

УДК 616.31(05)

ISSN 2078-8916

Редакційна колегія:

С. А. Шнайдер - головний редактор
А. П. Левицький - науковий редактор
А. Г. Гулюк
О. В. Дєньга
В. А. Лабунець
В. Я. Скиба
О. І. Сукманський
Т. П. Терешина
Л. Д. Чулак
И. К. Новицька
О. Е. Рейзвіх – відповідальний секретар редакції

Редакційна рада

А. В. Алімський (Москва, Росія)
С. Г. Безруков (Сімферополь, Україна)
А. В. Борисенко (Київ, Україна)
Г. Ф. Білолицька (Київ, Україна)
В. С. Бурдейний (Одеса, Україна)
С. І. Жадько (Сімферополь, Україна)
В. Н. Ждан (Полтава, Україна)
Є. Н. Дичко (Дніпропетровськ, Україна)
Г. Ф. Катурова (Харків, Україна)
В. І. Куцевляк (Харків, Україна)
Jan P. van Hove (Голандія)
Alex Mersel (Ізраїль)
Borislav Milanov (Софія, Болгарія)
В. К. Леонтєв (Москва, Росія)
П. А. Леус (Мінськ, Республіка Білорусь)
В. О. Маланчук (Київ, Україна)
В. Ф. Максєв (Львів, Україна)
І. С. Мащенко (Дніпропетровськ, Україна)
О. В. Павленко (Київ, Україна)
Г. Н. Пахомов (Женева, Швейцарія)
Н. І. Смоляр (Львів, Україна)
М. М. Угрин (Львів, Україна)
Л. В. Харьков (Київ, Україна)
Л. О. Хоменко (Київ, Україна)
А. В. Цимбалістов (Санкт-Петербург, Росія)
О. О. Челяпін (Харків, Україна)
В. Н. Горохівський (Одеса, Україна)
В. П. Неспрядько (Київ, Україна)
І. К. Новицька (Одеса, Україна)

Засновники журналу

Державна Установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»
Асоціація стоматологів України
Комунальна установа «Одеська обласна клінічна стоматологічна поліклініка»

Журнал зареєстровано

7 грудня 1994 року, свідоцтво: серія КВ, №1110

Мова видання

Українська, російська та англійська

Журнал включено до Переліку наукових видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт (Постанова президії ВАК України, №1328 від 21.12.2015)

Журнал «Вісник стоматології» реферується Інститутом проблем реєстрації інформації НАН України

Журнал обробляється та відображається в Українському реферативному журналі «Джерело»

Журнал індексується в системі Google Scholar

Електронна версія журналу представлена на сайті НБУ ім. В. І. Вернадського

Журнал представлений в базі даних РИНЦ (Наукова електронна бібліотека РФ)

Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради ДУ «ІСЦЛХ НАМН» від 26.02.2018 р.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори

Технічний редактор

Г. Є. Кудлюк
Літературний редактор
Н. В. Мозгова
Макет і комп'ютерна верстка
Г. Є. Кудлюк

Адреса редакції

65026, Одеса,
вул. Рішельєвська, 11
тел. (048) 704-46-49, тел./факс (048) 728-24-84,
Державна установа «Інститут стоматології ЦЛХ НАМН»
E-mail: vesnik@email.ua, www.visnyk.od.ua

Передплатний індекс 74108

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНИЙ РОЗДІЛ

УДК 616.33:342.092

**А. П. Левицкий, д. биол. н., А. А. Петренко,
*О. Е. Успенский**

Государственное учреждение «Институт
стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
Национальной академии медицинских наук Украины»
*Харьковский национальный медицинский
университет

**СТОМАТОГЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ДИСБИОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ
В ОРГАНИЗМЕ КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ
АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНУЮ ТЕРАПИЮ**

Антихеликобактерная терапия (омепразол, амоксил, кларитромицин) вызывает развитие неспецифического иммунодефицита, дисбиоза и воспаления. Оральные аппликации квертулидона (имудон, инулин, кверцетин и цитрат кальция) оказывают антидисбиотическое и противовоспалительное действие.

Ключевые слова: антихеликобактерная терапия, иммунодефицит, дисбиоз, воспаление, квертулидон.

**А. П. Левицкий, О. А. Петренко,
О. Е. Успенский**

Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»
*Харківський національний медичний університет

**СТОМАТОГЕННА ПРОФІЛАКТИКА
ДИСБІОЗА І ЗАПАЛЕННЯ В ОРГАНІЗМІ
ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ
АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНУ ТЕРАПІЮ**

Антихеликобактерна терапія (омепразол, амоксил, кларитроміцин) викликає розвиток неспецифічного імунodefіцита, дисбіоза і запалення. Оральні аплікації квертулідона (імудон, інулін, кверцетин і цитрат кальція) вказують антидисбіотичну і протизапальну дію.

Ключові слова: антихеликобактерна терапія, імунodefіцит, дисбіоз, запалення, квертулідон.

A. P. Levitsky, A. A. Petrenko, O. E. Uspenskiy

State Establishment «The Institute of Stomatology
and Maxillo-Facial Surgery of the National Academy
of Medical Science of Ukraine»
*State Establishment «Kharkov National Medical
University»

**STOMATOGENIC PROPHYLACTICS
OF DYSBIOSIS AND INFLAMMATION INTO
RATS, WHICH RECEIVED
ANTIHILICOBACTER THERAPY**

ABSTRACT

The aim. To determine the preventive effect of the new antidysbiotic drug "Quertulidon" exercising the anti-Helicobacter pylori therapy (AHBT).

The materials and methods. Rats have received AHBT (omeprazole in a dose of 1.3 mg / kg, amoxil in a dose of 50 mg / kg and clarithromycin in a dose of 7.5 mg / kg) per os for 8 days. The core group have been receiving oral administrations of phytogel "Quertulidon" (containing imudon, inulin, quercetin and calcium citrate) for 11 days extra. On the day 12, after euthanasia, blood, serum and tissue homogenates (liver, gums, mucous membranes of stomach and cheeks) were analyzed. In blood there were determined neutrophils, lymphocytes and lymphocytic index (LI - the ratio of lymphocytes to neutrophils). In serum and tissue homogenates there were determined inflammation markers (MDA and elastase), the degree of microbial contamination (by urease), the indicator of non-specific immunity (lysozyme) and the degree of dysbiosis by Levitsky..

The findings. AHBT induced the 3-fold increase in LI due to the decrease in the number of neutrophils. AHBT also induced the increase in the MDA, elastase and urease levels; it did the decrease in the lysozyme activity and large raise (2.5 - 5 times) of the degree of dysbiosis. Oral application of quertulidon normalized the level of lysozyme, reduced LI, significantly reduced the MDA, elastase and urease levels; and reduced the degree of dysbiosis by 1,4-1,8 times.

The conclusion. Quertulidon has immunostimulant, antidysbiotic and anti-inflammatory effect that allows to suggest it for the prevention of AHBT-related complications.

Key words: anti-helicobacter pylori therapy, immune deficiency, dysbiosis, inflammation, quertulidon.

H. pylori является ведущим фактором в этиологии и патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [1-3]. Использование для эрадикации этого патогена разных схем антихеликобактерной терапии (АХБТ), включающей сильнодействующие антибиотики [4, 5], вызывает побочные эффекты, обусловленные развитием дисбиоза, поражением печени и других органов [6, 7].

Цель настоящего исследования. Определение возможного профилактического действия нового антидисбиотического препарата мукозoadгезивного геля «Квертулидон», содержащего иммуностимулятор имудон [8, 9], пребиотик инулин [10], биофлавоноид кверцетин [11] и цитрат кальция [12].

Материалы и методы исследования. В эксперименте было использовано 30 белых крыс линии Вистар (самки, 10 месяцев, живая масса

300±12г), распределенных в 3 равные группы: 1-ая – контроль (норма), 2-ая + 3-я группа получали *per os* ежедневно АХБТ (омепразол в дозе 1,3 мг/кг, амоксил в дозе 50 мг/кг и кларитромицин в дозе 7,5 мг/кг) в течение 8 дней. Крысы 3-ей группы дополнительно с первого дня опыта получали ежедневно аппликации на слизистую оболочку полости рта фитогель «Квертулидон» (производства НПА «Одесская биотехнология») в дозе 0,5 мл на крысу в течение 11 дней.

Эвтаназию животных осуществляли на 12-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. В крови определяли содержание нейтрофилов и лимфоцитов [13] и рассчитывали лимфоцитарный индекс (соотношение лимфоциты/нейтрофилы) [14].

В сыворотке крови, в гомогенатах тканей (печени, десны, слизистых щеки и желудка) определяли уровень маркеров воспаления [15]: содержание малонового диальдегида [16], активность эластазы [17], активность уреазы (показатель микробного обсеменения) [18], активность лизоцима (показатель неспецифического имму-

нитета) бактериолитическим методом [18]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [19].

Статобработку полученных результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями [20] и представили в виде средней величины (M) и ошибки средней величины (±m), принимая за достоверные различия значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На рис. показано, как изменяются показатели неспецифического иммунитета (лизоцима сыворотки и лимфоцитарный индекс) после АХБТ и после аппликации геля «Квертулидон». Из этих данных видно, что АХБТ вызывает достоверное снижение активности лизоцима (на 18,3 %) и почти 3-кратное увеличение лимфоцитарного индекса (главным образом за счет снижения числа нейтрофилов). Это свидетельствует о существенном снижении после АХБТ уровня неспецифического иммунитета. Оральные аппликации геля «Квертулидон» практически нормализуют уровень лизоцима и достоверно снижают лимфоцитарный индекс.

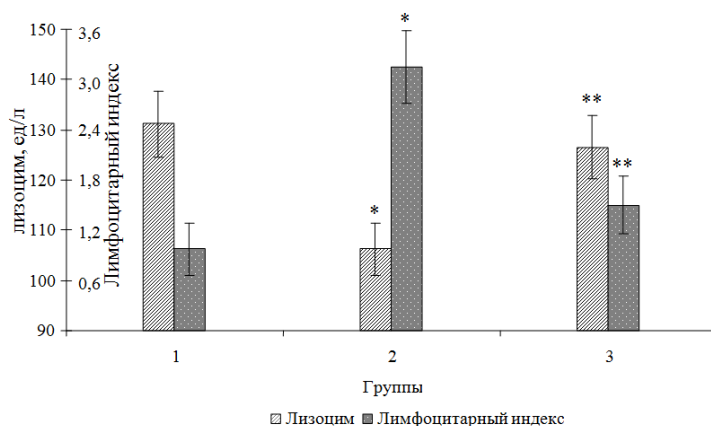


Рис. Влияние оральных аппликаций геля «Квертулидон» (гр. 3) на активность лизоцима в сыворотке крови и лимфоцитарный индекс крови крыс, получавших АХБТ (гр. 2 и 3) * – $p < 0,05$ в сравнении с гр. 1; ** – $p < 0,05$ в сравнении с гр. 2.

Таблица 1

Влияние оральных аппликаций геля «Квертулидон» на содержание МДА в тканях крыс, получавших АХБТ (M±m, n=10)

Ткани	Группы		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулидон
Сыворотка крови, ммоль/л	0,56 ± 0,03	0,69 ± 0,03 $p < 0,05$	0,60 ± 0,03 $p > 0,3; p_1 < 0,05$
Печень, ммоль/кг	20,7 ± 3,0	33,9 ± 3,1 $p < 0,01$	30,2 ± 2,9 $p < 0,05; p_1 > 0,3$
Желудок, ммоль/кг	9,5 ± 0,5	11,6 ± 1,1 $p < 0,05$	10,4 ± 0,7 $p > 0,05; p_1 > 0,3$
Щека, ммоль/кг	15,4 ± 1,5	23,8 ± 2,8 $p < 0,05$	18,9 ± 2,5 $p > 0,05; p_1 > 0,05$
Десна, ммоль/кг	13,2 ± 1,2	19,2 ± 1,5 $p < 0,05$	14,1 ± 1,5 $p > 0,3; p_1 < 0,05$

Примечание: p – по сравнению с гр. № 1; p₁ – по сравнению с гр. № 2.

В табл. 1 и 2 представлены результаты определения биохимических маркеров воспаления: МДА и эластазы. Из данных таблицы 1 видно, что содержание МДА в тканях достоверно возрастает после АХБТ, а после оральных аппликаций препарата снижается, причем в сыворотке крови и в десне достоверно.

Из табл. 2 видно, что после АХБТ во всех исследованных тканях достоверно возрастает уровень второго маркера воспаления – активность эластазы, которое достоверно во всех тканях снижается (вплоть до нормы) после аппликаций геля «Квертулидон».

Таблица 2

Влияние оральных аппликаций геля «Квертулидон» на активность эластазы в тканях крыс, получавших АХБТ (M±m, n=10)

Ткани	Группы		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулидон
Сыворотка крови, нкат/л	141 ± 8,8	177 ± 5,6 p < 0,05	149 ± 10 p > 0,3; p ₁ < 0,05
Печень, нкат/кг	254 ± 6,0	306 ± 9 p < 0,01	258 ± 8 p > 0,3; p ₁ < 0,01
Желудок, нкат/кг	67 ± 3	94 ± 3 p < 0,01	80 ± 5 p > 0,05; p ₁ < 0,05
Щека, нкат/кг	20 ± 2	28 ± 3 p < 0,05	21 ± 2 p > 0,3; p ₁ < 0,05
Десна, нкат/кг	20 ± 1	33 ± 2 p < 0,01	23 ± 2 p > 0,1; p ₁ < 0,05

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 3

Влияние оральных аппликаций геля «Квертулидон» на активность уреазы в тканях крыс, получавших АХБТ (M±m, n=10)

Ткани	Группы		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулидон
Сыворотка крови, нкат/л	0,20 ± 0,01	1,30 ± 0,01 p < 0,001	1,20 ± 0,02 p < 0,001; p ₁ < 0,05
Печень, нкат/кг	210 ± 20	320 ± 20 p < 0,05	240 ± 20 p > 0,3; p ₁ < 0,05
Желудок, нкат/кг	106 ± 11	248 ± 15 p < 0,01	151 ± 18 p < 0,05; p ₁ < 0,01
Щека, нкат/кг	418 ± 42	648 ± 43 p < 0,01	567 ± 32 p < 0,05; p ₁ > 0,05
Десна, нкат/кг	323 ± 23	380 ± 29 p > 0,05	339 ± 24 p > 0,3; p ₁ > 0,05

Примечание: см. табл. 1.

Эти данные свидетельствуют о высокой противовоспалительной эффективности оральных аппликаций антидисбиотического препарата «Квертулидон».

В табл. 3 представлены результаты определения биохимического маркера микробного обсеменения – активности уреазы. Из этих данных видно, что после АХБТ наблюдается повышение активности уреазы на 17,6 – 134%, а в сыворотке крови даже в 6,5 раз. Оральные аппликации геля «Квертулидон» снижают активность уреазы на 11-39 %, что свидетельствует об антимикробном действии квертулидона.

В табл. 4 показаны результаты определения активности лизоцима, из которых видно, что во

всех тканях после АХБТ достоверно снижается активность этого маркера неспецифического иммунитета (на 18-53%). Оральные аппликации геля «Квертулидон» повышают активность лизоцима на 20-58%, что свидетельствует о наличии иммуностимулирующих свойств у этого препарата.

Результаты определения степени дисбиоза в тканях крыс, получавших АХБТ, представлены в таблице 5, из которой видно, что во всех исследованных тканях степень дисбиоза возрастает в 2,5-5 раз, что еще раз свидетельствует о продисбиотическом действии АХБТ. Оральные аппликации геля в 1,4-1,8 раза снижают степень дисбиоза, особенно в слизистой желудка.

Таблица 4

Влияние оральных аппликаций геля «Квертулидон» на активность лизоцима в тканях крыс, получавших АХБТ (M±m, n=10)

Ткани	Группы		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулидон
Сыворотка крови, ед/л	131 ± 8	107 ± 4 p < 0,05	126 ± 4 p > 0,3; p ₁ < 0,05
Печень, ед/кг	104 ± 12	41 ± 8 p < 0,01	53 ± 9 p < 0,05; p ₁ > 0,3
Желудок, ед/кг	39 ± 7	19 ± 2 p < 0,01	30 ± 5 p > 0,1; p ₁ < 0,05
Щека, ед/кг	300 ± 40	140 ± 40 p < 0,05	240 ± 50 p > 0,3; p ₁ > 0,05
Десна, ед/кг	151 ± 11	103 ± 10 p < 0,05	124 ± 11 p > 0,05; p ₁ > 0,05

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 5

Влияние оральных аппликаций геля «Квертулидон» на степень дисбиоза в тканях крыс, получавших АХБТ (M±m, n=10)

Ткани	Группы		
	Контроль	АХБТ	АХБТ+Квертулидон
Сыворотка крови	1,00 ± 0,10	4,01 ± 0,41 p < 0,01	1,50 ± 0,19 p < 0,05; p ₁ < 0,01
Печень	1,00 ± 0,15	3,87 ± 0,35 p < 0,01	2,23 ± 0,24 p < 0,05; p ₁ < 0,05
Желудок	1,00 ± 0,15	5,10 ± 0,78 p < 0,01	1,35 ± 0,20 p > 0,05; p ₁ < 0,01
Щека	1,00 ± 0,25	3,39 ± 0,22 p < 0,001	1,59 ± 0,19 p < 0,05; p ₁ < 0,01
Десна	1,00 ± 0,15	2,51 ± 0,33 p < 0,05	1,85 ± 0,24 p < 0,05; p ₁ > 0,05

Примечание: см. табл. 1.

Результаты определения степени дисбиоза в тканях крыс, получавших АХБТ, представлены в табл. 5, из которой видно, что во всех исследованных тканях степень дисбиоза возрастает в 2,5-5 раз, что еще раз свидетельствует о продисбиотическом действии АХБТ. Оральные аппликации геля в 1,4-1,8 раза снижают степень дисбиоза, особенно в слизистой желудка.

Таким образом, полученные нами данные еще раз подтверждают результаты ранее проведенных исследований, свидетельствующих о развитии дисбиоза и воспаления после АХБТ, причем эти осложнения носят генерализованный характер.

Проведенные исследования влияния комплексного антидисбиотического средства «Квертулидон» показали его способность оказывать иммуностимулирующее, антидисбиотическое и противовоспалительное действие, тем самым давая основания рекомендовать его применение для профилактики осложнений после АХБТ.

Выводы. 1. Антихеликобактерная терапия вызывает развитие иммунодефицита, дисбиоза и

системного воспаления.

2. Оральные аппликации геля «Квертулидон», содержащего имудон, кверцетин, инулин и цитрат кальция, оказывают профилактический эффект за счет снижения иммунодефицита и степени дисбиоза.

Список литературы

1. **Pattison C. Ph.** Helicobacter pylori and peptic ulcer disease: evolution to revolution to resolution / C. Ph. Pattison, M. F. Combs, B. F. Marshall // American Journal of Roentgenology. – 1997. – No 168 (6). – P. 1415-1420.
2. **Барышникова Н. В.** Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н. В. Барышникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 50-56.
3. **Цодиков Г. В.** Достижения и перспектива изучения Helicobacter pylori-инфекции / Г. В. Цодиков, А. М. Зякун, Е. В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 2. – С. 46-49.
4. **Неньковський С.** Порівняльна ефективність основних схем антихеликобактерної терапії у дітей / С. Неньковський, О. Івахненко // Ліки України. – 2004. – № 11. – С. 75-78.
5. **Сравнительная эффективность схем эрадикационной терапии / А. С. Свинцицкий, Г. А. Соловьева, Е. Г. Ку-**

рик [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 2 (82). – С. 7-14.

6. **Циммерман Я. С.** Helicobacter pylori-інфекція: внежелудочные ефекти і захворювання (критический аналіз) / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2006. – № 4. – С. 63-67.

7. **Исаева Г. Ш.** Возможное участие бактерий рода Helicobacter в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г. Ш. Исаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 4. – С. 14-22.

8. **Сысоев Н. П.** Оценка эффективности местной иммунокорректирующей терапии препаратом имудон в комплексном лечении заболеваний пародонта у детей с ревматоидным артритом / Н. П. Сысоев, Н. Н. Каладзе // Современная стоматология. – 2004. – № 1 (25). – С. 60-62.

9. **Особенности** эффективности «Имудона» у больных хроническим генерализованным пародонтитом в зависимости от тонзиллярной патологии / Л. Ф. Азнабаева, Н. А. Арефьева, Т. С. Чемикосова [и др.] // Пародонтология. – 2008. – № 2. – С. 20-25.

10. **Левицкий А. П.** Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.

11. **Биофлаванониды** как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин) / Н. П. Максютин, А. А. Мойбенко, Н. А. Мохорт [и др.]. – К.: Наукова думка, 2012. – 274 с.

12. **Лечебное** действие антидисбиотического препарата «Квертулидон» на состояние тканей полости рта крыс при антихеликобактерной терапии / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2015. – № 2 (40). – С. 137-145.

13. **Базарнова М. А.** Клиническое исследование крови / М. А. Базарнова, Т. Л. Сакун. – Київ: Вища школа, 1982. – Ч. 2. – С. 35-52.

14. **Гаркави Л. Х.** Адаптационные реакции и резистентность организма / Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б. – Ростов н/Д: Изд-во Ростовского университета, 1990. – 224 с.

15. **Биохимические** маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

16. **Стальная И. Д.** Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии: под ред. Орехович В. Н. – Москва, 1977. – С. 66-68.

17. **Левицкий А. П.** Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / Левицкий А. П., Стефанов А. В. – К.: ГФЦ МЗУ, 2002. – 15 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.]. – Киев: ГФЦ МЗУ, 2007. – 22 с.

19. **Патент** 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – № 200815092; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

20. **Реброва О. Ю.** Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA» / О. Ю. Реброва – М.: МедиаСфера. – 2002.

REFERENCES

1. **Pattison C. Ph., Combs M. F., Marshall B. F.** Helicobacter pylori and peptic ulcer disease: evolution to revolution. American Journal of Poentgenology. 1997; 168 (6): 1415-1420.

2. **Baryshnikova N. V.** Actual problems of helicobacteriosis diagnosis. *Eksperimentalnaia i klinicheskaia gastroenterologіia*. 2009;2:50-56.

3. **Tsodikov G. V., Zyakun A. M., Klimova E. V.** Achievements and perspectives of studying Helicobacter pylori-infection. *Epidemiologіia i infeksionnye bolezni*. 2011; 2:46-49.

4. **Nenkovsky S., Ivakhnenko A.** Comparative efficacy of major schemes of Helicobacter therapy in children. *Liky Ukrainy*. 2004; 11: 75-78.

5. **Svitsitsky A. S., Solovyov G. A., Couric E. G. [i dr.]**. Comparative efficacy of schemes of eradication therapy. *Suchasna gastroenterologіia*. 2015; 2 (82): 7-14.

6. **Zimmerman Y. S.** Helicobacter pylori-infection: no stomach effects and disease (critical analysis). *Klinicheskaia meditsina*. 2006; 4: 63-67.

7. **Isayeva G. Sh.** Possible involvement of bacteria of the Helicobacter genus in the pathogenesis of hepatobiliary diseases. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2008; 4: 14-22.

8. **Sysoev N. P., Kaladze N. N.** Evaluation of local the immunocorrective therapy using imudon drug in treatment of periodontal disease in children with rheumatoid arthritis. *Sovremennaia stomatologіia*. 2004; 1 (25): 60-62.

9. **Aznabaeva L. F., Aref'eva N. A., Chemikosova T. S. i dr.** Particular effectiveness of "Imudon" in patients with chronic generalized periodontitis, depending on the tonsillitis pathology. *Parodontologіia*. 2008; 2: 20-25.

10. **Levitsky A. P., Volyanskiy Y. L., Skidan K. V.** *Prebiotiki i problema disbakterioza* [Prebiotics and problems of dysbiosis]. *Kharkov: EDENA*, 2008: 100.

11. **Maksyutina N. P., Moybenko A. A., Mokhort N. A. [i dr.]**. *Bioflavonoidy kak organoprotektory (kvertsetin, korvitin, kvertin)* [Bioflavonoids such as antioxidants (quercetin, corvitin, quertin)]. *Kyi'v. Naukova Dumka*, 2012: 274.

12. **Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [i dr.]**. The therapeutic effect of the antidysbiotic drug "Quertulidon" on the state of the oral tissues of rats at anti-H. pylori therapy. *Aktualnye problemy transportnoi meditsiny* 2015; 2 (40): 137-145.

13. **Bazarnova M. A., Sakun T. L.** *Klinicheskoe issledovanie krovi* [Clinical study of blood]. *Kyi'v: Vyshha shkola*, 1982, Part 2: 35-52.

14. **Garkavi L. H., Kvakina E. B.** *Adaptatsionnye reaktsii i rezistentnost' organizma* [Adaptable reactions and resistance of the body]. *Rostov n/D. Izdatelstvo Rostovskogo universiteta*. 1990: 224.

15. **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.

16. **Stalnaya I. D., Garishvili T. G.** Method for determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid. *Modern methods in biochemistry: ed. Orekhovich V. N. Moskva*;1977:66-68.

17. **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.

18. **Levitsky A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A. [i dr.]**. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti ra 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. **Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. [i dr.]**. The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140.

IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.

20. **Rebrova O. Yu.** *Statisticheskii analiz meditsynskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program «Statistika»* [Statistical analysis of medical data. Application of the software package «Statistics»]. Moskva, Media Sfera, 2002.

Поступила 05.02.18



УДК 615.31+615.451

**О. В. Кононова, А. В. Борисенко, д. мед. н.,
*А. П. Левицкий, д. биол. н.**

Национальный медицинский университет
им. О. О. Богомольца
*Государственное учреждение «Институт
стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
национальной академии медицинских наук Украины

ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА СОСТОЯНИЕ ПАРОДОНТА КРЫС

В качестве блокаторов симпатической системы были использованы зоксон (в дозе 0,4 мг/кг), сибазон (в дозе 1 мг/кг) и ницерголин (в дозе 2 мг/кг). В качестве блокатора парасимпатической системы использовали атропин (в дозе 1 мг/кг). Блокаторы наносили на слизистую полости рта крыс в составе гелей в течение 30 дней. Установлено, что адrenoблокаторы повышают в десне активность лизоцима и снижают степень дисбиоза и активность каталазы, однако увеличивают минерализующую активность костной ткани пародонта и снижают степень атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти. Атропин также, как и адrenoблокаторы, повышает в десне активность лизоцима и в костной ткани минерализующую активность, снижая степень ее атрофии, однако в отличие от адrenoблокаторов оказывает противовоспалительное действие на пародонт.

Ключевые слова: пародонт, адrenoблокаторы, атропин, дисбиоз, воспаление, лизоцим, минерализующая активность кости.

**О. В. Кононова, А. В. Борисенко,
*А. П. Левицкий**

Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця
*Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА СТАН ПАРОДОНТА ЩУРІВ

В якості блокаторів симпатичної системи були використані зоксон (в дозі 0,4 мг/кг), сибазон (в дозі 1

мг/кг) і ницерголін (в дозі 2 мг/кг). В якості блокатора парасимпатичної системи було використано атропін (в дозі 1 мг/кг). Блокатори наносили на слизову порожнину рота щурів в складі гелів на протязі 30 днів. Встановлено, що адrenoблокатори підвищують в яснах активність лізоцима та знижують ступінь дисбіозу і активність каталази, однак збільшують мінералізуючу активність кісткової тканини пародонта та знижують ступінь атрофії альвеолярного відростка нижньої щелепи. Атропін також, як і адrenoблокатори, підвищує в яснах активність лізоцима, а в кістковій тканині – мінералізуючу активність, знижуючи ступінь її атрофії. Однак, на відміну від адrenoблокаторів, здійснює прозапальну дію на пародонт.
Ключові слова: пародонт, адrenoблокатори, атропін, дисбіоз, запалення, лізоцим, мінералізуюча активність кістки.

О. V. Kononova, A. V. Borysenko, A. P. Levitsky

National Medical University named
after O. O. Bogomolets
*State Establishment «The Institute of Stomatology and
Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of Medical Science of Ukraine»

THE INFLUENCE OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM BLOCKERS ON RAT PERIODONTIUM STATE

ABSTRACT

The aim. To determine the periodontium state after oral application of vegetative nervous system blockers.

The materials and methods. Adrenoblockers: zokson in dose 0,4 mg/kg, sibazon in dose 1 mg/kg and nicergolin in dose 2 mg/kg were used into rats. Parasympatic blocker atropine in dose 1 mg/kg was used by oral applications gel into rats. The applications made during 30 days. The activities of elastase, lysozyme, catalase and contents of MDA and hyaluronic acid were determined into gum. The activities of alkaline and acid phosphatases and contents of calcium and protein were determined into bone of periodontium.

The findings. Adrenoblockers raised the lysozyme activity but reduced the degree of dysbiosis and catalase activity into gum. Adrenoblockers raised the mineralisation activity of periodontal bone and reduced the degree of atrophy alveolar bone. Atropine raised the lysozyme activity into gum and the mineralisation activity into bone, but manifested proinflammation action in periodontium.

The conclusion. Adrenoblockers have periodontoprotective effect. Atropine may provoke inflammation into gum.

Key words: periodontium, adrenoblockers, atropine, dysbiosis, inflammation, lysozyme, mineralisation activity of bone.

Нейроблокаторы используются в медицине для снятия повышенной нервной активности, возникающей при ряде заболеваний и определяю-

щей возникновение таких заболеваний как артериальная гипертензия, нейродермиты, глосодениты и др. [1-3].

Особый интерес представляют нейробокаторы вегетативной нервной системы (симпатической и парасимпатической), поскольку они регулируют в организме почти все метаболические процессы [4, 5].

Цель настоящего исследования. Определение влияния на состояние пародонта ряда адреноблокаторов (зоксон, сибазон, ницерголин) и блокатора парасимпатической системы атропина.

Материалы и методы исследования. В качестве адреноблокаторов использовали зоксон (доказон модилат производства фирмы «Зенти-ва» (Чехия), ницерголин производства корпорации «Артериум» от фирмы «Галичфарм» (Украина) и сибазон (диазепам) производства фирмы «Интерхим» (Украина). Из этих адреноблокаторов готовили гель следующего состава:

зоксон – 8 мг;

сибазон – 20 мг;

ницерголин – 40 мг;

4 %-ный гель КМЦ-На соль – до 100 мл.

В качестве блокатора парасимпатической системы использовали атропин в виде геля на 4 %-ном КМЦ-На соль (0,2 мг/мл). Атропин (атропин оротат) производства ООО «Опытный завод ГНЦЛС» (Украина).

Эксперименты были проведены на 18 белых крысах линии Вистар (самки, 1,5 месяцев, средняя живая масса 60 ± 5 г), распределенных в 3 равные группы: 1-ая – контроль, получала ежедневные аппликации по 0,3 мл на слизистую оболочку полости рта (СОПР) «пустого» геля, не содержащего ни адреноблокаторов, ни атропина; 2-ая – получала аппликации на СОПР по 0,3 мл геля, содержащего адреноблокаторы (дозы адреноблокаторов: зоксона – 0,4 мг/кг, сибазона – 1,0 мг/кг, ницерголина – 2,0 мг/кг) и 3-я – получала аппликации по 0,3 мл геля с атропином (доза атропина 1 мг/кг).

Таблица 1

Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на уровень маркеров воспаления в десне крыс ($M \pm m$, $n=6$ в каждой группе)

№№ пп	Группы	Эластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль	$32,5 \pm 3,9$	$22,6 \pm 1,2$
2	Адреноблокаторы	$32,8 \pm 4,9$ $p > 0,8$	$19,2 \pm 1,9$ $p > 0,05$
3	Атропин	$43,9 \pm 3,5$ $p < 0,05; p_1 > 0,05$	$28,2 \pm 2,0$ $p < 0,05; p_1 < 0,015$

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

Через 30 дней животных умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Выделяли десну, вычленили нижнюю челюсть и выделяли кости для биохимического исследования.

В гомогенате десны определяли уровень биохимических маркеров воспаления [6]: активность эластазы и содержание малонового диальдегида (МДА), показатель микробного обсеменения активность бактериального фермента уреазы [7], активность лизоцима (показатель уровня неспецифического иммунитета) [7] и активность антиоксидантного фермента каталазы [6]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по А. П. Левицкому [7], а по соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [6].

В гомогенате костной ткани определяли активность щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз [8], содержание кальция [8] и белка по Лоури [8]. По соотношению активности фосфатаз

(ЩФ/КФ) рассчитывали минерализующий индекс (МИ) [9], а по соотношению содержания кальция и белка – степень минерализации (СМ) [9].

На препарате нижней челюсти определяли степень атрофии альвеолярного отростка по А. В. Николаевой [10], а также пораженность зубов кариесом [11].

Все результаты опытов подвергали стандартной статобработке [12].

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены результаты определения в десне уровня маркеров воспаления: эластазы и МДА. Из этих данных видно, что адреноблокаторы не оказывают существенного влияния на уровень маркеров воспаления в отличие от атропина, который достоверно повышал уровень обоих маркеров: эластазы на 35 % и МДА на 25 %, что может указывать на провоспалительное действие атропина.

В табл. 2 показана активность в десне уреазы и лизоцима. Видно, что блокаторы (и адреноблокаторы, и атропин) не влияют существенно на

активность уреазы (атропин лишь проявляет тенденцию к повышению). В то же время все блокаторы значительно повышают активность лизоцима: адrenoблокаторы на 56 %, а атропин

на 111 %. В результате этого оральные аппликации и адrenoблокаторов, и атропина существенно снижают степень дисбиоза (рис. 1).

Таблица 2

Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на активность уреазы и лизоцима в десне крыс (M±m)

№№ пп	Группы	Уреазы, мк-кат/кг	Лизоцим, ед/кг
1	Контроль	2,07±0,19	233±40
2	Адrenoблокаторы	1,97±0,12 p>0,3	364±49 p<0,05
3	Атропин	1,51±0,26 p>0,05; p ₁ >0,05	492±7 p<0,01; p ₁ <0,05

Примечание: см. табл. 1.

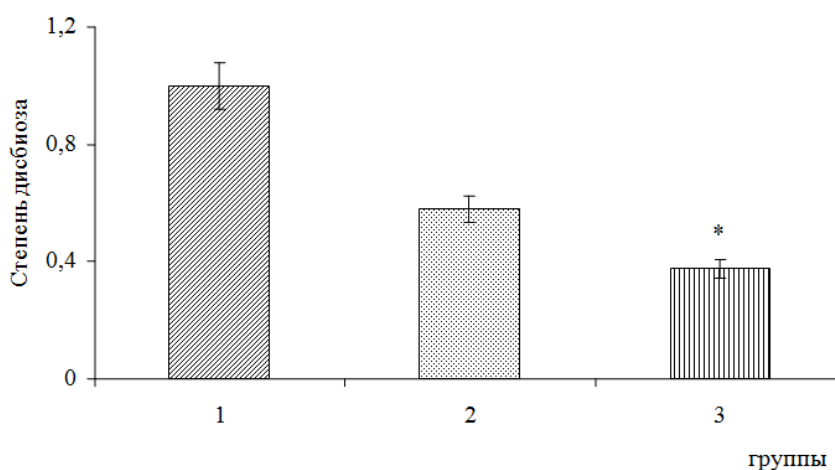


Рис. 1. Степень дисбиоза десны крыс, получавших оральные гели с адrenoблокаторами (2) и атропином (3) (* – p<0,05 в сравнении с гр. 1).

Таблица 3

Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на уровень каталазы и индекса АПИ в десне крыс (M±m)

№№ пп	Группы	Каталаза, мкат/кг	АПИ
1	Контроль	7,2±0,1	3,1±0,6
2	Адrenoблокаторы	5,5±0,4 p<0,01	2,9±0,2 p>0,6
3	Атропин	6,9±0,2 p>0,05; p ₁ <0,05	2,4±0,3 p>0,1; p ₁ <0,05

Примечание: см. табл. 1.

В табл. 3 представлены результаты определения в десне активности каталазы и индекса АПИ. Из этих данных видно, что адrenoблокаторы достоверно снижают активность каталазы на 24 %, тогда как атропин практически не влияет на активность каталазы. Индекс АПИ мало изменится после воздействия блокаторов.

В табл. 4 представлены результаты определения в костной ткани пародонта активности фосфатаз. Видно, что оба препарата (адrenoблокаторы и атропин) достоверно увеличивают ак-

тивность обеих фосфатаз, причем в большей степени атропин. Поскольку все блокаторы активируют в большей степени ЩФ, то индекс МИ достоверно возрастает после аппликаций блокаторов.

В табл. 5 представлены результаты определения в кости пародонта содержания кальция и белка. Видно, что все блокаторы не оказывают значительного влияния на эти показатели и поэтому степень минерализации костной ткани пародонта существенно не изменилась (рис. 2).

Таблица 4

Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на активность фосфатаз в костной ткани пародонта крыс (M±m)

№№ пп	Группы	ЩФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг
1	Контроль	20,6±2,9	5,6±0,5
2	Адреноблокаторы	42,5±3,5 p<0,01	8,3±0,2 p<0,01
3	Атропин	49,2±5,1 p<0,01; p ₁ >0,05	10,6±0,5 p<0,01; p ₁ <0,05

Примечание: см. табл. 1.

Таблица 5

Влияние блокаторов вегетативной нервной системы на содержание кальция и белка в костной ткани пародонта крыс (M±m, n=6)

№№ пп	Группы	Кальций, моль/кг	Белок, г/кг
1	Контроль	1,87±0,11	28,7±1,9
2	Адреноблокаторы	1,87±0,05 p=1,0	29,7±1,4 p>0,5
3	Атропин	2,13±0,14 p>0,05; p ₁ <0,05	32,3±2,3 p>0,05; p ₁ >0,05

Примечание: см. табл. 1.

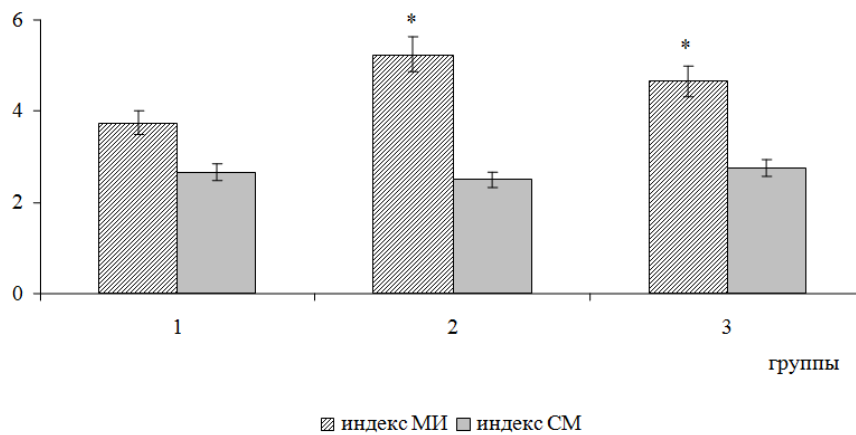


Рис. 2. Минерализующий индекс (МИ) и степень минерализации (СМ) костной ткани крыс, получавших оральные гели с адреноблокаторами (2) и атропином (3) (* – p<0,05 в сравнении с гр. 1)

Таблица 6

Атрофия пародонта и пораженность зубов кариесом у крыс, получавших блокаторы вегетативной нервной системы (M±m, n=6)

№№ пп	Группы	Атрофия пародонта, %	Число кариозных поражений на 1 крысу
1	Контроль	27,9±1,0	5,9±0,5
2	Адреноблокаторы	24,1±0,9 p<0,05	6,3±0,7 p>0,3
3	Атропин	23,7±0,8 p<0,05; p ₁ >0,3	5,3±0,2 p>0,05; p ₁ >0,05

Примечание: см. табл. 1.

В табл. 6 представлены результаты определения степени атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти и числа кариозных поражений зубов у крыс, получавших блокаторы вегетативной нервной системы. Видно, что все блокаторы досто-

верно снижают атрофию пародонта (несколько больше атропин) и мало влияют на пораженность зубов кариесом (хотя и в этом случае атропин оказался несколько более эффективным).

Таким образом, проведенные нами исследо-

вания показали, что адреноблокаторы активируют в десне лизоцим, снижают степень дисбиоза и активность каталазы и увеличивают минерализующую активность костной ткани пародонта.

Атропин повышает в десне уровень маркеров воспаления, активность лизоцима и повышает в костной ткани минерализующую активность.

Оба препарата блокаторов достоверно снижают степень атрофии пародонта.

Выводы. 1. Комплекс адреноблокаторов (зоксон + сибазон + ницерголин) оказывает антидисбиотическое и пародонтопротекторное действие, а также повышает уровень индекса МИ.

2. Атропин оказывает на десну провоспалительное и антидисбиотическое действие, повышает минерализующую активность костной ткани пародонта и снижает степень атрофии альвеолярного отростка.

Список литературы

1. Кононова О. В. Влияние линкомицина на биохимические показатели сыворотки крови крыс при стоматогенном воздействии адреналина / О. В. Кононова, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2017. – № 2(99). – С. 8-11.
2. Брагин А. В. Физиологическая оценка лиц с различной устойчивостью зубов к кариесу / А. В. Брагин // Научный вестник Тюменской медицинской академии. – 2001. – № 5. – С. 35-36.
3. Барабой В. А. Свободнорадикальные механизмы нейродегенеративной патологии (обзор литературы) / В. А. Барабой // Журнал АМН України. – 2001. – т. 7, № 2. – С. 219-231.
4. Effects of caffeine and theophylline on the development of dental caries in rats / A. P. D. B. Ruenis, P. L. Rosalen, M. C. Volpato [et al.] // Biol. and Pharm. Bull. – 2000. – 23, № 3. – P. 339-343.
5. Кононова О. В. Влияние оральных гелей квертулина и адреноблокаторов на состояние пародонта у крыс с адреналиновым стрессом / О. В. Кононова, А. В. Борисенко, А. П. Левицкий // Вісник стоматології. – 2016. – № 4(97). – С. 8-11.
6. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.
7. 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.
8. Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, О. В. Деньга [и др.]. К.: ГФЦ МЗУ, 2005. – 50 с.
9. Ферментативный метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицький, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 3. – С. 17-21.
10. Методы экспериментальной патологии пародонта / О. В. Деньга, О. А. Макаренко, Т. В. Томила [и др.]. – В кн. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. «Экспериментальная стоматология». Ч. 1. «Экспериментальные модели стоматологических заболеваний». – Одесса, 2017. – С. 68-102.
11. Экспериментальный кариес зубов / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, В. С. Иванов [и др.]. / В кн. Шнайдер С. А., Левицкий А. П. «Экспериментальная стоматология». Ч.

1. «Экспериментальные модели стоматологических заболеваний». – Одесса, 2017. – С. 59-67.
12. 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. Kononova O. V., Levitsky A. P. The influence of lincomycin upon the biochemical indices in rat serum at stomatogenic action of adrenalin. *Visnyk stomatologii*. 2017; 2(99): 8-11.
2. Bragin A. V. Physiological appreciation of the patients with different stability of teeth to caries. *Nauchnyi vestnik Tiimenskoi meditsinskoi akademii*. 2001; 5: 35-36.
3. Baraboi V. A. The frey radical mechanisms of neurodegenerative pathology (review). *Zhurnal AMN Ukraini*. 2001; 7(2): 219-231.
4. Ruenis A. P. D. B., Rosalen P. L., Volpato M. C. [et al.]. Effects of caffeine and theophylline on the development of dental caries in rats // Biol. and Pharm. Bull. – 2000. – 23, № 3. – P. 339-343.
5. Kononova O. V., Borisenko A. V., Levitsky A. P. The influence of oral gels of quertulin and adrenergic blockers upon the state of periodontium in rats with adrenalin stress. *Visnyk stomatologii*. 2016; 4(97): 8-11.
6. 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.
7. Levitskiy 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.
8. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Denga O. V. [i dr.]. *Eksperimentalnye metody issledovaniya stimulyatorov osteogenezha: metodicheskie rekomendatsii* [The experimental methods of the study of osteogenesis stimulators]. Kiev, GFK, 2005: 50.
9. Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V. [ta in.]. The enzymatic method of the estimation of the state of osseous tissue. *Odeskiy medychnyy zhurnal*. 2006; 3: 17-21.
10. Den'ga O. V., Makarenko O. A., Tomilina T. V. [i dr.]. The methods of experimental pathology of periodont. 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. Levitsky A. P., Denga O. V., Ivanov V. S. [i dr.]. *Eksperimentalnyi karies zubov [The experimental dental caries]. Eksperimentalnaia stomatologiya. Ch. I. Eksperimentalnye modeli stomatologicheskikh zabolevaniy*. [The experimental stomatology. P. I. The experimental models of stomatological diseases]. Odessa: KP OGT, 2017: 59-67.
12. 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.



УДК 616.08:517.15:616.311

**А. В. Вальда¹, М. А. Остафійчук²,
А. П. Левицький³, д. биол. н.,
С. А. Шнайдер³, д. мед. н.**

¹Одеський національний медичний університет²Высшее государственное учебное учреждение
«Буковинский государственный медицинский
университет»³Государственное учреждение «Институт
стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
Национальной академии медицинских наук Украины»

РОЛЬ ИММУНОДЕФИЦИТА В РАЗВИТИИ КОРТИКОСТЕРОИДНОГО СТОМАТИТА У КРЫС

У крыс, получавших в течение 14 дней преднизолон, в слизистой полости рта развивается дисбиоз и воспаление, которые являются следствием иммунодефицита как специфического (лимфоцитарного), так и неспецифического (лизоцимного).

Ключевые слова: стоматит, кортикостероид, иммунодефицит, дисбиоз, лизоцим.

**О. В. Вальда¹, М. О. Остафійчук²,
А. П. Левицький³, С. А. Шнайдер³**

¹Одеський національний медичний університет²Вищий державний навчальний заклад «Буковинський
державний медичний університет»³Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії Національної академії
медичних наук України»

РОЛЬ ІМУНОДЕФІЦИТУ В РОЗВИТКУ КОРТИКОСТЕРОЇДНОГО СТОМАТИТУ У ЩУРІВ

У щурів, які отримували на протязі 14 днів преднізолон, в слизовій оболонці порожнини рота розвивається дисбіоз і запалення, які є наслідком іммунодефіциту, як специфічного (лімфоцитарного), так і неспецифічного (лізоцимного).

Ключові слова: стоматит, кортикостероїд, іммунодефіцит, дисбіоз, лізоцим.

**A. V. Valda¹, M. A. Ostafychuk², A. P. Levitsky³,
S. A. Shnajder³**

¹Odessa National Medical University²Bukovinian State University³State Establishment «The Institute of Stomatology
and Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of
Medical Science of Ukraine»

THE ROLE OF IMMUNODEFICITE IN THE DEVELOPMENT OF CORTICOSTEROID STOMATITIS IN RATS

The aim. To determine state of specific and nonspecific immunities and stomatitis presence in rats which received prednisolone.

The materials and methods. Prednisolone introduced rats by per os in dose 10 mg/kg firsts 2 days and in dose 5 mg/kg following 12 days. The content of leucocytes, lymphocytes and neutrophils determined in blood. The lysozyme activity determined in serum, liver and oral mucosa. The levels of activity urease, elastase, catalase and content of malonic dialdehyde determined into oral mucosa.

The findings. The specific immunity (lymphocyte) and nonspecific immunity (lysozyme) decreased after prednisolone introduce into all tissues. The stomatitis and dysbiosis developed into oral mucosa rats, which received prednisolone.

Key words: stomatitis, corticosteroid, immunodeficite, dysbiosis, lysozym.

Побочные действия кортикостероидной терапии при длительном лечении артритов или бронхиальной астмы состоят в развитии остеопороза, гепатита и поражении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, воспалительно-дистрофических процессах в пародонте [1-5]. В патогенезе этих осложнений существенную роль играют дисбиотические явления [6, 7], развитие которых определяется наличием иммунодефицита [8, 9].

Цель настоящего исследования. Определение состояния неспецифического и специфического иммунитетов у крыс, получавших кортикостероиды и у которых возникли воспалительно-дистрофические процессы в слизистой оболочке полости рта.

Состояние специфического иммунитета оценивали по уровню в крови лимфоцитов и лимфоцитарному индексу, а состояние неспецифического иммунитета – по активности лизоцима, содержанию нейтрофилов и продуктов перекисного окисления липидов.

Материалы и методы исследования. В работе использовали препарат преднизолон «Преднизолон-Дарница», в таблетках по 5 мг, производства ЧАО «Фармфирма «Дарница», № регистрации UA/2587/02/01.

Эксперименты были проведены на 32 белых крысах линии Вистар, характеристика которых представлена в таблице 1. Контрольную группу составляли 16 крыс, которые получали стандартный зерновой рацион вивария. Опытная группа (16 крыс) получала *per os* преднизолон: по 10 мг/кг первые 2 дня и по 5 мг/кг последующие 12 дней. Для сравнения влияния пола и возраста на биохимические показатели слизистой оболочки полости рта крысы были разделены на 2 экспе-

риментальные серии (табл. 1).

Умерщвление животных осуществляли на 15-й день под тиопенталовым наркозом (20

мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

Таблица 1

**Характеристика экспериментальных серий
(белые крысы линии Вистар, контроль = интактные, опыт = преднизолон)**

Показатели	I серия		II серия	
	контроль	опыт	контроль	опыт
Число крыс	8	8	8	8
Пол	самки	самки	самцы	самцы
Возраст, мес.	3	3	12	12
Живая масса, г	139	140	374	381
Суточная доза преднизолона	0	10 мг/кг – 2 дн. 5 мг/кг – 12 дн.	0	10 мг/кг – 2 дн. 5 мг/кг – 12 дн.
Продолжительность опыта, дн.	14	14	14	14

В крови определяли содержание лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов и по соотношению лимфоциты/нейтрофилы рассчитывали лимфоцитарный индекс (ЛИ) [10]. В сыворотке крови определяли активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [11]. Активность лизоцима определяли также и в печени, учитывая ее важную роль в функциональной активности лизоцима [12].

В гомогенате слизистой щеки определяли уровень маркеров воспаления [13]: содержание

малонового диальдегида (МДА) и активность эластазы. В слизистой определяли активность уреазы (показатель микробного обсеменения) [14], активность лизоцима [11] и по соотношению их относительных активностей рассчитывали степень дисбиоза по А. П. Левицкому [14]. О состоянии антиоксидантной системы слизистой судили по активности каталазы [13] и по антиоксидантно-прооксидантному индексу АПИ [13].

Результаты исследований подвергали стандартной статобработке.

Таблица 2

Показатели специфического (Л и ЛИ) и неспецифического (лизоцим) иммунитета у крыс, получавших преднизолон

Показатели	Контроль n=16	Опыт n=16
Кровь		
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	14,4 \pm 0,6	16,1 \pm 0,5 p<0,05
Лимфоциты (Л), $\times 10^9/\text{л}$	8,34 \pm 0,5	5,21 \pm 0,4 p<0,01
Нейтрофилы (Н), ___	4,95 \pm 0,3	9,80 \pm 0,4 p<0,01
Лимфоцитарный индекс (Л/Н)	1,68 \pm 0,11	0,53 \pm 0,03 p<0,01
Сыворотка крови		
Лизоцим, ед/л	143 \pm 8	103 \pm 7 p<0,05
Печень		
Лизоцим, ед/кг	116 \pm 10	53 \pm 7 p<0,01

Результаты и их обсуждение. В табл. 2 представлены результаты определения лейкоцитов крови и активности лизоцима в сыворотке и в печени. Из этих данных видно, что введение преднизолонa достоверно увеличивает содержание лейкоцитов за счет двукратного увеличения числа нейтрофилов. При этом в 1,5 раза снижается содержание лимфоцитов и более чем в 3 раза – лимфоцитарный индекс. Это может свиде-

тельствовать об угнетении специфического иммунитета под влиянием преднизолонa.

Активность лизоцима достоверно снижается и в сыворотке, и в печени крыс, получавших преднизолон, что свидетельствует о снижении уровня этого звена неспецифического иммунитета.

В табл. 3 представлены результаты определения в слизистой щеки крыс ряда биохимических показателей. Видно, что в обеих сериях

опытов наблюдается достоверное увеличение уровня маркеров воспаления (МДА и эластазы),

что свидетельствует о развитии воспаления (стоматита).

Таблица 3

Биохимические показатели слизистой щеки у крыс, получавших преднизолон

Показатели	I серия		II серия	
	контроль n=8	опыт n=8	контроль n=8	опыт n=8
МДА, ммоль/кг	32,6±1,2	44,7±3,9 p<0,01	10,2±1,6	10,0±1,1 p<0,05
Эластаза, нкат/кг	44±3	55±4 p<0,05	33±2	43±2 p<0,05
Уреаза, мк-кат/кг	0,59±0,05	0,68±0,04 p>0,05	1,11±0,31	1,65±0,29 p>0,05
Лизоцим, ед/кг	440±50	130±50 p<0,01	194±20	84±10 p<0,01
Каталаза, ммоль/кг	9,1±0,3	6,9±0,3 p<0,01	5,6±0,5	5,2±0,5 p>0,3
АПИ	2,73±0,13	1,54±0,10 p<0,01	5,49±0,41	3,25±0,29 p<0,05
Степень дисбиоза	1,00±0,12	3,83±0,27 p<0,01	1,00±0,15	3,47±0,24 p<0,01

У крыс, получавших преднизолон, наблюдается явная тенденция к росту активности уреазы, а следовательно увеличению микробной обсемененности. Возможной причиной этого может быть резкое (в 2-3,5 раза) снижение активности лизоцима.

Активность каталазы достоверно снижается лишь в I серии опытов, тогда как индекс АПИ достоверно снижается в обеих сериях опытов. Эти данные можно расценивать как ослабление антиоксидантного потенциала слизистой, возможно, необходимого для увеличения уровня свободно-радикального окисления и образования бактерицидных веществ перекисной природы.

Введение преднизолона значительно (в 3,5-3,8 раза) увеличивает степень дисбиоза в слизистой полости рта, что может быть существенной причиной развития стоматита.

Полученные нами данные дают основание рекомендовать для профилактики кортикостероидного стоматита использовать антидисбиотические средства.

Выводы. 1. Введение преднизолона снижает уровень специфического (лимфоцитарного) и неспецифического (лизоцимного) иммунитета.

2. Введение преднизолона вызывает развитие в слизистой полости рта дисбиоза и на этой основе – стоматита.

3. Для профилактики кортикостероидного стоматита, по-видимому, целесообразно использовать антидисбиотические средства.

Список литературы

1. **Состояние** печени крыс с преднизолоновым иммунодефицитом / В. Л. Васюк, А. И. Гоженко, А. П. Левицкий [и др.] // Journal of Health Sciences. – 2014. – т. 04, № 08. – С. 181-188.

2. **Гиперкортицизм** и ожирение / Н. А. Кравчун, Л. Г. Полозова, С. С. Попова [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 2(58). – С. 81-84.

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. **Stolyar V.** Вплив полівалентного орального гелю на біохімічні показники дисбіозу і запалення в яснах шурів з преднізолонним пародонтитом / V. Stolyar, A. Borysenko, A. Levitsky // Journal of Health Sciences. – 2014. – т. 04, № 02. – С. 257-268.

6. **Левицкий А. П.** Взаимосвязь дисбактериоза и стоматологических заболеваний у детей (обзор литературы) / А. П. Левицкий, О. Э. Рейзвих // East European Scientific Journal (Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe). – 2016. v. 1, № 5(9). – Р. 99-103.

7. **Микробиологические** и иммунологические характеристики дисбиотических нарушений биотопов слизистых оболочек респираторного и урогенитального трактов / Е. А. Воробаева, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин [и др.] // Вестник РАМН. – 2006. – № 1. – С. 3-5.

8. **Мельников О. Ф.** Местный иммунитет и концепция диагностики иммунной недостаточности на основе определения уровня защитных белков в секретах / О. Ф. Мельников, Д. Д. Заболотная // Сучасні медичні технології. – 2009. – № 2. – С. 37-42.

9. **Мелехов С. В.** Состояние местного иммунитета и микробиоценоза полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом / С. В. Мелехов, Н. В. Колесникова, Е. С. Овчаренко // Пародонтология. – 2013. – т. 18, № 1 (66). – С. 3-9.

10. **Базарнова М. А.** (ред.). Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / М. А. Базарнова – К.: Вища школа, 1981. – С. 55.

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

12. **Маянский Д. Н.** Влияние лизоцима на резистентность гепатоцитов / Д. Н. Маянский, С. Н. Кутина, Э. Г. Щербакова // Антибиотики и химиотерапия. – 1988. – т. 33, № 2. – С. 128-131.

13. **Биохимические** маркеры воспаления тканей ротовой полости: методические рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Денга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

14. **Патент** на корисну модель, Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Денга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. – Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15.

REFERENCES

1. **Vasyuk V. L., Gozhenko A. I., Levitsky A. P. i dr.** State of the rats liver with prednisolone immunodeficiency. *Journal of Health Sciences*. 2014; 4(8): 181-188.

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

3. **Gendeleka G. F., Pavlovskaja 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. **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.

6. **Levitsky A. P., Reizvikh O. E.** The correlation of dysbiosis and stomatological diseases in children (review). *East European Scientific Journal (Wschodnioeuropejskie Crasopismo Nankowe)*. 2016; 1(5(9)): 99-103.

7. **Voropaeva E. A., Afanasev S. S., Aleshkin V. A. i dr.** The microbiological and immunological refernces of dysbiotic disturbances of mucosa of respirator and urogenital tracts. *Vestnik RAMN*. 2006; 1: 3-5.

8. **Melnikov O. F., Zabolotnaya D. D.** Local immune system and diagnostics concept of immune deficiency on the basis of determining the level of protective proteins in the secretions. *Suchasni medychni tekhnologii*. 2009; 2: 37-42.

9. **Melekhov S. V., Kolesnikova N. V., Ovcharenko E. S.** The local immunity and microbiocenose states of oral cavity in ill with the chronic general periodontitis. *Parodontologiya*. 2013; 18(1(66)): 3-9.

10. **Bazarnova M. A.** Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike [Manual of Clinical Laboratory Diagnostics]. *Ch. 1. Kiyev, Vyshcha shkola*; 1981: 55.

11. **Levitsky A. P.** *Lizotsym vmesto antibiotikov* [Lysozyme instead of antibiotics]. *Odessa, KP OGT*, 2005: 74.

12. **Maianskiy D. N., Kutina S. N., Shcherbakova E. G.** Influence of lysozyme on hepatocytes resistance. *Antibiotiki i khimioterapiia*. 1988; 33(2): 128-131.

13. **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.

14. **Levitsky A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A. i dr.** The method of estimation of the degree of dysbiosis (dysbacteriosis) of organs and tissues. Patent of Ukraine 43140. IPC (2009) G01N 33/48. Application number u 200815092. Date of filling: 26.12.2008. Publ.: 10.08.2009. Bul. № 15.

Поступила 20.02.18

