учитывая и его самую высокую кариеспрофилактическую эффективность [6], и практически полную безвредность, именно эту концентрацию геля О-ГФС можно рекомендовать для клинического изучения.

### **Выводы**

1. Кариесогенный рацион вызывает развитие в пародонте и в сыворотке дисбиоза, в десне – воспаления и оказывает гепатотоксическое действие.
2. Оральные аппликации гелей, содержащих октенидин-гексафторсиликат (О-ГФС) в дозе 1,4 мг/кг и 2,8 мг/кг, оказывают пародонтопротекторное и антидисбиотическое действие.
3. Гепатотоксическое действие О-ГФС проявляется при дозе последнего 5,6 мг/кг.

### **Литература**

1. Клинические аспекты профилактического действия фтора / С. Б. Улитовский, Л. Ю. Орехова, Т. В. Кудрявцева [и др.] // Пародонтология. – 1998. – № 1(7). – С. 46-48.
2. Эффективность применения лечебно-профилактических зубных паст Лакалут-флюор, Лакалут-актив и Лакалут-фитоформула в профилактике заболеваний пародонта у подростков / И. В. Борисова, Л. В. Корниенко, Т. П. Мурланова [и др.] // Современная стоматология. – 2005. – № 2. – С. 160-163.
3. Матело С. К. Отдаленные результаты медицинской эффективности зубных паст на основе минералина и низкоконцентрированного амилфторида в улучшении основных критериев стоматологического здоровья детей младшего школьного возраста / С. К. Матело, Т. В. Кунец, Л. Ф. Жугина // Стоматология детского возраста и

профилактика. – 2015. – т. 14, № 3(54). – С. 68-72.

4. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates / V. O. Gelmboldt, E. V. Ganin, M. M. Botoshansky [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2014. – v. 160, № 4. – P. 57-63.

5. Анисимов В. Ю. Кариеспрофилактическая эффективность и безвредность разных доз цетилпиридиния гексафторсилката / В. Ю. Анисимов, А. П. Левицкий, В. О. Гельмбольдт // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 2(154). – С. 12-16.

6. Карієспрофілактична і пародонтопротекторна дія октенідину гексафторсілікату у щурів, які отримували карієсогенний раціон / В. О. Гельмбольдт, В. Ю. Анісімов, І. О. Шишкін [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2018. – № 1.

7. Gelmboldt V. O. Synthesis of octenidine hexafluorosilicate as new potential caries preventive and antibacterial agent / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, I. O. Shyshkin // Pharmaceutival review – 2017. – № 3. – P. 13-16.

8. Патент на корисну модель № 112620, Україна, МПК (2016.01) А61К 6/00, А61К 9/00. Лікарський засіб у формі гелю для профілактики стоматологічних захворювань / Анісімов В. Ю., Гельмбольдт В. О., Половко Н. П. [та ін.] // Заявка 07.12.2015. u201512112. Опубл. 26.09.2016. Бюл. № 18.

9. Левицкий А. П., Деньга О. В., Иванов В. С., Севостьянова Т. А. Экспериментальный кариес зубов. В кн. Шнайдер С. А. и Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний. – Одесса: КП ОГТ, 2017. – С. 59-67.

10. Деньга О. В., Макаренко О. А., Томила Т. В. [и др.]. Методы экспериментальной патологии пародонта. В кн. Шнайдер С. А. и Левицкий А. П. Экспериментальная стоматология Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний. – Одесса: КП ОГТ, 2017. – С. 68-102.

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, 2007. – 22 с.

12. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

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

14. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А.

М. Горячковский. – Одесса: Экология, 2005. – 3-е изд. – 616 с.

15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.

### References

1. Ulitovskii S. B., Orekhova L. Iu., Kudriavtseva T. V. [et al.]. Clinical aspects of fluoride prophylactic action. *Parodontologiya*. 1998; 1(7): 46-48.

2. Borisova I. V., Kornienko L. V., Murlanova T. P. [et al.]. Effectiveness of application of the healing-prophylactic tooth pastes Lakalut-fluor, Lakalut-active and Lakalut-phytoformula for prophylactic of parodontal illness in children. *Sovremennaya stomatologiya*. 2005; 2: 160-163.

3. Matelo S. K., Kunets T. V., Zhugina L. F. Distance results of medical effectiveness of tooth pastes on the mineral and low-concentrate amylofluorid in amelioration of basic criteria of stomatological health of junior school age persons. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2015; 14(3(54)): 68-72.

4. Gelmboldt V. O., Ganin E. V., Botoshansky M. M. [et al.]. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates. *J. Fluorine Chem.* 2014; 160(4): 57-63.

5. Anisimov V. Iu., Levitsky A. P., Gelmboldt V. O. Cariesprophylactic effectiveness and non-injuringly different doses of cetylpyridine-hexafluorsilicate. *Odeskii medichnyi zhurnal*. 2016; 2(154): 12-16.

6. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Ju., Shyshkin I. O. [et al.]. Cariesprophylactic and periodontoprotective action of octenidine hexafluorosilicate in rats obtained with cariesogenic ration. *Farmaceutychnyj chasopys*. 2018; 1.

7. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. Synthesis of octenidine hexafluorosilicate as new potential caries preventive and antibacterial agent. *Pharmaceutical review*. 2017; 3: 13-16.

8. Anisimov V. Ju., Gelmboldt V. O., Polovko N. P. [et al.]. Medical means in gel form for prophylactic of stomatological diseases. Patent of Ukraine 112620. IPC (2006.01) A61K 6/00, A61K 9/00. Application number u 201512112. Date of filling: 07.12.2015. Publ.: 26.09.2016. *Bul.* № 18.

9. 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 zabolevanii. [The experimental stomatology. P. I. The

experimental models of stomatological diseases]. Odessa: KP OGT, 2017: 59-67.

10. 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.

11. 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.

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. Goryachkovskiy A. M. Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike [The clinical biochemistry in laboratorial diagnostics] [3<sup>rd</sup> ed.]. Odessa, Ekologiya, 2005:616.

15. 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.