

Volovik I. A., Borisenko A. V., Levitsky A. P. Periodontoprotective and cariesprophylactic effects of cytoflavin and quertulin in rats with asiderotic anemia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(8):813-822. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.893122>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4827>

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 Authors 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: 01.08.2017. Revised: 02.08.2017. Accepted: 28.08.2017.

UDC 616.301+576.8+618.24

PERIODONTOPROTECTIVE AND CARIESPROFYLACTIC EFFECTS OF CYTOFLAVIN AND QUERTULIN IN RATS WITH ASIDEROTIC ANEMIA

I. A. Volovik¹, A. V. Borisenko¹, A. P. Levitsky²

¹National Medical University named after Bogomolets, Kiev

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

Abstract

Aim: To carry out the comparative study of the effect of the preparations of cytoflavin and quertulin upon periodontium and blood system at asiderotic anemia (AsAn).

Methods: The experiments were carried out with rats, kept to asiderotic diet (AsD). Cytoflavin (like a paste on white clay) and quertulin (like gel) were applied on gum during 21 days dosed at 0.5 ml per rat. The contents of erythrocytes, leucocytes, hemoglobin and lymphocytic index were determined in blood. The contents of lactate, pyruvate, activity of elastase, urease were estimated in gum.

Results: At AsAn in blood the contents of erythrocytes, hemoglobin reduce, the considerable leucopenia is observed. In gum the activity of elastase, urease, the contents of pyruvate grows, the contents of lactate decreases. The applications of the paste with cytoflavin on gum reduce the activity of elastase, urease, contents of pyruvate and increase the contents of lactate. The same effect is achieved by quertulin, but the last one reduces the contents of lactate and partially restores the hematologic indices.

Conclusion: At AsAn the hypoxia, dysbiosis and inflammation develop in

periodontium, and the level of hemoglobin, erythrocytes and leucocytes reduces in blood. Cytoflavin and quertulin eliminate pathological phenomena in periodontium, but quertulin restores partially hematological indices.

Keywords: asiderotic anemia, periodontium, hypoxia, antihypoxic agents.

ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЕ И КАРИЕСПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТОФЛАВИНА И КВЕРТУЛИНА У КРЫС С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

И. А. Воловик¹, А. В. Борисенко¹, А. П. Левицкий²

¹Киевский национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца

²ГУ «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН

Украины» (г. Одесса)

Резюме

Содержание животных на железодефицитном рационе (ЖДР) вызывает развитие железодефицитной анемии (ЖДА), на фоне которой развивается пародонтит. Оральные аппликации пасты цитофлавин (янтарная кислота + витамины В₂ и В₃, инозин) и геля квертулин (кверцетин + инулин + цитрат кальция) оказывают пародонтопротекторное действие, более выраженное у квертулина.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, пародонт, гипоксия, антигипоксанты.

Введение

Одним из проявлений железодефицитной анемии является тканевая гипоксия, от которой страдают практически все ткани, в том числе и пародонт [1-3].

Целью настоящего исследования стало определение пародонтопротекторного действия антигипоксанта цитофлавина в сравнении с пародонтопротектором квертулином. В состав цитофлавина входят янтарная кислота, никотинамид, рибофлавин и инозин [4]. В состав квертулина входят кверцетин, инулин и цитрат кальция [5].

Материалы и методы исследования

В работе был использован препарат цитофлавина производства ООО «ПТФФ «Полисан» (РФ) [8], который применяли в виде дентальной пасты следующего состава: цитофлавин – 40 мл, хлоргексидин и метронидазол по 5 мл и 40 г белой глины.

Квертулин производства НПА «Одесская биотехнология» (Украина) использовали в составе фитогеля [8].

Эксперименты были проведены на 28 белых крысах линии Вистар (самки, 4 месяца, живая масса 198 ± 12 г), которые были распределены в 4 равные группы: 1-я – контроль (норма); 2-ая, 3-я и 4-ая группы получали железодефицитный рацион, в котором использовалась минеральная смесь, лишенная солей железа (табл. 1) [9]. Крысы 3-й группы получали ежедневные аппликации на десну пасты, содержащей цитофлавин, в дозе 0,5 мл на крысу. Крысы 4-ой группы получали ежедневные аппликации на десну геля «Квертулин» в такой же дозе. Продолжительность эксперимента составила 22 дня. Эвтаназию крыс осуществляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

В крови определяли содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, в том числе лимфоцитов и нейтрофилов [10]. По соотношению числа лимфоцитов и нейтрофилов рассчитывали лимфоцитарный индекс [11].

В гомогенате десны определяли активность эластазы (маркер воспаления) [12], уреазы (показатель микробного обсеменения) [13], содержание лактата и пирувата ферментативными методами [14]. Определяли степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти [15] и пораженность зубов кариесом [8]. Результаты опытов подвергали стандартной статобработке, определяли $M \pm m$, принимая за достоверное отличие значения $p < 0,05$ [16].

Результаты и их обсуждение

На рис. 1 представлены результаты определения в крови содержания гемоглобина и эритроцитов, свидетельствующие о развитии железодефицитной анемии (ЖДА), поскольку наблюдается достоверное снижение обоих показателей у животных, получавших железодефицитный рацион (ЖДР). Дентальные аппликации пасты с цитофлавином и геля с квертулином достоверно повышают (до нормы) уровень гемоглобина, тогда как уровень эритроцитов достоверно повышается лишь после аппликаций геля с квертулином.

На рис. 2 показано изменение в крови лейкоцитов и уровень лимфоцитарного индекса. Видно, что у крыс, получавших ЖДР, значительно (в 4,5 раза) снижается

содержание лейкоцитов, причем главным образом, за счет нейтрофилов, поскольку лимфоцитарный индекс увеличивается в 2 раза. Аппликации пасты с цитофлавином не повлияли на эти изменения, тогда как аппликации геля с квертулином достоверно повышают (хотя и не до нормы) общее число лейкоцитов, причем за счет лимфоцитов, о чем свидетельствует почти 4-х кратное (по сравнению с контролем) увеличение лимфоцитарного индекса.

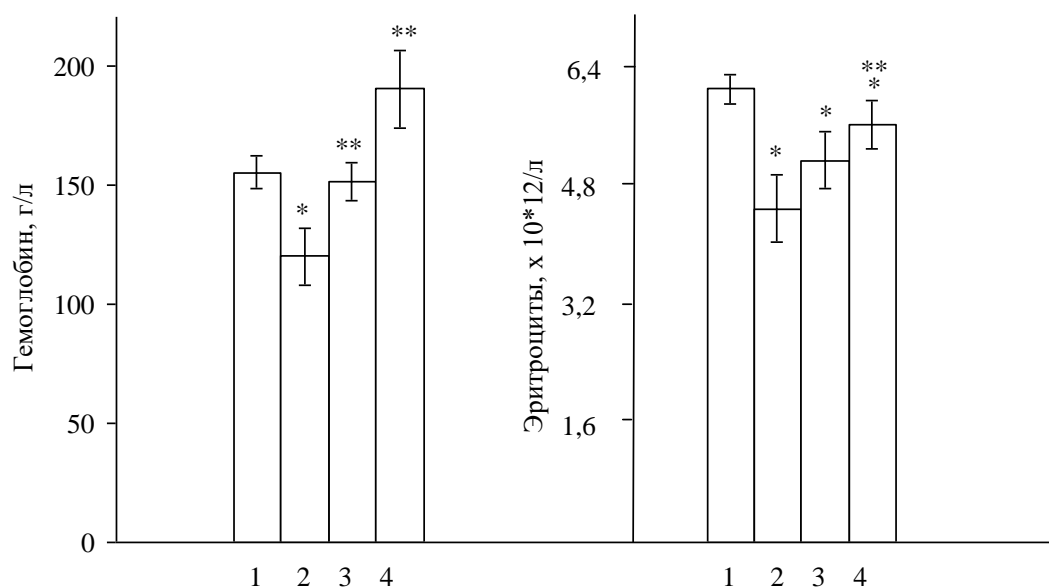


Рис.1. Влияние цитофлавина (3) и квертулина (4) на уровень гемоглобина и эритроцитов в крови крыс, получавших ЖДР (2).

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

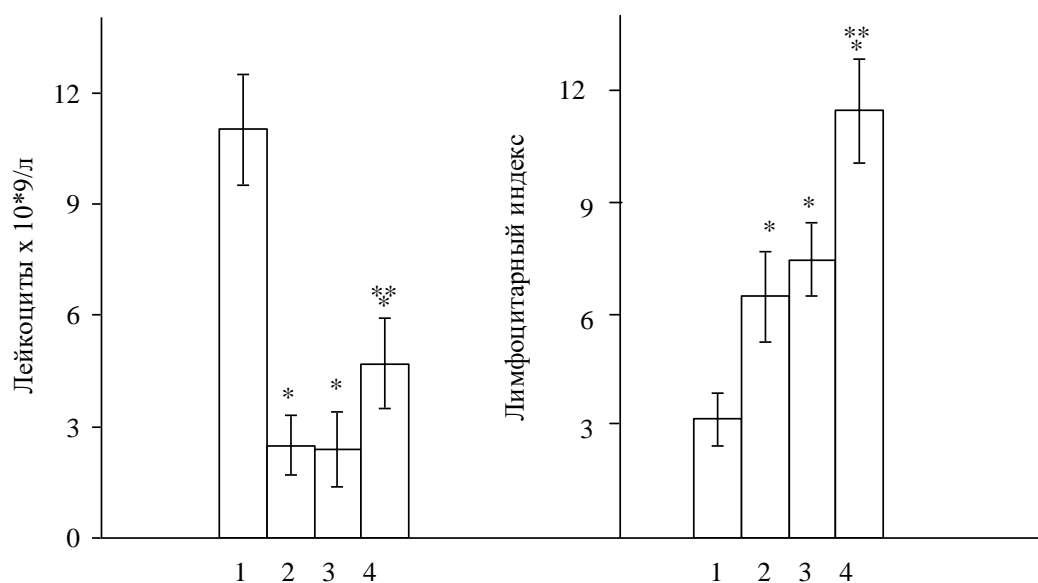


Рис. 2. Влияние цитофлавина (3) и квертулина (4) на уровень лейкоцитов и лимфоцитарный индекс в крови крыс, получавших ЖДР (2). * и ** – см. рис 1.

Таблица 1

Состав рационов для крыс (г/кг) [9]

Компонент рациона	Нормальный рацион	Железодефицитный рацион
Крахмал кукурузный	610	610
Соевый шрот	150	150
Овальбумин	50	50
Сахар	90	90
Подсолнечное масло	50	50
Минеральная смесь	40	0
Минеральная смесь без железа	0	40
Витаминная смесь	10	10

В таблице 2 представлены результаты определения степени атрофии костной ткани пародонта и пораженность зубов кариесом. Видно, что у крыс с ЖДА увеличивается атрофия костной ткани и существенно возрастает пораженность зубов кариесом. Аппликации пасты с цитофлавином или геля с квертулином достоверно снижают степень атрофии и пораженность зубов кариесом, причем квертулин оказывает более сильный пародонтопротекторный и, особенно, кариеспрофилактический эффект.

Таблица 2

Влияние цитофлавина и квертулина на степень атрофии костной ткани пародонта и пораженность зубов кариесом у крыс с железодефицитной анемией (ЖДА) (M±m, n=7)

№	Группы	Степень атрофии, %	Кариес	
			Число кариозных поражений/крысу	Глубина кариозных поражений, баллы
1	Интактные	23,8±1,0	4,4±0,8	4,8±0,9
2	ЖДА	26,1±1,2 p>0,05	6,9±0,4 p<0,02	7,4±0,6 p<0,05
3	ЖДА+цитофлавин	20,9±0,7 p<0,05 p ₁ <0,02	5,1±0,7 p>0,05 p ₁ <0,05	5,6±0,7 p>0,05 p ₁ >0,05
4	ЖДА+квертулин	19,9±0,4 p<0,002 p ₁ <0,002 p ₂ >0,05	3,7±0,3 p>0,05 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	3,9±0,3 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Примечания: p – в сравнении с гр. 1; p₁ – в сравнении с гр. 2; p₂ – в сравнении с гр. 3.

На рис. 3 показано изменение активности уреазы и эластазы в десне крыс, получавших ЖДР и дентальные аппликации изучаемых препаратов. У крыс с ЖДА достоверно возрастает активность уреазы, что свидетельствует о росте микробной обсемененности десны, и существенно увеличивается активность эластазы, что указывает на развитие воспаления (гингивита). Оба препарата снижают активность уреазы, причем даже ниже контроля. Снижение активности эластазы наблюдается лишь после аппликации квертулина.

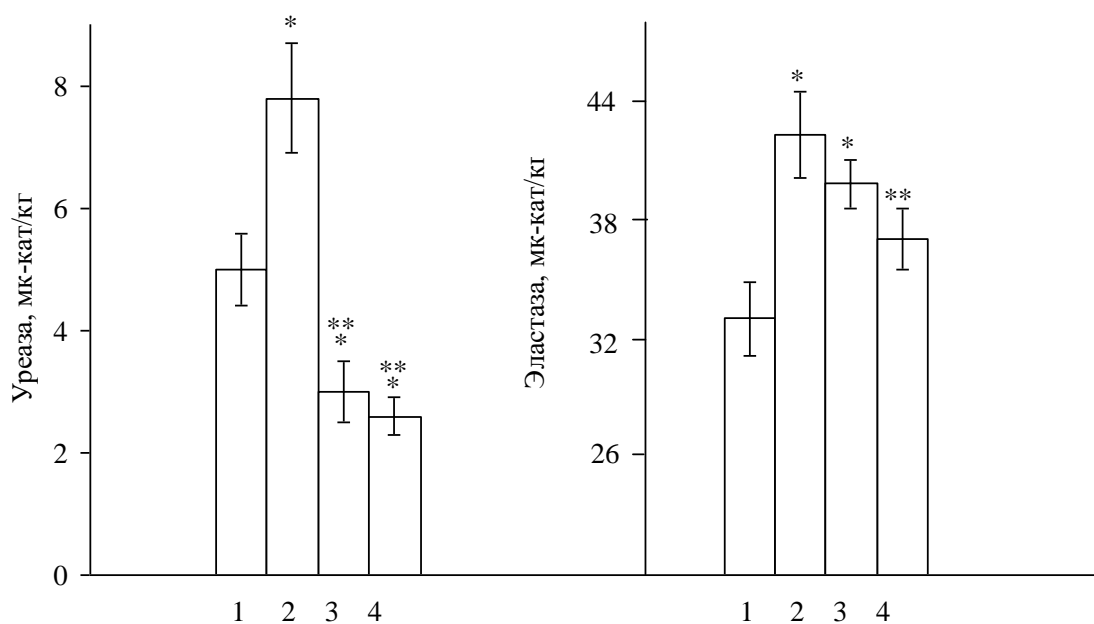


Рис. 3. Влияние цитофлавина (3) и квертулина (4) на активность уреазы и эластазы в десне крыс, получавших ЖДР (2). * и ** – см. рис 1.

В таблице 3 показано изменение содержания в десне лактата и пирувата. Из этих данных видно, что при ЖДА достоверно снижается уровень лактата и достоверно возрастает уровень пирувата. Аппликации пасты с цитофлавином полностью нормализуют эти показатели, что можно объяснить возможным снижением активности лактатдегидрогеназы под влиянием цитофлавина. Аппликации геля с квертулином ещё больше снижают уровень лактата и достоверно снижают содержание пирувата по сравнению с крысами, получавшими ЖДР. Вероятное объяснение этому – увеличение активности пируватдегидрогеназы, катализирующей окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты. Однако это предположение нуждается в экспериментальной проверке.

Влияние цитофлавина и квертулина на уровень лактата и пирувата в десне крыс, получавших ЖДР ($M \pm m$, $n=7$)

№	Группы	Лактат (Л), ммоль/кг	Пируват (П), ммоль/кг	Л/П
1	Контроль	15,2±1,9	0,94±0,17	16,2±1,8
2	ЖДР	10,9±0,7 $p < 0,05$	1,40±0,23 $p > 0,05$	7,8±1,1 $p < 0,05$
3	ЖДР+цитоплавин	17,8±3,4 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	1,06±0,17 $p > 0,3$ $p_1 > 0,05$	16,8±2,0 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$
4	ЖДР+квертулин	9,5±0,5 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	1,03±0,06 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	9,2±1,1 $p < 0,05$ $p_1 > 0,3$

Примечания: см. табл. 2.

Таким образом, проведенное нами исследование подтверждает факт развития анемии при содержании животных на ЖДР. Новым является обнаруженный, по-видимому, впервые нами, факт развития глубокой лейкопении. Поскольку лейкоциты (нейтрофилы и лимфоциты) являются основой иммунитета, лейкопения приводит к увеличению микробного обсеменения пародонта и, как следствие, к развитию воспаления и атрофии, т. е. к развитию пародонтита. Препарат цитофлавин, устраняя гипоксию и снижая микробную обсемененность десны, вызывает достоверное снижение степени атрофии пародонта.

Препарат квертулин, обладающий пародонтопротекторным действием за счет своих антидисбиотических и антиоксидантных свойств, оказывает более сильное лечебно-профилактическое действие и на систему крови, и на состояние пародонта, что ещё раз подчеркивает решающую роль дисбиоза в патогенезе пародонтита [17].

Не исключено, что для повышения пародонтопротекторной эффективности целесообразно использовать комбинацию этих двух препаратов.

Выводы

1. При развитии железодефицитной анемии (ЖДА) наблюдается развитие лейкопении.
2. У животных с ЖДА увеличивается микробная обсемененность десны, развитие в ней воспаления, увеличение степени атрофии костной ткани пародонта и пораженность зубов кариесом.
3. Дентальные аппликации антигипоксанта цитофлавина и пародонтопротектора квертулина оказывают лечебно-профилактический, пародонтопротекторный эффект

при ЖДА, больше выраженный у квертулина.

Литература

1. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 1. – С. 3–19.
2. Влияние антиоксидантов на морфологическую структуру внутренних органов крыс при острой гипоксии / Т. Т. Накусов, Т. Х. Шортанова, И. Я. Конь [и др.] // Вопросы питания. – 2005. – т. 74, № 5. – С. 22–23.
3. Кондрашова М. Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты / М. Н. Кондрашова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2002. – № 1. – С. 7–12.
4. Цитофлавин (Cytoflavin). Инструкция по медицинскому применению препарата. Рег. номер: Р N003135/01 от 21.11.2008. – ООО «НТФФ Полисан». - РФ, С-Петербург.
5. ТУ У 10.8-13903778-040:2012. Добавка дієтична «Квертулін»; висновок МЗУ від 17.05.2012 № 05.03.02-06/44464.
6. Антианемический эффект цитофлавина и нейропола при ишемическом нарушении мозгового кровообращения у крыс / В. В. Бульон, Ю. А. Федотова, А. Л. Коваленко [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2004. – т. 67, № 5. – С. 5–8.
7. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2012. – 20 с.
8. Применение мукозальных гелей в стоматологии / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. - Одесса, 2012. – 20 с.
9. Эггум Б. Методы оценки использования белка животными / Б. Эггум. - М.: Колос, 1977. – 189 с.
10. Базарнова М. А. Клиническое исследование крови. В кн. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 2 (под ред. М. А. Базарновой) / М. А. Базарнова, Т. Л. Сакун – К.: Вища школа, 1982. – С. 35-52.
11. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина. - Ростов-на-Дону: РГУ, 1990.
12. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и её ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов // К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.

13. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спецвыпуск. – С.49-50.

14. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. В 2-х томах. Т. 2 : справочник / В. С. Камышников. –Минск: Интерпрессервис, 2002. – С. 102-105.

15. Николаева А. В. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта / А. В. Николаева, Е. С. Розовская // БЭБИМ, 1965. – т. 60, № 7. – С. 46-49.

16. Трухачева Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева // М., ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.

References

1. Luk'yanova L. D. The existing problems of adaptation to hypoxia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2011; 1: 3-19.

2. Nakusov T. T., Shortanova T. Kh., Kon' I. Ya. [i dr.]. The influence of antioxidants on the morphological structure of internals of rats at acute hypoxia. *Voprosy pitaniya*. 2005; 74(5): 22-23.

3. Kondrashova M. N. Hormone-like effect of succinic acid. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoj i farmatsevticheskoy khimii*. 2002; 1: 7-12.

4. Cytoflavin. Application instruction of the preparation. Registration number: R № 003135/01 dated on 21.11.2008 / “NTFF Polisan”, Ltd., RF, St.-Petersburg.

5. TU U 10.8-13903778-040:2012 «Dietary "Kvertulin». *Vysnovok MOZU № 05.03.02-06/44464 vid 17.05.2012*.

6. Bul'on V. V., Fedotova Yu. A., Kovalenko A. L. [et al.]. Anti- anemic effect of cytoflavin and neuropol at ischemic disorders in cerebral circulation in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2004; 67(5): 5-8.

7. 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.

8. 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.

9. Eggum B. *Metody otsenki ispol'zovaniya belka zhivotnymi* [Methods to evaluate

utilization of proteins by animal]. Moskva: Kolos, 1977: 189.

10. Bazarnova M. A., Sakun T. L. Klinicheskoe issledovanie krovi [The clinical study of blood. In the book "The Manual on Clinical Laboratorial Diagnostics. P. 2 (ed. Bazarnova M.A.)]. Kiev, Vyscha shkola, 1982:35-52.

11. Garkavi L. Kh., Kvakina E. B. Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma [The adaptive reactions and the resistance of the organism]. Rostov-na-Donu: Rostovskiy universitet, 1990

12. Levitsky A. P., Stefanov A. V. Metody opredeleniya aktivnosti elastazy i eye inhibitorov: metodicheskie rekomendatsii [The methods of the determination of the activity of elastase and its inhibitors: method guidelines]. Kiev, GFK, 2002: 15.

13. Gavrikova L. M., Segen I. T. Urease activity of oral liquid in patients with acute odontogenic infection of maxillo-facial part. Stomatologiya. 1996; The extra issue :49-50.

14. Kamyshnikov V. S. Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika. Spravochnik [Clinico-biochemical laboratorial diagnostics. Reference book]. Minsk: Interpresservis, 2002: 102-105.

15. Nikolaeva A. V. Rozovskaya E. S. Experimental dystrophy of periodontal tissues. BEBIM. 1965; 60(7): 46-49.

16. Truhacheva N. V. Matematicheskaja statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s primeneniem paketa Statistica [Mathematical Statistics in biomedical research using application package Statistica]. Moskva, GJeOTAR-Media, 2012: 379.