

В отличие от эластазы, активность лизоцима в сыворотке крови достоверно снижается после аппликаций, уже начиная с концентрации протамина 0,25 мг/мл.

Остальные биохимические показатели сыворотки крови (МДА, уреазы) не претерпели существенных изменений после аппликаций геля с протамином. Лишь активность каталазы достоверно снижалась, начиная с концентрации протамина 0,5 мг/мл.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что протамин оказывает свое провоспалительное и дисбиотическое действие не только локально, в месте нанесения геля, но и дистантно, по-видимому, легко всасываясь в полости рта, поскольку молекулярная масса протамина около 6 кДа [5].

Максимальный провоспалительный и дисбиотический эффект на десну протамин оказал при трехкратной аппликации геля с концентрацией протамин сульфата 1 мг/мл, что соответствует дозе протамин сульфата примерно 4 мг/кг живой массы за одни сутки.

Для ответа на вопрос, каков механизм действия протамина: ингибирование гепарина или другое воздействие на системы организма, еще требуется провести дополнительные исследования.

#### Список литературы

1. Влияние аппликаций геля с протамином на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс / А. П. Левицкий, Н. Л. Хлыстун, Е. П. Ступак [и др.] // Вісник стоматології. - 2012. - № 7, спецвип. - С. 9-12.
2. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.]. - Одесса, 2010. - 16 с.
3. 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. - 26 с.
4. Асатиани В. С. Новые методы биохимической фотометрии / В.С. Асатиани. - М.: Наука, 1965. - 298 с.
5. Гауровиц Ф. Химия и функции белков / Ф. Гауровиц. - М.: Мир, 1965. - 531 с.

Поступила 01.10.12



УДК 517.112:612.8+615.462.03

**А. П. Левицкий, д. биол. н., И. А. Давиденко,  
О. Н. Сенников, к. мед. н.**

ГУ "Институт стоматологии АМН Украины"

### ВЛИЯНИЕ ГЕЛЯ С МУКОЗИНОМ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС С ПРОТАМИНОВЫМ СТОМАТИТОМ

*При моделировании протаминового стоматита у крыс аппликации геля с мукозином (препарат слизистой оболочки тонкой кишки свиньи) снижают степень воспаления и дисбиоза в СОПР и увеличивают уровень защитных систем (лизоцима, каталазы, индекса АПИ).*

**Ключевые слова:** протамин, мукозин, стоматит, дисбиоз, ферменты.

**А. П. Левицкий, И. А. Давиденко, О. М. Сенников**

ДУ «Институт стоматологии НАМН Украины»

### ВПЛИВ ГЕЛЯ З МУКОЗИНОМ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ З ПРОТАМІНОВИМ СТОМАТИТОМ

*За умов моделювання протамінового стоматиту у щурів аплікації гелю з мукозином (препарат слизової оболонки тонкої кишки свиней) знижують ступінь запалення і дисбіозу в СОПР та збільшують рівень захисних систем (лізоцима, каталази, індекса АПІ).*

**Ключові слова:** протамін, мукозин, стоматит, дисбіоз, ферменти.

**A. P. Levitskij, I. A. Davydenko, O. N. Sennikov**

SE "the Institute of Dentistry of the NAMS of Ukraine"

### THE INFLUENCE OF GEL WITH MUCOSINE UPON BIOCHEMICAL INDICES OF ORAL MUCOUS MEMBRANE IN RATS WITH PROTAMINE STOMATITIS

*At the simulation of protamine stomatitis in rats the applications of gel with mucosine (the preparation of mucous membrane of pig's small intestine) reduce the degree of inflammation and disbiosis in OMM and increase the level of protective systems (lysozyme, catalase, index of API).*

**Key words:** protamine, mucosine, stomatitis, disbiosis, enzymes.

Протаминовая модель стоматита имеет ряд отличий от других экспериментальных моделей [1], поскольку связана, прежде всего, с воздействием на обмен гликозамингликанов - гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфатов. Сочетание этих двух соединений обеспечивает морфофункциональное состояние тканей, способствующее их устойчивости к действию микробных и провоспалительных факторов [2]. Протамин, как антагонист сульфатированных полисахаридов и, прежде всего, гепарина [3], приводит к активации системы деградации гиалуроновой кислоты под влиянием лейкоцитарной и микробной гиалуронидазы и, тем самым, способствует повышению проницаемости тканей для микробов и лейкоцитов [4, 5].

**Цель настоящего исследования.** Изучение лечебно-профилактического действия аппликаций геля, содержащего мукозин, на слизистую оболочку полости рта (СОПР) крыс при моделировании протаминового стоматита.

Мукозин представляет собой сухую измельченную слизистую тонкой кишки свиньи. Ранее нами было показано лечебно-профилактическое действие мукозина при экспериментальном сахарном диабете и дисбиозе. В основе такого действия лежат многие факторы, связанные с особенностями химического состава этого препарата: коллаген, гликозаминогликаны, ферменты, кишечинальные гормоны, белковые структуры пробиотических бактерий (из мукозально-био пленки) [6].

© Левицкий А. П., Давиденко И. А., Сенников О. Н., 2012.

**Материалы и методы исследования.** Гель мукозина готовили на 2,5%-ном растворе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) с конечной концентрацией мукозина 20 мг/мл. Гель протамин готовили также на 2,5%-ном растворе КМЦ, используя для этой цели ампульный препарат протамин сульфата, производства ЗАО "Индар" (Украина), в конечной концентрации 0,1 мг/мл.

Эксперименты были проведены на 22 белых крысах линии Вистар (самцы, 13 месяцев, средняя живая масса  $280 \pm 15$  г). Крыс распределили в три группы: 1-ая (8 крыс) – норма; 2-ая (7 крыс) – получали в течение двух дней аппликации на СОПР геля с протамином в дозе 0,5 мл на крысу в день; 3-я (7 крыс) – получала в течение двух дней аппликации геля с протамином и с первого дня аппликации на СОПР геля с мукозином в дозе 0,5 мл на крысу ежедневно в течение 7 дней. На 8-й день крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом, иссекали слизистую щеки и языка и хранили до исследования при  $-30^\circ\text{C}$ .

В гомогенатах СОПР определяли следующие биохимические показатели: активность эластазы [7], уреазы [8], лизоцима [8], каталазы [7], содержание малонового диальдегида (МДА) [7]. По соотношению

активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали индекс АПИ [7], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по Левицкому [9].

**Результаты и их обсуждение.** Из изученных биохимических показателей два (эластаза и МДА) являлись маркерами воспаления [7], уреазы свидетельствовала об интенсивности микробной обсемененности [8], лизоцим отражал состояние неспецифического иммунитета [10], каталаза и индекс АПИ – состояние антиоксидантной системы [7].

В табл. 1 представлены результаты определения биохимических показателей слизистой щеки крыс с протаминовым стоматитом. Как видно из этих данных, при стоматите достоверно (в 1,5 раза) повышается активность эластазы, свидетельствующая о наличии воспаления, достоверно увеличивается активность уреазы, что говорит о росте микробной обсемененности. Об этом свидетельствует и увеличение в 2,2 раза степени дисбиоза слизистой щеки. Напротив, активность лизоцима и каталазы достоверно снижается при протаминовом стоматите, что указывает на ослабление защитных систем СОПР.

Таблица 1

**Влияние аппликации геля с мукозином на биохимические показатели слизистой щеки крыс с протаминовым стоматитом**

№ п/п	Показатели	1-ая группа, норма, n=8	2-ая группа, стоматит, n=7	3-ая группа, стоматит+мукозин, n=7
1	Эластаза, мк-кат/кг	44±1	66±2 p<0,001	58±2 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05
2	МДА, ммоль/кг	16,3±1,5	16,3±0,6 p=1,0	11,3±1,0 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
3	Уреазы, мк-кат/кг	1,36±0,12	1,67±0,09 p<0,05	1,35±0,10 p>0,9 p <sub>1</sub> <0,05
4	Лизоцим, ед/кг	136±11	76±9 p<0,001	111±9 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05
5	Каталаза, мкат/кг	5,27±0,13	4,65±0,25 p<0,05	4,94±0,41 p>0,3 p <sub>1</sub> >0,4
6	Индекс АПИ	3,23±0,18	2,85±0,22 p>0,2	4,37±0,36 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
7	Степень дисбиоза	1,00±0,10	2,20±0,18 p<0,001	1,21±0,12 p>0,2 p <sub>1</sub> <0,001

**Примечание:** p – показатель достоверности отличий в сравнении с группой № 1;  
p<sub>1</sub> – показатель достоверности отличий в сравнении с группой № 2.

Аппликации геля с мукозином достоверно снижают активность эластазы, хотя и не возвращают ее к норме, а также существенно снижают содержание МДА, причем почти в 1,5 раза ниже показателя нормы. Аппликации геля с мукозином достоверно снижают активность уреазы и почти в 2 раза степень дисбиоза. Напротив, активность лизоцима и индекс АПИ

достоверно повышаются, что свидетельствует об усилении защитных систем СОПР.

В табл. 2 представлены аналогичные биохимические показатели слизистой языка крыс с протаминовым стоматитом и получавшими мукозин. Из этих данных видно, что в слизистой языка достоверно возрастает активность эластазы и уреазы, почти в

2,9 раза увеличивается степень дисбиоза и существенно снижается активность лизоцима. Однако при введении протамина почти не изменяется содержание МДА, активность каталазы и индекс АПИ.

Апликации геля с мукозином несколько снижают активность эластазы (однако  $p > 0,1$ ) и уреазы ( $p > 0,05$ ) и достоверно ( $p < 0,05$ ) повышают активность лизоцима, что отражается двукратным снижением степени дисбиоза в слизистой оболочке языка.

Таблица 2

**Влияние аппликации геля с мукозином на биохимические показатели слизистой языка крыс с протаминовым стоматитом**

№ п/п	Показатели	1-ая группа, норма, n=8	2-ая группа, стоматит, n=7	3-ая группа, стоматит+мукозин, n=7
1	Эластаза, мк-кат/кг	53±6	78±8 $p < 0,05$	63±7 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$
2	МДА, ммоль/кг	10,8±0,5	9,8±0,6 $p > 0,2$	9,1±0,6 $p > 0,05$ $p_1 > 0,3$
3	Уреаза, мк-кат/кг	1,69±0,09	2,73±0,32 $p < 0,01$	2,06±0,21 $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
4	Лизоцим, ед/кг	136±11	76±9 $p < 0,001$	114±9 $p > 0,1$ $p_1 < 0,05$
5	Каталаза, мкат/кг	3,68±0,053	3,61±0,14 $p > 0,7$	3,65±0,10 $p > 0,8$ $p_1 > 0,8$
6	Индекс АПИ	3,41±0,24	3,68±0,31 $p > 0,3$	4,01±0,35 $p > 0,1$ $p_1 > 0,3$
7	Степень дисбиоза	1,00±0,10	2,89±0,24 $p < 0,001$	1,45±0,15 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$

*Примечание:* р – показатель достоверности отличий в сравнении с группой № 1;  
р<sub>1</sub> – показатель достоверности отличий в сравнении с группой № 2.

Таким образом, проведенные нами исследования показали лечебно-профилактическое действие геля мукозина на ткань СОПР при моделировании протаминового стоматита, возможно, за счет увеличения содержания гиалуроновой кислоты и снижения тканевой проницаемости, что приводит к уменьшению транслокации бактерий и эмиграции лейкоцитов. Кроме того, мукозин повышает активность лизоцима и, следовательно, стимулирует неспецифический иммунитет. Все это дает основания для дальнейшего клинического изучения геля с мукозином при стоматологической патологии.

**Список литературы**

1. **Експериментальне** вивчення дії та специфічної ефективності засобів для догляду за порожниною рота: метод. рекомендації / Т. П. Терешина, К. М. Косенко, А. П. Левицький [та ін.]. – К.: ДФЦ МОЗУ, 2003. – 42 с.
2. **Влияние** аппликаций геля с протамином на биохимические показатели воспаления и дисбиоза в десне крыс / А.П. Левицкий, Н. Л. Хлыстун, Е. П. Ступак [и др.] // Вісник стоматології. – 2012. – № 7, спецвип. – С. 9-12.
3. **Sulfated oligosaccharides as hyaluronidase inhibitors** / S. Salmen, J. Hoehstetter, C. Käsbaner [et al.] // Drugs Future. – 2002. – V. 27, Suppl. A. – P. 457.
4. **Tool B. P.** Hyaluronan in morphogenesis / B.P. Tool // J. Intern. Med. – 1997. – V. 242, № 1. – P. 35-40.

5. **Максименко А. В.** Эффекты гликозаминогликанов в сосудистых событиях / А.В. Максименко // Химико-фармакологический журнал. – 2008. – Т. 42, № 10. – С. 3-13.

6. **Ступак Е. П.** Влияние пребиотиков на биохимические маркеры воспаления и антиоксидантной защиты в десне крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа / Е.П. Ступак // Вісник стоматології. – 2012. – № 3 (80). – С. 16-20.

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

8. **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. – 26 с.

9. **Пат. 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.]. – № u200815092. – заявл. 26.12.08; опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.

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

Поступила 01.10.12

