

– Vol.106, №7. – P. 468–470.

19. Dzau, V. ADOPT trial results: Comparison of response rates by age, race, medical history. ADOPT Study Group / V. Dzau, S. Julius, M.A. Weber // Am. J. Hypertens. – 1994. Vol.7, 123A. – Abstract J13.

20. Lisinopril in the treatment of hypertension: A Canadian postmarketing surveillance study / V.F. Huckell [et al.] // Clin. Ther. – 1993. – Vol.15. – P. 407–422.

21. A postmarketing surveillance evaluation of quinapril in 3742 Canadian hypertensive patients: The ACCEPT Study / P. Laroche [et al.] // Clin. Ther. – 1994. – Vol.16. – P. 838–853.

22. Chalmers, D. Postmarketing sur-

veillance of captopril for hypertension / D. Chalmers, A. Whitehead, D. H. Lawson // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1992. Vol. 34. – P. 215–223.

**Адрес для корреспонденции:**

210023, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,  
УО «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов  
медицинский университет»,  
кафедра общей и клинической  
фармакологии с курсом ФПК и ПК,  
тел. раб.: 8 (0212) 58-13-87,  
tkonorev@yandex.ru,  
Конорев М. Р.

Поступила 26.05.2015 г.

**В. Ю. Анисимов**

**АНТИДИСБИОТИЧЕСКОЕ И МИНЕРАЛИЗУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ  
ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ГЕКСАФТОРСИЛИКАТА НА ТКАНИ ПАРОДОНТА  
КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ КАРИЕСОГЕННЫЙ РАЦИОН**

**Одесский национальный медицинский университет, Украина**

*В работе определяли пародонтопротекторное действие оральных аппликаций геля, содержащего цетилпиридиния гексафторсиликат (ЦПГФС). Крысы в течение 35 дней содержали на кариесогенном (высокосахарозном) рационе (КГР). Опытная группа дополнительно получала ежедневно оральные аппликации геля, содержащего ЦПГФС в дозах 7,5; 15 и 30 мг/кг. Определяли в крови лимфоцитарный индекс (ЛИ – отношение лимфоциты/нейтрофилы). Состояние десны оценивали по уровню маркеров воспаления (МДА, эластаза), микробной обсемененности (уреаза), неспецифического иммунитета (лизоцим), антиоксидантной защиты (каталаза), а также по степени дисбиоза и индекса АПИ. Минерализующую способность костной ткани пародонта определяли по соотношению ЩФ/КФ. Результаты исследований показали, что КГР вызывает снижение ЛИ и активности лизоцима в крови, повышение в десне уровня маркеров воспаления, уреазы, степени дисбиоза и снижение активности каталазы, индекса АПИ, а в костной ткани – снижение минерализующего индекса (МИ). Оральные аппликации ЦПГФС снижают в десне активность уреазы, содержание МДА, степень дисбиоза и повышают МИ. Таким образом установлено, что оральные аппликации геля ЦПГФС оказывают пародонтопротекторное действие.*

*Ключевые слова: цетилпиридиния гексафторсиликат, кариес, пародонт, дисбиоз.*

**ВВЕДЕНИЕ**

«Ониевые» гексафторсиликаты  $\text{SiF}_6^{2-}$  обладают широким спектром биологического действия (антимикробным, кариеспрофилактическим, остеопротекторным и др.), что предопределило возможность их применения в медицине [1–4].

В наших работах было показано, что

из ряда испытанных нами «ониевых» гексафторсиликатов наиболее эффективным в профилактике кариеса выявлен гексафторсиликат цетилпиридиния [5]. Уже в дозировке 7,5 мг/кг он оказывал кариеспрофилактическую эффективность (КПЭ), равную 31,4%, которая нарастала с увеличением дозировки. Причём в испытанных дозах (7,5–30 мг/кг) лекарственное сред-

ство (ЛС) не вызывало патологических изменений в организме.

Целью настоящего исследования стало определение действия на пародонт ЛС цетилпиридиния гексафторсилката в различных дозировках.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила десна, а также костная ткань верхней челюсти крыс, которые в течение 35 дней получали кариесогенный (высокосахарозный) рацион Стефана [6]. Состояние десны оценивали по уровню маркеров воспаления [7]: концентрации малонового диальдегида (МДА) [8] и активности эластазы [9]. О микробной обсеменённости судили по уровню активности уреазы [10], состоянии неспецифического иммунитета – по активности лизоцима [11], антиоксидантной защите – по активности каталазы [12] и по антиоксидантно-прооксидантному индексу АПИ [7]. Минерализующий индекс (МИ), представляющий собой соотношение ЩФ/КФ, рассчитывали после определения щелочной и кислой фосфатаз в костной ткани челюстей крыс [13]. О состоянии иммунитета судили по таким показателям, как содержание лейкоцитов в крови [14], соотношение лимфоциты/нейтрофилы (лимфоцитарный индекс) [15] и активность лизоцима [11]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по А. П. Левицкому [16].

Исследования на животных проводили с соблюдением положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которых используют для экс-

периментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986 г.) и Закона Украины «О защите животных от жестокого обращения» (Украина, 2006 г.). Всего было использовано 30 крыс линии Вистар (самцы, 1 месяц, массой  $60 \pm 5$  г), распределённых в 5 групп: 1-ая – норма; 2-ая – контроль (получала кариесогенный рацион (КГР) и аппликации на слизистую оболочку полости рта (СОПР) мукозо-адгезивного геля, не содержащего цетилпиридиния гексафторсилката (гель-плацебо); 3-я, 4-ая и 5-ая группы крыс на фоне кариесогенного рациона получали аппликации на СОПР 0,3 мл геля, содержащего 1,5; 3,0 и 6,0 мг/мл цетилпиридиния гексафторсилката (ЦПГФС), соответственно. Результаты исследований подвергали стандартной статобработке, рассчитывали среднее арифметическое (М), ошибку среднеарифметического ( $\pm m$ ). Сравнение показателей в группах производили по t-критерию Стьюдента. За достоверные различия принимали данные с  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены результаты определения трех показателей, отражающих состояние неспецифического (лейкоциты и лизоцим) и специфического (лимфоцитарный индекс) иммунитета. Из этих данных видно, что КГР не снижает уровень лейкоцитоза, тогда как применение геля с ЦПГФС снижает лейкоцитоз, причём достоверно при использовании дозы 30 мг/кг. Другой показатель неспецифического иммунитета – активность лизоцима – достоверно снижается в сыворотке крови крыс, получавших КГР.

Таблица 1 – Влияние разных доз цетилпиридиния гексафторсилката (ЦПГФС) на показатели иммунитета у крыс, получавших КГР ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

№ п/п	Группы и дозы ЦПГФС	Лейкоциты, Г/л	Лимфоцитарный индекс	Активность лизоцима в сыворотке, ед/л
1	Норма	$31,0 \pm 3,0$	$4,9 \pm 0,3$	$147 \pm 4$
2	КГР + гель-плацебо	$33,4 \pm 3,6$ $p > 0,05$	$3,8 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$111 \pm 4$ $p < 0,01$
3	КГР + 7,5 мг/кг ЦПГФС	$28,8 \pm 2,4$ $p > 0,3; p_1 > 0,1$	$3,3 \pm 0,3$ $p < 0,05; p_1 > 0,2$	$112 \pm 5$ $p < 0,01; p_1 > 0,8$
4	КГР + 15 мг/кг ЦПГФС	$29,4 \pm 1,4$ $p > 0,3; p_1 > 0,1$	$4,0 \pm 0,3$ $p < 0,05; p_1 > 0,3$	$120 \pm 4$ $p < 0,05; p_1 > 0,05$
5	КГР + 30 мг/кг ЦПГФС	$11,43 \pm 0,53$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$	$3,2 \pm 0,3$ $p < 0,05; p_1 > 0,05$	$108 \pm 6$ $p < 0,01; p_1 > 0,3$

Примечание: p – по сравнению с гр. № 1;  $p_1$  – по сравнению с гр. № 2.

Аппликации геля с ЦПГФС не оказывают существенного влияния на сниженную активность лизоцима.

Аналогичная реакция на КГР и применение геля с ЦПГФС наблюдается и в отношении лимфоцитарного индекса.

В таблице 2 представлены результаты определения в десне уровня маркеров воспаления: содержания МДА и активности протеолитического фермента эластазы. Из представленных данных видно, что оба маркера воспаления достоверно повышаются при потреблении крысами КГР. Использование ЦПГФС в виде оральных аппликаций снижает лишь уровень МДА и почти не влияет на активность эластазы.

В таблице 3 показаны результаты определения в десне крыс активности уреазы и лизоцима. Как видно из этих данных, КГР вызывает достоверное увеличение активности уреазы (что свидетельствует о росте микробной обсемененности пародонта) и снижение активности лизоцима (отражающего уровень неспецифического иммунитета). Аппликации геля, содержащего

ЦПГФС, достоверно снижают активность уреазы и дозозависимо повышают активность лизоцима.

Рассчитанная на основании этих данных степень дисбиоза по А. П. Левицкому показана на рисунке 1, из которого следует, что КГР почти в 5 раз увеличивает степень орального дисбиоза, которая эффективно снижается после аппликаций ЦПГФС.

В таблице 4 представлены результаты определения активности каталазы и индекса АПИ в десне крыс, получавших на фоне КГР аппликации геля, содержащего ЦПГФС. Из этих данных видно, что в большинстве случаев у крыс, потреблявших КГР, снижается активность каталазы и индекс АПИ. Аппликации геля, содержащего ЦПГФС, не улучшают эти показатели.

Наконец, в таблице 5 показаны изменения активности ЩФ и КФ в костной ткани верхней челюсти крыс. Из этих данных видно, что при КГР достоверно снижается активность ЩФ, что свидетельствует об угнетении функциональной активности остеобластов костной ткани челюстей.

Таблица 2 – Влияние разных доз цетилпиридиния гексафторсиликата (ЦПГФС) на уровень маркеров воспаления в десне крыс, получавших КГР ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

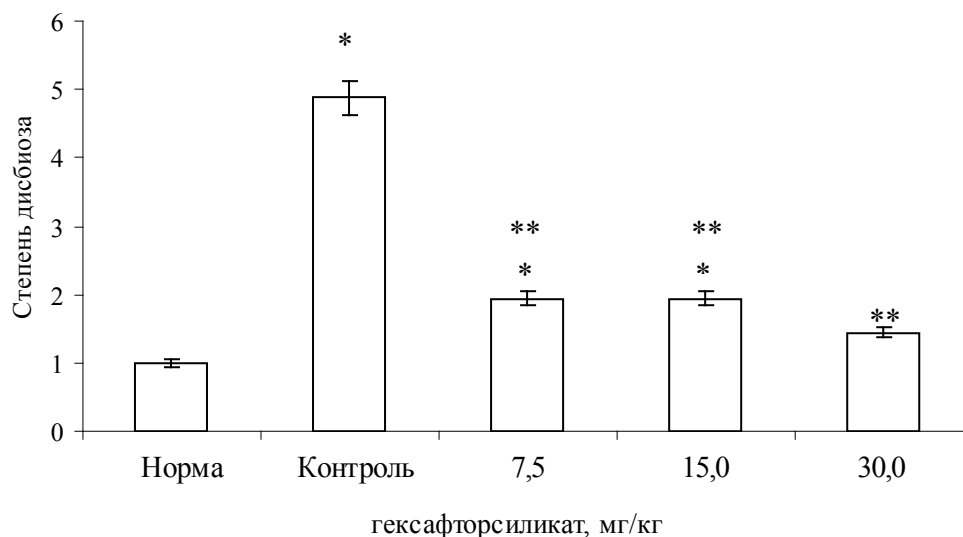
№ п/п	Группы и дозы ЦПГФС	Содержание МДА, ммоль/кг	Активность эластазы, нкат/кг
1	Норма	$7,48 \pm 0,43$	$31 \pm 5$
2	КГР + гель-плацебо	$12,18 \pm 0,40$ $p < 0,01$	$51 \pm 6$ $p < 0,05$
3	КГР + 7,5 мг/кг ЦПГФС	$9,72 \pm 0,31$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$	$51 \pm 6$ $p < 0,05; p_1 = 1,0$
4	КГР + 15 мг/кг ЦПГФС	$9,73 \pm 0,35$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$	$44 \pm 4$ $p < 0,05; p_1 > 0,3$
5	КГР + 30 мг/кг ЦПГФС	$11,43 \pm 0,53$ $p < 0,01; p_1 > 0,1$	$49 \pm 6$ $p < 0,05; p_1 > 0,7$

Примечание:  $p$  – по сравнению с гр. № 1;  $p_1$  – по сравнению с гр. № 2.

Таблица 3 – Влияние разных доз цетилпиридиния гексафторсиликата (ЦПГФС) на активность уреазы и лизоцима в десне крыс, получавших КГР ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

№ п/п	Группы и дозы ЦПГФС	Активность уреазы, мк-кат/кг	Активность лизоцима, ед/кг
1	Норма	$1,45 \pm 0,12$	$273 \pm 54$
2	КГР + гель-плацебо	$4,05 \pm 0,63$ $p < 0,01$	$156 \pm 51$ $p > 0,05$
3	КГР + 7,5 мг/кг ЦПГФС	$1,74 \pm 0,35$ $p > 0,3; p_1 < 0,05$	$168 \pm 58$ $p > 0,05; p_1 > 0,5$
4	КГР + 15 мг/кг ЦПГФС	$2,04 \pm 0,25$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$	$198 \pm 63$ $p > 0,3; p_1 > 0,3$
5	КГР + 30 мг/кг ЦПГФС	$1,73 \pm 0,27$ $p > 0,1; p_1 < 0,05$	$222 \pm 52$ $p > 0,3; p_1 > 0,3$

Примечание:  $p$  – по сравнению с гр. № 1;  $p_1$  – по сравнению с гр. № 2.



\* –  $p < 0,05$  в сравнении с нормой, \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

Рисунок 1 – Влияние дозы цетилпиридиния гексафторсиликата (ЦПГФС) на степень дисбиоза десны у крыс, получавших КГР

ЛС ЦПГФС не оказывают существенного влияния на этот процесс. Активность КФ челюстей мало изменяется при КГР, однако достоверно снижается после аппликаций

ЦПГФС, что свидетельствует об ослаблении процессов остеолитического и, в конечном итоге, восстанавливает минерализующий индекс костной ткани челюстей крыс (рисунок 2).

Таблица 4 – Влияние разных доз цетилпиридиния гексафторсиликата (ЦПГФС) на активность каталазы и индекс АПИ в десне крыс, получавших КГР ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

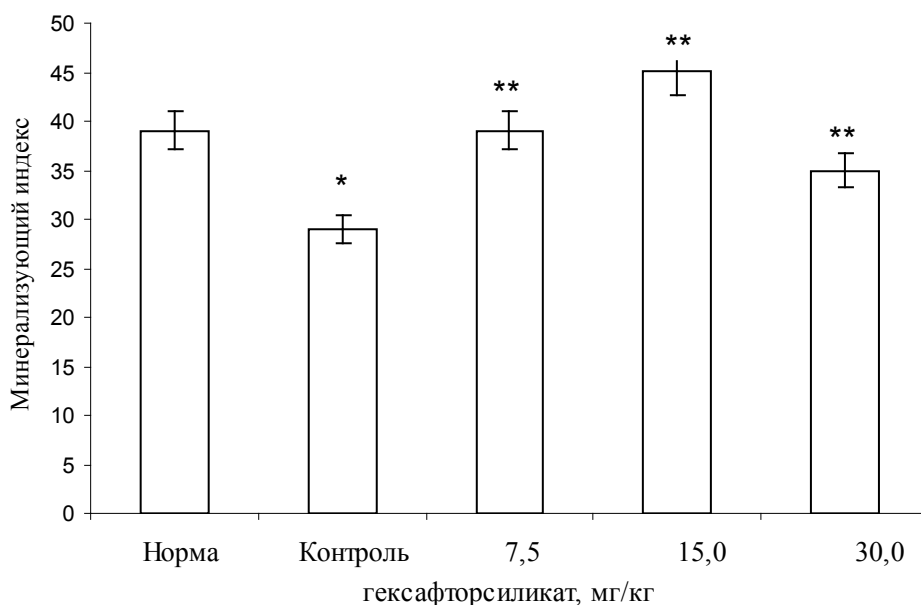
№ п/п	Группы и дозы ЦПГФС	Активность каталазы, мкат/кг	АПИ
1	Норма	$7,38 \pm 0,17$	$9,87 \pm 0,30$
2	КГР + гель-плацебо	$6,55 \pm 0,21$ $p < 0,05$	$5,38 \pm 0,28$ $p < 0,01$
3	КГР + 7,5 мг/кг ЦПГФС	$5,79 \pm 0,27$ $p < 0,01; p_1 < 0,05$	$5,96 \pm 0,31$ $p < 0,01; p_1 > 0,05$
4	КГР + 15 мг/кг ЦПГФС	$7,17 \pm 0,30$ $p > 0,3; p_1 > 0,05$	$7,37 \pm 0,52$ $p < 0,01; p_1 < 0,05$
5	КГР + 30 мг/кг ЦПГФС	$6,40 \pm 0,08$ $p < 0,05; p_1 > 0,3$	$5,60 \pm 0,40$ $p < 0,01; p_1 > 0,3$

Примечание:  $p$  – по сравнению с гр. № 1;  $p_1$  – по сравнению с гр. № 2.

Таблица 5 – Влияние разных доз цетилпиридиния гексафторсиликата (ЦПГФС) на активность щелочной и кислой фосфатаз в костной ткани верхней челюсти крыс, получавших КГР ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

№ п/п	Группы и дозы ЦПГФС	Активность щелочной фосфатазы, мк-кат/кг	Активность кислой фосфатазы, мк-кат/кг
1	Норма	$381,8 \pm 29,1$	$9,8 \pm 0,8$
2	КГР + гель-плацебо	$265,5 \pm 25,6$ $p < 0,05$	$9,1 \pm 0,8$ $p > 0,4$
3	КГР + 7,5 мг/кг ЦПГФС	$266,0 \pm 8,3$ $p < 0,05; p_1 > 0,9$	$6,8 \pm 0,4$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$
4	КГР + 15 мг/кг ЦПГФС	$306,9 \pm 21,0$ $p < 0,05; p_1 > 0,3$	$6,9 \pm 0,5$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$
5	КГР + 30 мг/кг ЦПГФС	$235,6 \pm 16,8$ $p < 0,05; p_1 > 0,3$	$6,6 \pm 0,4$ $p < 0,05; p_1 < 0,05$

Примечание:  $p$  – по сравнению с гр. № 1;  $p_1$  – по сравнению с гр. № 2.



\* –  $p < 0,05$  в сравнении с нормой, \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

Рисунок 2 – Влияние дозы цетилпиридиния гексафторсиликата (ЦПГФС) на минерализующий индекс костной ткани верхней челюсти крыс, получавших КГР

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно полагать, что КГР вызывает в определенной степени иммунодефицит, следствием которого является развитие дисбиоза и воспаления в пародонте. При этом ослабляется антиоксидантная защита пародонта и снижается минерализующая способность костной ткани челюстей животных.

ЛС ЦПГФС, содержащее цетилпиридиний, снижает степень дисбиоза и в меньшей степени воспаления, а также усиливает минерализующую способность костной ткани пародонта, что позволяет считать перспективным применение этого средства для профилактики пародонтита.

### SUMMARY

V. Yu. Anisimov  
ANTIDYSBIOTIC AND MINERALIZING  
ACTION OF CETYLPYRIDINIUM  
HEXAFLUOROSILICATE ON  
PARODONTAL TISSUES OF RATS  
TREATED WITH CARIOGENIC DIET

The paper determined parodont protective action of oral administration of a gel containing cetylpyridinium hexafluorosilicate (CPHFS). The rats for 35 days were kept on cariogenic (high levels of sucrose) diet (CD). The ex-

perimental group received an additional daily oral application of a gel containing CPHFS at doses of 7,5; 15 and 30 mg / kg. Lymphocytic index (LI – the ratio of lymphocytes/neutrophils) was determined in the blood. Gingival condition was evaluated by the level of inflammatory markers (MDA, elastase), microbial contamination (urease), nonspecific immunity (lysozyme), antioxidant defense (catalase), as well as by the degree of dysbiosis and index API. The ability to mineralize parodontal bone tissue was determined by the ratio AP/EC. The results showed that the CD causes decrease in LI and lysozyme activity in the blood, increase in the level of gum inflammation markers, urease, the degree of dysbiosis and decrease of catalase activity, index API, and bone – mineralizing reduction index (MI). Oral applications CPHFS reduce gum urease activity, MDA content, and increase the degree of dysbiosis MI. Thus, it found that oral gel applications CPHFS have parodont protective action.

Keywords: cetylpyridinium hexafluorosilicate, dental caries, parodontium, dysbiosis.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries / S. Shibata [et al.] // Am. J. Dent. – 2012. – V. 25, № 1. – P. 31–34.

2. Preparation, structure and properties of pyridinium/bipyridinium hexafluorosilicates / V. O. Gelmboldt [et al.] // J. Fluorine Chem. – 2014. – V. 160, № 4. – P. 57–63.
3. Gelmboldt, V. O. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan // News of Pharmacy. – 2014. – № 3(79). – P. 42–45.
4. Gelmboldt, V. O. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent / V. O. Gelmboldt, O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov // Am. J. PharmTech. Res. – 2014. – V. 4, № 6. – P. 513–521.
5. Экспериментальная оценка кариес-профилактической эффективности «ониевых» гексафторсиликатов / В. В. Лепский [и др.] // Вісник стоматології. – 2015. – № 2. – С. 5–8.
6. Экспериментальне вивчення токсичної дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота: метод. рекомендації / Т. П. Терешина [та інш.]. – К.: ДФЦ МОЗУ, 2003. – 42 с.
7. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий [и др.]. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.
8. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой. В кн.: Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
9. Левицкий, А. П. Метод определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов – К.: ДФЦ МОЗУ, 2002. – 15 с.
10. Гаврикова, Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. – 1996. – Спец. выпуск. – С. 49–50.
11. Левицкий, А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
12. Гирин, С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // Лаб. диагностика. – 1999. – № 4. – С. 45–46.
13. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький [та інш.]. – Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17–21.
14. Базарнова, М. А. Руководство по клинической лабораторной диагностике: [учебное пособие] / Под ред. М. А. Базарновой – Ч. 2. – К.: Вища школа, 1982. – С. 35–52.
15. Гаркави, Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина. – Ростов н/Д: Ростовс. университет, 1990. – 207 с.
16. Патент на корисну модель № 43140, Україна. G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / А. П. Левицький [та інш.]. – 2009. – Бюл. № 15.

**Адрес для корреспонденции:**

65082, Украина,  
г. Одесса, Валиховский пер., 2,  
Одесский национальный медицинский  
университет,  
кафедра фармацевтической химии,  
тел.: +38 (048) 718-53-61,  
e-mail: vladimiranisimov@ukr.net,  
Анисимов В. Ю.

Поступила 15.09.2015 г.

**Д. И. Демид, И. А. Жукова, П. Т. Петров, Е. В. Санько-Счисленок, В. М. Насек**

**СЕДАТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПАТРИНИИ СРЕДНЕЙ  
БЕЛОРУССКОЙ ИНТРОДУКЦИИ**

**Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии  
Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь**

*В работе представлены результаты исследования седативных свойств растительного сырья патринии средней белорусской интродукции. Изучены поведенческие реакции в тесте «открытое поле» при однократном внутрижелудочном введении тонкоизмельченного порошка корней и корневищ. Действие препарата является до-*