

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

**Т. В. Томилина¹, к. мед. н., К. В. Скидан¹, к. мед. н.,
А. П. Левицкий², д. биол. н.**

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Государственное учреждение «Институт стоматологии Национальной академии медицинских наук Украины»

**ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ ВИНОГРАДНОЙ ВЫЖИМКИ
НА СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТА КРЫС
С ПРЕДНИЗОЛОНОВЫМ
ИММУНОДЕФИЦИТОМ**

Пероральное введение преднизолона вызывает у крыс «лимфоцитарный» и «лизоцимный» иммунодефицит, снижение содержания в десне гиалуроновой кислоты, развитие дисбиоза и воспаления, увеличивает атрофию альвеолярного отростка нижней челюсти. Пероральное введение препарата биологически активных веществ виноградной выжимки уменьшает степень иммунодефицита, повышает содержание в десне гиалуроновой кислоты, снижает уровень воспаления и дисбиоза.

Ключевые слова: преднизолон, иммунодефицит, пародонтит, дисбиоз, виноградная выжимка.

Т. В. Томіліна, К. В. Скидан, А. П. Левицький

Харківський державний медичний університет
Державна установа «Інститут стоматології
Національної академії медичних наук України»

**ВПЛИВ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН
ВИНОГРАДНОЇ ВИЧАВКИ НА СТАН
ПАРОДОНТА ЩУРІВ З ПРЕДНІЗОЛОНОВИМ
ІММУНОДЕФІЦИТОМ**

Пероральне введення преднізолону викликає у щурів «лімфоцитарний» і «лізоцимний» імунodefіцит, зниження вмісту в яснах гіалуронової кислоти, розвиток дисбіозу та запалення, збільшує атрофію альвеолярного відростка нижньої щелепи. Пероральне введення препарату біологічно активних речовин виноградної вичавки зменшує ступінь імунodefіциту, підвищує вміст в яснах гіалуронової кислоти, знижує рівень запалення і дисбіозу.

Ключові слова: преднізолон, імунodefіцит, пародонтит, дисбіоз, виноградна вичавка.

T. V. Tomilina, K. V. Skidan, A. P. Levitsky

State Establishment «Kharkov National Medical University»
State Establishment «The Institute of Stomatology
of the National academy of medical science of Ukraine»

**INFLUENCE OF BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCES OF GRAPE POMACE
ON CONDITION OF PARODONTIUM
OF RATS WITH PREDNISOLONE
IMMUNODEFICIENCY**

ABSTRACT

Aim of the research. To determine treatment and preventive efficacy of drug containing biologically active substances of grape pomace by prednisolone periodontitis.

Materials and Methods. Prednisolone was administered to rats per os at a dose of 5 mg / kg during 14 days. Some rats together with prednisolone received drug containing biologically active

substances of grape pomace. Evaluated were the degree of atrophy of alveolar process, blood leukocyte formula, hyaluronic acid content in the gum, level of urease, lysozyme, catalase, the degree of dysbiosis and condition of index API.

Results. Prednisolone causes development of "lymphocytic" and "lysozyme" immunodeficiency, reduction of hyaluronic acid content in the gums, increase of urease activity, decrease of lysozyme and catalase activity. Preparation of grape pomace, administered orally, reduces the degree of immunodeficiency, atrophy, dysbiosis, and level of markers of inflammation.

Key words: prednisolone, immunodeficiency, parodontitis, dysbiosis, grape pomace.

Ягоды винограда содержат значительное количество биологически активных веществ, большая часть из которых остается в виноградной выжимке [1-3]. Среди этих веществ особый интерес представляют полифенольные вещества (флавоноиды, хлорогеновая кислота, ресвератрол и др.), которые обладают антиоксидантными, ангиопротекторными, гепато- и кардиопротекторными свойствами, способностью стимулировать иммунитет и оказывать противовоспалительное действие [4-6].

Ранее нами было показано, что при действии преднизолона развивается преднизолоновый пародонтит, обусловленный иммунодефицитом и остеопорозом [7].

Цель настоящего исследования. Определение лечебно-профилактических свойств муки из виноградной выжимки (МВВ) при моделировании у крыс преднизолонового иммунодефицита.

Материалы и методы исследования. В работе была использована мука из виноградной выжимки (МВВ), полученная из винограда сорта Изабелла путем сушки, измельчения и просеивания через сито с диаметром отверстий 0,8 мм (лабораторный препарат) [8].

Преднизолоновый иммунодефицит вызывали с помощью препарата «Преднизолон-Дарница», производства ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» (Украина), регистрационный номер МЗУ UA/2587/02/01).

Опыты были проведены на 24 белых крысах линии Вистар (самки, 3 месяца, средняя живая масса 140±8 г), которых распределили в 3 группы: 1-ая (норма), 2-ая и 3-я группы крыс получали per os преднизолон в дозе 10 мг/кг (первые 2 дня), а затем по 5 мг/кг в течение остальных 12 дней. Крысы 3-ей группы дополнительно получали с кормом препарат «МВВ» в дозе 400 мг/кг ежедневно в течение 14 дней.

Умерщвление крыс осуществляли на 15-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали десну и замораживали до исследования при -30 °С.

В гомогенате десны (20 мг/мл 0,05 М трис-НСl буфера, рН 7,5) определяли активность уреазы (биохимический маркер микробного обсеменения) [9], активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [9], уровень биохимических маркеров

воспаления [10]: активность эластазы и содержание малонового диальдегида (МДА), активность антиоксидантного фермента каталазы [10]. Содержание гиалуроновой кислоты определяли турбидиметрическим методом по Клементу [11]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [9], а по соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [10].

В цельной крови определяли содержание лейкоцитов и лейкоцитарную формулу [12]. Кроме того, измеряли степень атрофии альвеолярного отростка

нижней челюсти по Николаевой [13].

Результаты опытов подвергали статистической обработке в соответствии с рекомендациями [14].

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены результаты определения содержания лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови крыс с преднизолоновым иммунодефицитом. Из этих данных видно, что преднизолон снижает содержание лейкоцитов, главным образом, за счет лимфоцитов. Ввод крысам препарата «МВВ» почти в 2 раза повышает долю лимфоцитов, однако это мало сказывается на содержании лейкоцитов, по-видимому, из-за снижения в 1,5 раза доли нейтрофилов.

Таблица 1

Влияние препарата «МВВ» на клеточный состав крови крыс с преднизолоновым иммунодефицитом (ПИД)

Показатели	1	2	3
	Норма	ПИД	ПИД+«МВВ»
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,2 \pm 0,7	10,1 \pm 1,4 p>0,05	10,7 \pm 0,9 p>0,1 p ₁ >0,3
Нейтрофилы, % – палочкоядерные	1,0 \pm 0,4	2,0 \pm 0,7 p>0,1	1,0 \pm 0,1 p=1,0 p ₁ <0,05
– сегментоядерные	20,6 \pm 1,9	67,8 \pm 6,4 p<0,01	44,8 \pm 4,2 p<0,001 p ₁ <0,05
Лимфоциты, %	69,0 \pm 2,3	23,6 \pm 5,5 p<0,01	43,8 \pm 3,9 p<0,05 p ₁ <0,05
Моноциты, %	7,8 \pm 0,7	7,0 \pm 1,4 p>0,2	7,6 \pm 1,0 p>0,8 p ₁ >0,6
Эозинофилы, %	1,6 \pm 0,5	1,2 \pm 0,3 p>0,3	3,2 \pm 0,6 p>0,05 p ₁ <0,05

Примечание: p – в сравнении с группой «норма»; p₁ – в сравнении с группой «ПИД».

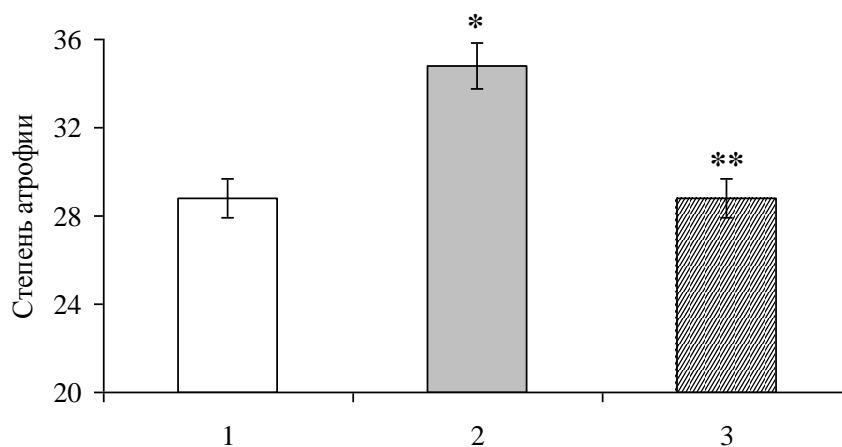


Рис. 1. Влияние препарата «МВВ» (3) на степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс с ПИД (2). 1 – норма; (* – p<0,05 в сравнении с гр. № 1; ** – p<0,05 в сравнении с гр. №2)

На рис. 1 показано изменение степени атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти крыс, полу-

чавших преднизолон. Последний достоверно увеличивает степень атрофии, что свидетельствует о разви-

тии пародонтита. Введение крысам, получавшим преднизолон, препарата «МВВ» полностью устраняет прирост атрофии, что указывает на пародонтопротекторное действие этого препарата.

На рис. 2 представлены результаты определения в десне содержания гиалуроновой кислоты. Видно, что преднизолон достоверно снижает содержание

гиалуроновой кислоты, что может приводить к увеличению проницаемости гисто-гематических барьеров, что способствует развитию транслокации бактерий и воспаления [15]. Ввод препарата «МВВ» достоверно увеличивает содержание в десне гиалуроновой кислоты, хотя и не возвращает его к уровню нормы.

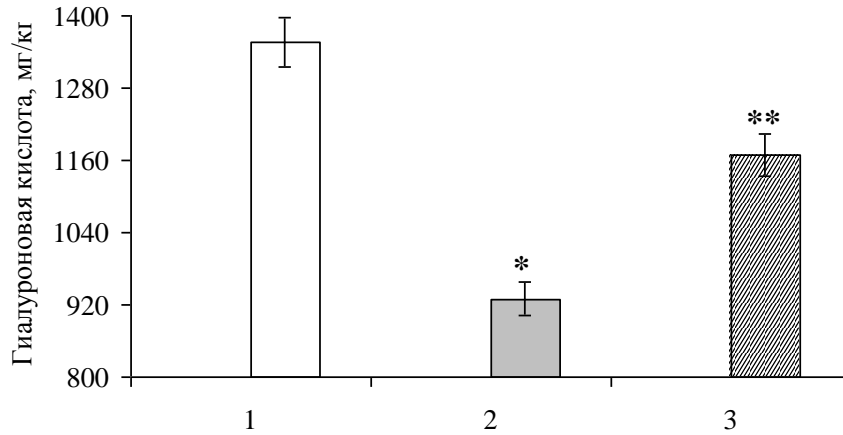


Рис. 2. Влияние препарата «МВВ» (3) на содержание гиалуроновой кислоты в десне крыс с ПИД (2). 1 – норма; (* – $p < 0,05$ в сравнении с гр. № 1; ** – $p < 0,05$ в сравнении с гр. № 2)

Таблица 2

Влияние препарата «МВВ» на активность уреазы и лизоцима в десне крыс с преднизолоновым иммунодефицитом (ПИД)

№№ п/п	Группы	Уреазы, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг
1	Норма	0,47±0,08	384±29
2	ПИД	0,93±0,05 $p < 0,001$	132±19 $p < 0,001$
3	ПИД + «МВВ»	0,58±0,08 $p > 0,3$ $p_1 < 0,05$	217±28 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$

В табл. 2 представлены результаты определения активности уреазы и лизоцима в десне крыс, получавших преднизолон. Из этих данных видно, что преднизолон в 2 раза увеличивает активность уреазы, что свидетельствует о росте микробной обсемененности. Активность лизоцима, напротив, под влиянием преднизолона снижается в 3 раза, что указывает на снижение уровня неспецифического иммунитета. Применение препарата «МВВ» достоверно снижает активность уреазы (почти до нормы) и достоверно повышает активность лизоцима (однако, всего лишь в 1,5 раза).

Рассчитанная по этим показателям степень дисбиоза показана на рис. 3.

Примечание: см. табл. 1.

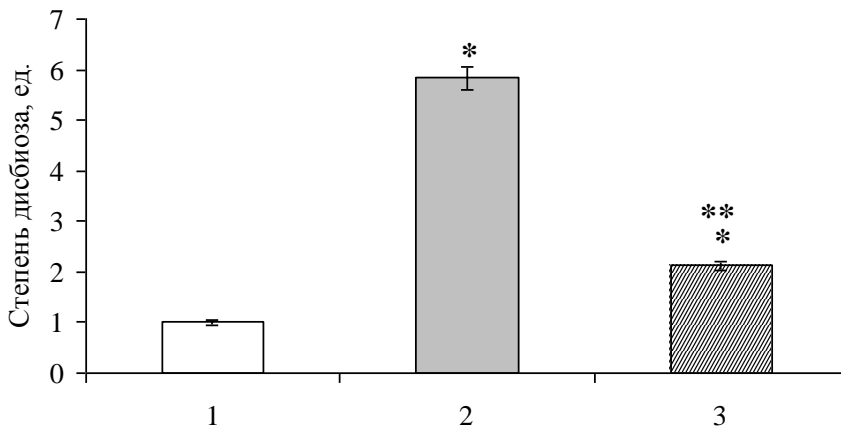


Рис. 3. Влияние препарата «МВВ» (3) на степень дисбиоза в десне крыс с ПИД (2). 1 – норма; (* – $p < 0,05$ в сравнении с гр. № 1; ** – $p < 0,05$ в сравнении с гр. № 2)

В таблице 3 представлены результаты определения уровня биохимических маркеров воспаления (эластазы и МДА) в десне крыс с преднизолоновым иммунодефицитом. Как видно, уровень обоих маркеров достоверно повышается при иммунодефиците, что свидетельствует о развитии воспаления (гингивита). Применение препарата «МВВ» несколько снижает уровень маркеров воспаления, однако $p > 0,05$.

В таблице 4 показано изменение активности каталазы и индекса АПИ в десне крыс, получавших преднизолон. Видно, что последний достоверно снижает и активность каталазы, и в еще большей степени индекс АПИ. Введение препарата «МВВ» в малой степени повлияло на эти показатели, хотя тенденция к их росту имеется.

Таблица 3

Влияние препарата «МВВ» на уровень маркеров воспаления в десне крыс с преднизолоновым иммунодефицитом (ПИД)

№№ п/п	Группы	Эластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Норма	0,043±0,002	12,6±1,4
2	ПИД	0,058±0,003 $p < 0,01$	18,2±1,1 $p < 0,05$
3	ПИД + «МВВ»	0,052±0,004 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	16,1±1,0 $p < 0,05$ $p_1 > 0,1$

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 4

Влияние препарата «МВВ» на активность каталазы и индекс АПИ в десне крыс с преднизолоновым иммунодефицитом (ПИД)

№№ п/п	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ, ед.
1	Норма	8,54±0,51	6,78±0,41
2	ПИД	6,94±0,45 $p < 0,05$	3,81±0,33 $p < 0,01$
3	ПИД + Квертулин	7,48±0,57 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$	4,65±0,32 $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$

Примечание: см. табл. 1.

Эти результаты дают основание думать, что полифенольные вещества МВВ не подавляют свободно-радикальные процессы в ткани десны, сохраняя их высокий уровень как средство антимикробной защиты. Известно, что продукты свободнорадикального окисления (активные формы кислорода) обладают бактерицидным действием [16]. И в ситуации, когда остается сниженным и лимфоцитарный, и лизоцимный иммунитет, это может быть действенным механизмом антимикробной защиты. В пользу этого говорит и достоверное снижение микробной обсемененности десны (о чем свидетельствует существенное снижение активности уреазы) под влиянием препарата «МВВ».

Определенную лепту в это снижение микробной обсемененности вносит и способность МВВ повышать в десне содержание гиалуроновой кислоты, что снижает проницаемость тканей как для микробов, так и их токсинов, что было показано нами в отношении липополисахарида [17]. Это обстоятельство может иметь решающее значение для защиты костной ткани пародонта, что и выразилось положительным действием препарата «МВВ» (рис. 1).

Выводы. 1. Воспроизведение преднизолонового иммунодефицита вызывает развитие в пародонте воспалительно-дистрофического процесса («преднизолоновый пародонтит»).

2. Причиной развития «преднизолонового пародонтита» может быть снижение антимикробного иммунитета («лимфоцитарного» и «лизоцимного») и содержания в десне гиалуроновой кислоты.

3. Биологически активные вещества из виноградной выжимки повышают содержание гиалуроновой кислоты, стимулируют иммунитет, снижают степень дисбиоза в десне и оказывают защитное действие на костную ткань пародонта.

Список литературы

1. Тутьельян В. А. Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность / В. А. Тутьельян, А. К. Батурич, Э. А. Мартинчик // Вопросы питания. – 2004. – т. 73, № 6. – С. 43-48.
2. Andersen O. M. Flavonoids: chemistry, biochemistry and application / O. M. Andersen, K. R. Markham. – New York: CRC Press, 2005. – 1256 p.
3. Отходы виноделия – перспективное сырье для получения биологически активных веществ / М. Д. Назарько, М. В. Степура, В. Н. Алешин [и др.] // Известия вузов. Пищевая технология. – 2011. – № 1. – С. 7-9.
4. Домар Н. А. Розробка складу та технології таблеток з вичавками винограду культурного / Н. А. Домар, А. А. Січкач, П. Д. Пашнев // Фармакологія. – 2006. – № 4. – С. 79-83.
5. Домар Н. А. Дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей порошку вичавок винограду культурного / Н. А. Домар, А. А. Січкач // Вісник фармації. – 2006. – № 3 (47). – С. 15-17.
6. Імуномодулюючі властивості таблеток та композицій з вичавками винограду культурного і метилурацилом / Н. А. Домар, І. Л. Дикий, О. А. Бочаров [та ін.] // Фітотерапія. – 2007. – № 3. – С. 25-28.
7. Stolyar V. The effect of polyvalent oral gel on biochemical parameters of dysbiosis and gum inflammation in the rats with prednisolone-induced periodontitis / V. Stolyar, A. Borysenko, A. Levitsky // Journal of Health Sciences. – 2014. – т. 4, № 2. – С. 257-268.
8. Кормовая ценность муки из виноградной выжимки / А. П. Левицкий, И. В. Ходаков, И. А. Селиванская [и др.] // Зернові продукти і комбікорми. – 2013. – № 4 (52). – С. 37-39.
9. 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.
10. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации [А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
11. Асатиани В. С. Новые методы биохимической фотометрии / Асатиани В. С. – М.: Наука, 1965. – С. 298.
12. Базарнова М. А. Клиническое исследование крови. В кн. Руководство по клинической лабораторной диагностике. / М. А. Базарнова, Т. Л. Сакун. – К.: Вища школа, 1982. – Ч. 2. – С. 35-52.
13. Николаева А. В. Экспериментальные дистрофии тканей пародонта / А. В. Николаева, Е. С. Розовская // БЭБИМ. – 1965. – т. 60, № 7. – С. 46-49.
14. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. К.: Морион, 2000. – 320 с.

15. Максименко А. В. Эффекты гликозаминогликанов в сосудистых событиях / А. В. Максименко // Химико-фармакологический журн. – 2008. – т. 42, № 10. – С. 3-13.
16. Левицкий А. П. Структура и функция растительных полифенолов / А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2010. – № 5. – С. 18-20.
17. Влияние Квертулина на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс после воздействия липополисахарида / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // Вісник морської медицини. – 2012. – № 4 (58). – С. 99-103.

REFERENCES

1. Tutelian V. A., Baturin A. K., Martinchik E. A. Flavonoids: content in foodstuffs level of consumption, bioavailability. *Voprosy pitaniya*. 2004; 73(6): 43-48.
2. Andersen O. M., Markham K. R. Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications. New York, CRC Press, 2005:1256.
3. Nazarko M. D., Stepuro M. V., Aleshun V. N. [i dr.]. Waste of wine is a promising raw material for production of biologically active substances. *Izvestiya vuzov. Pishcheyaya tekhnologiya*. 2011; 1: 7-9.
4. Domar N. A., Sichkar A. A., Pashnev P. D. Development of content and technology tablets from the grape pomace. *Farmakologiya*. 2006; 4: 79-83.
5. Domar N. A., Sichkar A. A. Researches of physic-chemical and technological properties of the powder of the grape pomace. *Visnyk farmatsii*. 2006; 3(47): 15-17.
6. Domar N. A., Dikiy I. L., Bocharov O. A. [ta in.]. Immunomodulatory properties of tablets and compositions with the grape pomace and methyluracilum. *Fitoterapiya*. 2007; 3: 25-28.
7. Stolyar V., Borysenko A., Levitsky A. The effect of polyvalent oral gel on biochemical parameters of dysbiosis and gum inflammation in the rats with prednisolone-induced periodontitis. *Journal of Health Sciences*. 2014;04(02):257-268.
8. Levitsky A. P., Khodakov I. V. Selivanskaya I. A. [i dr.]. Feeding value of flour from grape pomace. *Zernovi produkty i kombikormy*. 2013;4(52):37-39.
9. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [i dr.]. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringinga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii* [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 22.
10. Levitsky A. P., Denga O. V., Makarenko O. A. [i dr.]. *Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii* [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.
11. Asatiani V. S. *Novye metody biokhimicheskoy fotometrii* [The new methods in biochemical photometry]. Moskva, Nauka, 1965:298.
12. Bazarnova M. A., Sakun T. L. *Klinicheskoe issledovanie krovi* [The clinical study of blood. In the book "The Manual on Clinical Laboratory Diagnostics. P. 2 (ed. Bazarnova M.A.)]. Kiev, Vyscha shkola, 1982:35-52.
13. Nikolaeva A. V., Rozovskaya E. S. Experimental dystrophy of periodontal tissues. *BEBIM*. 1965; 60(7): 46-49.
14. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. *Statisticheskiye metody v medico-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel* [Statistical methods in medical and biological research by using Excel]. Kiyev, Morion, 2000: 320.
15. Maksimenko A. V. Effects of glycosaminoglycans in vascular events. *Khimiko-farmakologicheskij zhurn*. 2008; 42(10): 3-13.
16. Levitsky A. P. Structure and function of plant polyphenols. *Visnyk stomatologii*. 2010; 5: 18-20.
17. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. The influence of "Quertulin" upon the biochemical indices of inflammation and dysbiosis in gum of rats after the affection with lipopolysaccharide. *Visnyk morskoy meditsyny*. 2012; 4 (58): 99-103.

Поступила 17.07.14



УДК 616.31-089.28:616.314-089.123

В. Г. Столяр

Київський національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця

ГІСТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯСЕН ЩУРІВ З ПРЕДНІЗОЛОНОВИМ ПАРОДОНТИТОМ ПІСЛЯ АПЛІКАЦІЙ ПОЛІВАЛЕНТНОГО ОРАЛЬНОГО ГЕЛЮ

Пероральне введення преднізолону щурам в дозі 5 мг/кг на протязі двох тижнів викликає за даними гістологічного дослідження розвиток запально-дистрофічного процесу в яснах (преднізолоновий пародонтит). Аплікації полівалентного орального гелю, який містить прополіс, остеовіт, метродент, хлоргексидин та діоксид кремнію здійснюють профілактичний ефект.

Ключові слова: преднізолон, пародонт, гістологія ясен, пародонтопротектор.

В. Г. Столяр

Київський національний медичний університет
ім. А. А. Богомольця

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕСНЫ КРЫС С ПРЕДНИЗОЛОНОВЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПОСЛЕ АПЛИКАЦИЙ ПОЛІВАЛЕНТНОГО ОРАЛЬНОГО ГЕЛЯ

Пероральное введение преднизолонa крысам в дозе 5 мг/кг в течение двух недель вызывает по данным гистологического исследования развитие воспалительно-дистрофического процесса в десне (преднизолоновый пародонтит). Апликация поливалентного орального геля, который содержит прополис, остеовит, метродент, хлоргексидин и диоксид кремния, осуществляют профилактический эффект.

Ключевые слова: преднизолон, пародонтит, гистология десны, пародонтопротектор.

V. G. Stolyar

Kyiv National Medical University named
after O. O. Bogomolets

THE HISTOLOGICAL STUDY OF GUMS OF RATS WITH PREDNISOLONE PERIODONTITIS AFTER THE APPLICATION OF POLYVALENT ORAL GEL

ABSTRACT

The aim: To determine the therapeutic effectiveness of polyvalent oral gel at prednisolone periodontitis.

The materials and the methods. Gel, containing propolis, osteovit, metrodent, chlorhexidine, silicon oxide was used. The preparation of comparison is mefenat. The estimation was held with histological method. Periodontitis was generated by introduction of prednisolone.

The results. Prednisolone causes the development of inflammatory and dystrophic process in gum, which disappears after the application of polyvalent oral gel.

Key words: prednisolone, periodontitis, gum histology, periodontoprotector.

В нашій попередній роботі [1] було показано, що двотижневе пероральне введення щурам преднізолону