

УДК: 616.31: 616.311: 613

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.57352

## ЗАХИСНА ДІЯ НОВОГО ГІГІЄНИЧНОГО ЗАСОБУ НА СЛИЗОВУ ОБОЛОНКУ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ПРОМЕНЕВОМУ СТОМАТИТІ

© Ю. В. Ісвлєва

*В експерименті на 42 білих щурах з променевим стоматитом показано відновлення стану слизової оболонки порожнини рота за рахунок ліквідації проявів оксидативного стресу опромінення і нормалізації активності антиоксидантних ферментів. Гель оказував захисну дію на перебіг ерозивно-виразкового променевого стоматиту і сприяв ранозагоюванню та репарації СОПР*

**Ключові слова:** променеве опромінення, слизова оболонка, запалення, антиоксидантна активність, репарація

*The radial stomatitis development is the one of the main problems in patients who underwent radial therapy of the malignant tumors in head and neck region that impedes the effective antitumor treatment. The means of prophylaxis and local treatment of radial injuries are not always effective.*

**Aim of research.** *The determination of effectiveness of the new hygienic means based on antimatters on the state of oral mucous tunic at the radial stomatitis.*

**Materials and methods of research.** *Experiments were carried out on 42 white rats that were irradiated using AG-AT-R-1 set with dose 7,5 gr. There were studied the picture of radial stomatitis in animals and an effect of the new hygienic mean on biochemical parameters of inflammation, peroxidation, antioxidant activity of the oral mucous tunic.*

**Results.** *At the local effect on the oral cavity tissue at radial stomatitis in rats the new hygienic mean ensures the elimination of manifestation of oxidative stress of irradiation and normalized an activity of antioxidant enzymes by 1,5 times faster than treatment in the control group. In the conditions of experiment the new gel had a local protective effect on the clinical course of erosive and ulcerous radial stomatitis and favored the healing of the oral mucous tunic wounds.*

**Conclusions.** *The received results indicate an availability of using new mean for the oral cavity care at the treatment of erosive and ulcerous element of OCMT radial injury*

**Keywords:** *radial irradiation, mucous tunic, inflammation, antioxidant activity, reparation*

### 1. Вступ

Сучасна променева терапія з використанням високоенергетичних джерел випромінювання у хворих з новоутвореннями в ділянці голови і шиї поряд з підвищенням числа клінічних одужань приводить до росту променевих реакцій та ускладнень в ротовій порожнині. Питанню профілактики виникнення та лікування променевих реакцій як результату дії іонізуючого опромінення на тканини та органи порожнини рота не приділяється достатньої уваги [1, 2].

### 2. Обґрунтування дослідження

Засоби профілактики і лікування променевих реакцій та ускладнень слизової оболонки порожнини рота (СОПР), які включають антисептичні, анальгетичні, репараційні препарати, не завжди демонструють достатньо ефективну дію [3, 4].

Згідно статистичних даних подібним комплексом дії до апігелю є солкосеріл, але в експерименті, який проводили з останнім, він показав менш ефективну дію. Тому підтвердженням більш виразної радіопротекторної, ранозагоювальної та протизапальної дії апігелю в профілактиці і лікуванні променевих реакцій та ускладнень слизової оболонки порожнини рота (СОПР) стало дослідження препарату та його комплексної захисної дії при променевому стоматиті [2, 3].

У зв'язку з цим виникає необхідність пошуку та розробки ефективних засобів з радіопротекторними, ранозагоювальними та протизапальними властивостями.

### 3. Мета дослідження

Визначення дії нового розробленого гігієнічного засобу на основі апіречовин на стан СОПР при променевому стоматиті.

### 4. Матеріал та методи дослідження

Експерименти проведені на 42 білих щурах масою 180–200 г. Радіаційне опромінення проводили за допомогою установки АГАТ-Р-1 російського виробництва. Загальна опромінювальна доза в області голови щурів складала 7,5 Гр. Тварин всіх досліджуваних груп опромінювали одночасно, після чого утримували в умовах, що і неопромінених контрольної групи. Спостереження за тваринами вели кожного дня впродовж 30 днів після опромінення, оцінюючи загальний стан, рухливу активність, динаміку маси тіла, стан СОПР.

При оцінці уражень СОПР опромінених тварин реєстрували колір, вологість, наявність набряку, ерозій та виразок.

Усі тварини були розподілені на 3 групи по 14 щурів в кожній:

- перша група була біологічним контролем, до неї віднесені тварини, яких не опромінювали;
- друга група включала тварин, яких опромінювали дозою 7,5 Гр (контрольна);
- третя група включала тварин, яких опромінювали дозою 7,5 Гр і лікували, застосовуючи місцево апігель.

Тваринам дослідної третьої групи з першого дня після опромінення впродовж 10 днів щоденно по 2 рази на день експозицією 10 хв на уражені ділянки СОПР накладали ватний тампон з лікувальним гелем, до складу якого входили біологічно активні речовини продуктів бджільництва (прополіс і віск із забрусу), амарантова олія, лізоцим та інші [5].

На 10, 15, 20 день експерименту по 5 щурів на 10 та 15 день з кожної групи та 4 щура на 20 день), виводили з досліду шляхом тотального кровопускання з серця під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Відокремлювали слизову щоки, гомогенізати якої отримували, центрифугуванням на РС-6 при 3000 об/хв. Впродовж 15 хв при t+4°C. В гомогенатах слизової оболонки визначали рівень біохімічних маркерів запалення: концентрацію малонового діальдегіду (МДА) тіобарбітуровим методом, активність кислотої фосфатази (КФ) за методом Bessay et al, в модифікації А. П. Левицького. Стан фізіологічної антиоксидантної системи (ФАС) оцінювали по активності каталази (К) [6] та супероксиддисмутази (СОД) [7].

Результати експеримента обробляли статистично з використанням критеріїв вірогідності розходжень за Ст'юdentом.

### 5. Результати дослідження

Експериментальні дослідження показали, що у щурів, які отримали опромінення у дозі 7,5 Гр, вже

на 1 добу визначалася картина променевого стоматиту. Загальний стан тварин був пригнічений. Сім щурів були малорухомі і відказувалися від прийому їжі (табл. 1). При огляді порожнини рота відзначалася дифузна гіперемія зубоясенного краю біля різців нижньої щелепи.

На 3 добу пригнічення рухомої активності поширилося на більшу кількість тварин (70 %) щурів. На слизовій оболонці порожнини рота у 30 % тварин утворилися ерозії і виразки. До 5-ої доби ерозивно-виразкові ураження СОПР виявлялися у 80–100 % тварин.

Клінічна картина виразного ерозивно-виразкового стоматиту зберігалася у 60 % тварин до 15-ої доби після опромінення. Виразність клінічної картини променевого стоматиту стала зменшуватися на 18–19 добу після опромінення, помічалася відновлення цілісності епітелію слизової оболонки, її кольору (блідо-рожевого) і вологості. Покращення загального стану, збільшення маси тіла тварин наступало к 20 добі.

З даних табл. 1 видно, що тварини, яких місцево лікували новим апігелем, переносили променеве ураження легше, відновлення стану слизових оболонок порожнини рота відбувалося швидше, апетит з'являвся в них раніше, що приводило до засвоєння поживних речовин і підвищенню маси тіла, забезпечуючи більшу виживаємість тварин.

Як видно з табл. 2 застосування апігелю знижувало важкість променевого стоматиту, попереджало появу найбільш виразних виразково-некротичних уражень в ротовій порожнині та прискорювало їх загоєвання. У лікованих тварин не фіксувалося зливних петехій (в контрольній групі на 5–10 доби – 40–60 %), значно рідше розвивалися вогнищні та зливні ерозії і виразки слизової оболонки порожнини рота.

Таблиця 1

Клінічні ознаки загального стану експериментальних тварин після опромінення

Клінічні ознаки	Групи тварин	Строки після опромінення, доби			
		1–3	6–10	11–14	16–21
Загальний стан	1	Нормальна рухливість			
	2	Пригнічення, млявість	Пригнічення, адінамія	Пригнічення, адінамія	Пригнічення, мала рухливість
	3	Пригнічення	Мала рухливість	Без значних змін	Нормальна рухливість
Стан слизових оболонок ротової порожнини	1	Рожеві вологі			
	2	Блідо-рожеві з крововиливами, набряклі, ерозії, зливні петехії			Очищення ерозій, відторгнення плівок
	3	Блідо-рожеві зі вогнищевими петехіями		Плівчатий епітеліт	Відновлення поверхні
Харчова збудливість	1	Нормальний апетит			
	2	Пригнічення апетиту з 1 доби до 10 доби, у частки тварин з 11 доби відновлення апетиту			
	3	Пригнічення апетиту з 1 доби після опромінення, нормалізація у більшості тварин на 5–6 добу			
Маса тварин	1	Позитивна динаміка маси			
	2	Щури утрачають вагу, негативна динаміка маси			Маса досягла вихідного рівня
	3	Зниження маси тіла		Нормалізація маси	Позитивна динаміка маси

Примітки: 1 – група тварин біологічного контролю; 2 – контрольна група; 3 – група тварин, що лікувалися

Якщо у контрольних щурів (друга група) (перша група була біологічним контролем; друга група включала тварин, яких опромінювали дозою 7,5 Гр (контрольна); на 10–15 добу після опромінення СОПР була блідою, сухою, набряклою, зі зливними ерозіями та плівчастим епітелієм, то в ці строки у тварин, що лікувалися явища вогнищного епітеліту спостерігалися в середньому у 15–25 %.

До 15 доби в групі щурів, що лікувалися стан СОПР нормалізувався, тоді як в опроміненому контролі у цей час продовжувалося відторгнення плівок та очищення ерозій, що свідчило лише про початок процесів відновлення.

Опромінення щурів приводило до змін біохімічних показників в слизовій оболонці порожнини рота (табл. 3).

Таблиця 2

Вплив апігелю на ступінь ураження СОПР у опромінених щурів

Групи тварин	Променеві ураження СОПР, %				
	катаральні	геморрагічні	гнійні	виразкові	виразково-некротичні
Контрольна n=10	7,30±0,81	8,80±0,43	42,80±2,20	28,50±1,90	14,20±1,30
Ліковані n=10	38,20±1,70	29,10±1,10	28,50±1,90	14,20±1,30	–
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примітка: p – вірогідність між групами тварин

Таблиця 3

Вплив лікувального гелю на біохімічні показники слизової оболонки щочки щурів при променевому стоматиті

Показники	Групи тварин	До опромінення	Після опромінення (діб)		
			10	15	20
МДА мкмоль/г P <sub>1</sub>	Контроль n=8	24,80±4,80	39,60±5,60 <0,05	34,20±3,80 >0,05	33,40±4,10 >0,05
			P <sub>2</sub>	лікування n=8	25,10±5,00
Активність КФ нмоль/с. г. P <sub>1</sub>	Контроль n=8	1,54±0,38	4,87±1,06 <0,05	4,40±0,62 <0,05	4,20±1,22 <0,05
			P <sub>2</sub>	лікування n=8	1,48±0,24
Активність СОД у. е. P <sub>1</sub>	Контроль n=8	1,04±0,67	0,66±0,32 >0,05	0,70±0,40 >0,05	0,82±0,50 >0,05
			P <sub>2</sub>	лікування n=6	1,12±0,58
Активність каталази мккат/г P <sub>1</sub>	Контроль n=8	41,20±3,08	26,40±2,98 >0,05	28,24±3,00 <0,05	31,60±2,80 <0,05
			P <sub>2</sub>	лікування n=6	38,60±2,82
АЩ	Контроль	16,6	6,6	8,2	9,4
		лікування	15,0	9,4	11,2

Примітки: P<sub>1</sub> – показник вірогідності до опромінення; P<sub>2</sub> – показник вірогідності між нелікованими та лікованими тваринами

## 6. Обговорення результатів

Застосування нового гелю, певно, забезпечуючи ліквідацію проявів оксидативного стресу у опромінених тварин, як наслідок, стало одним із факторів сприяння швидкому перебігу процесів постпроменевої репарації і менш уразливих проявів променевого стоматиту. Найбільш виразні зміни СОПР у вигляді ерозій і виразок у 50 % тварин спостерігалися через 10 діб після опромінення. Ерозивні зміни в СОПР мали менш виразний характер у тварин, яким робили аплікації апігелем, ніж у контрольних. На 12–15 добу експерименту у лікованих тварин відзначено повне відновлення структури СОПР, тоді як у тварин ко тварин відзначено повне відновлення структури СОПР, тоді як у тварин контрольної групи зберігалися явища променевого ураження до 19–20 діб.

Ефективність місцевого застосування апігелю проявлялася при порівняльній оцінці місцевих проявів променевого стоматиту. При опроміненні у тварин виникали променеві стоматити (катаральні, геморагічні, гнійні, виразкові або виразково-некротичні).

Як видно, опромінення викликало значні зміни показників вільно радикального окислення і антиоксидантної активності: вміст МДА підвищився в 1,65 рази, а активність ферментів в АОЗ (антиоксидантному захисту) (каталази і СОД) знизилася більш ніж в 1,5 рази (табл. 3) В цих умовах застосування апігелю сприяло нормалізації показників ПОЛ і активації системи АОЗ (табл. 3).

Активність маркерного ферменту запалення – кислій фосфатази у шурів з променевим стоматитом підвищувалася в середньому в 3 рази, при лікуванні виявлялося менш виразне її підвищення, що свідчило про більш значні запальні явища у нелікованих тварин.

## 7. Висновки

1. Результати досліджень свідчать про те, що новий гігієнічний засіб виявляє стимулюючу дію на процеси регенерації уражених ділянок СОПР при променевому стоматиті, скорочуючи термін їх загоювання, що можливо, пов'язано і з пригніченням перекісного окислення ліпідів і активацією антиоксидантного захисту.

2. При променевому стоматиті у шурів новий гігієнічний засіб на основі апіречовин при локальній дії на тканини ротової порожнини швидше забезпечував відновлення стану СОПР за рахунок ліквідації проявів оксидативного стресу опромінення і нормалізації активності антиоксидантних ферментів.

3. Новий апігель оказував захисну дію на перебіг ерозивно-виразкового променевого стоматиту і сприяв ранозагоюванню та репарації СОПР.

4. Отримані результати вказують на перспективність подальшого вивчення властивостей нового засобу з визначенням застосування при лікуванні ерозивно-виразкових елементів променевого ураження СОПР, що сприятиме ефективності проведення променевої терапії в ділянці голови і шиї у онкохворих, підвищенню якості їх життя.

## Література

1. Галонский, В. Г. Радиоэпителииты слизистой оболочки полости рта при лучевой терапии злокачественных новообразований челюстно-лицевой области [Текст] / В. Г. Галонский, А. А. Радкевич, Т. В. Казанцева // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 76, Вып. 4. – С. 4–8.

2. Данилевский, И. Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта [Текст] / И. Ф. Данилевский, В. К. Леонтьев, А. Ф. Несин, Ж. И. Разный. – Москва, 2001. – 271 с.

3. Иорданишвили, А. К. Оптимизация лечения заболеваний СОПР, возникающих в результате комбинированного лечения злокачественных опухолей орофарингеальной зоны у людей старших возрастных групп [Текст] / А. К. Иорданишвили, Е. В. Филиппова, Д. В. Либих, В. В. Лобейко // Стоматология. – 2012. – Т. 13, Вып. 2. – С. 1054–1065.

4. Дурново, Е. А. Влияние радиоволнового воздействия на интенсивность местных процессов свободно-радикального окисления в тканях операционного поля полости рта в эксперименте [Текст] / Е. А. Дурново, Н. Я. Янова, К. Н. Конторщикова // Стоматология. – 2009. – № 3. – С. 17–21.

5. Патент України №94885 МПК А61К31/19. Гель для лікування променевих реакцій слизової оболонки порожнини рота на променеву терапію [Текст] / Кравченко Л. С., Солоденко Г. М. – патентовласник Одеський національний медичний університет. – заяв. №u201404694 від 05.05.2014; опубл. 10.12.2014, бюл. 23.

6. Пятаева, А. Н. Физико-химические методы исследования смешанной слюны в клинической и экспериментальной стоматологии [Текст] / А. Н. Пятаева, В. Г. Сунцов, В. А. Дистель. – Омск, 2001. – 121 с.

7. Левицкий, А.П. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови шурів з експериментальним стоматитом і його корекція зубними еліксирами [Текст] / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Гридіна // Одеський мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 22–25.

8. Перспективи застосування нового гелю «Апідент» при лікуванні захворювань слизової оболонки [Текст]. – «Апітерапія України», 2015. – 212 с.

9. Кравченко, Л. С. Ефективність застосування «Апігелю» для лікування променевих реакцій слизової оболонки порожнини рота після опромінення злоякісних пухлин у ділянці голови і шиї [Текст] / Л. С. Кравченко, А. О. Бас, О. Л. Заградська // Український стоматологічний альманах. – 2014. – № 2.

10. Кравченко, Л. С. Стоматологічна допомога хворим після променевої терапії новоутворень в області голови і шиї [Текст] / Л. С. Кравченко, О. В. Пасечник. – «Апітерапія України», 2015. – 202 с.

11. Кравченко, Л. С. Вплив продуктів бджільництва на клінічні прояви променевих реакцій слизової оболонки порожнини рота у хворих після гамма-опромінення новоутворень в області голови і шиї [Текст] / Л. С. Кравченко, Ю. М. Солоденко, Н. О. Бас. – «Апітерапія України», 2015. – 221 с.

## References

1. Galonskij, V. G., Radkevich, A. A., Kazanceva, T. V. (2012). Radioepiteliity slizistoj obolochki polosti rta pri luchevoj terapii zlokachestvennyh novoobrazovanij cheljustno-licevoj oblasti. Sibirskoe medicinskoe obozrenie, 76 (4), 4–8.

2. Danilevs'kij, I. F., Leont'ev, V. K., Nesin, A. F., Raznij, Zh. I. (2001). Zabolevanija slizistoj obolochki polosti rta. Moscow, 271.
3. Iordanishvili, A. K., Filippova, E. V., Libih, D. V., Lobejko, V. V. (2012). Optimizacija lechenija zabolevanij SOPR, vznikajushchih v rezul'tate kombinirovannogo lechenija zlochestvennyh opuholej orofaringeal'noj zony u ljudej starshih vozrastnyh grupp. Stomatologija, 13 (2), 1054–1065.
4. Durnovo, E. A., Janova, N. Ja., Kontorshhikova, K. N. (2009). Vlijanie radiovolnovogo vozdeystvija na intensivnost' mestnyh processov svobodno-radikal'nogo okislenija v tkanjah operacionnogo polja polosti rta v jeksperimente. Stomatologija, 3, 17–21.
5. Kravchenko L. S., Solodenko G. M. (2014). Patent Ukrainy №94885 MPK A61K31/19. Gel' dlja likuvannja promenevyh reakcij slizovoi' obolonky porozhnyny rota na promenevu terapiju. Patentovlasnyk Odes'kyj nacional'nyj medychnyj universytet. declared №u201404694 (05.05.2014); published 10.12.2014, bjul. 23.
6. Pitaeva, A. N., Suncov, V. G., Distel', V. A. (2001). Fiziko-himicheskie metody issledovanija smeshannoju sljunny v klinicheskoj i jeksperimental'noj stomatologii. Omsk, 121.
7. Levyckyj, A. P., Pochtar, V. M., Makarenko, O. A., Grydina, L. I. (2006). Antyoksydantno-prooksydantnyj indeks syrovatky krovi shhuriv z eksperymental'nym stomatytom i jogo korekcija zubnymi eliksiyamy. Odes'kyj med. zhurn., 1, 22–25.
8. Perspektyvy zastosuvannja novogo gelju «Apident» pry likuvanni zahvorjuvan' slizovoi' obolonky (2015). «Apiditerapija Ukrainy», 212.
9. Kravchenko, L. S., Bas, A. O., Zagrads'ka, O. L. (2014). Efektyvnist' zastosuvannja «Apigelju» dlja likuvannja promenevyh reakcij slizovoi' obolonky porozhnyny rota pislja oprominennja zlojakisnyh puhlyn u diljanci golovy i shyi'. Ukrain's'kyj stomatologichnyj al'manah, 2.
10. Kravchenko, L. S., Pasechnik, O. V. (2015). Stomatologichna dopomoga hvorym pislja promenevoi' terapii' novoutvorenn' v oblasti golovy i shyi'. «Apiditerapija Ukrainy», 202.
11. Kravchenko, L. S., Solodenko, Ju. M., Bas, N. O. (2015). Vplyv produktiv bdzhil'nyctva na klinichni proyavy promenevyh reakcij slizovoi' obolonky porozhnyny rota u hvoryh pislja gamma-oprominennja novoutvorenn' v oblasti golovy i shyi'. «Apiditerapija Ukrainy», 221.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Дорошенко С. І.  
Дата надходження рукопису 12.11.2015*

**Ієвлева Юлія Валеріївна**, асистент, кафедра ортопедичної стоматології та ортодонтії, ПВНЗ “Київський медичний університет УАНМ”, вул. Л. Толстого, 9, м. Київ, Україна, 01004  
E-mail: julia.ievleva@gmail.com