

stomatologiy. 2009; 3:6-10.

11. Levitskiy A. P., Denga O. V., Makarenko O. A., Demyanenko S. A., Rossachanova L. N., Knava O. E. Biokhimicheskie markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metodicheskie rekomendatsii [Biochemical markers of inflammation of oral cavity tissue: method guidelines]. Odessa, KP OGT, 2010:16.

12. Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A., Rossachanova L. N., Denga O. V., Pochtar V. N., Skidan K. V., Goncharuk S. V. Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skrininga pro- i prebiotikov: metodicheskie rekomendatsii [Enzymatic methods for determination of oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics: method guidelines]. Kiev, GFC, 2007: 26.

13. Levitskiy A. P., Denga O. V., Selivanskaya I. A., Makarenko O. A., Demyanenko S. A., Tsiselskiy Yu. V. 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.

14. Sokolova I. I., Khlystun N. L., Levitskiy A. P. The role of hyaluronidase at the pathogenesis of inflammatory and destructive diseases of periodontium. Visnyk stomatologiy. 2012; 6 (The extra issue):125.

Поступила 15.02.13

УДК 616.731:612.045

*О. А. Макаренко, д. биол. н.,  
И. А. Селиванская, к. тех. н., А. В. Скиба, к. мед. н.,  
Л. Н. Хромагина, к. биол. н., О. Э. Кнава,  
В. Я. Скиба, д. мед. н.*

ГУ «Институт стоматологии НАМН»

### СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ АППЛИКАЦИЙ ОРАЛЬНЫХ ФИТОГЕЛЕЙ

*У крыс воспроизводили сахарный диабет 2 типа с помощью протамина и определяли в слизистой щеки и языка уровень биохимических маркеров воспаления (содержание МДА и активность эластазы), а также состояние антиоксидантной системы по уровню активности каталазы и индексу АПИ. Установлено повышение уровня маркеров воспаления и снижение активности каталазы и индекса АПИ. У крыс с диабетом, которым делали аппликации на слизистую фитогелей, содержащих лизоцим, кверцетин или экстракты из листьев винограда и ягод черники, нормализовались все биохимические показатели, причем в большей степени, после аппликаций фитогелей с растительными экстрактами.*

*Ключевые слова:* диабет, слизистая полости рта, воспаление, антиоксиданты, лизоцим, кверцетин, виноград, черника.

*О. А. Макаренко, І. О. Селіванська, О. В. Скиба,  
Л. М. Хромагіна, О. Е. Кнава, В. Я. Скиба*

ДУ «Інститут стоматології НАМН»

### СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІСЛЯ АППЛІКАЦІЙ ОРАЛЬНИХ ФІТОГЕЛІВ

*У щурів відтворювали цукровий діабет 2 типу за допомогою протаміна та визначали в слизовій щіці і язика рівень біохімічних маркерів запалення (вміст МДА і активність*

*еластази), а також стан антиоксидантної системи за рівнем активності каталази та індекса АПІ. У щурів з діабетом, яким робили аплікації на слизову фітогелів, що містять лизоцим, кверцетин або екстракти з листя винограду і ягід чорниці, нормалізувались усі біохімічні показники, причому в більшій мірі після аплікацій фітогелів з рослинними екстрактами.*

*Ключові слова:* діабет, слизова порожнини рота, запалення, антиоксиданти, лизоцим, кверцетин, виноград, чорниця.

*О. А. Макаренко, І. А. Селіванська, А. В. Скиба,  
Л. Н. Хромагіна, О. Е. Кнава, В. Я. Скиба*

State Establishment "The Institute of Stomatology of the NAMS"

### THE STATE OF ORAL MUCOUS MEMBRANE OF RATS WITH II TYPE DIABETES MELLITUS AFTER THE APPLICATIONS OF ORAL PHYTOGELS

*The formulations of the oral phytogels, containing bioactive substances of anti-inflammatory anti-dysbiotic effect, have been recently elaborated in the Institute of Stomatology of the NAMS. The aim of this investigation is to study the state of OMM of rats with diabetes mellitus with the help of bio-chemical markers and the influence of the applications of oral phytogels, containing some bioactive substances (lysozyme from ovalbumin, quercethin, powder from wine leaves, aqueous extract from bilberry) on it.*

*II type diabetes mellitus was simulated with protamine in rats and the level of biochemical markers of inflammation (the contents of malonic dialdehyde and activity of elastase), as well as the state of antioxidant system by the level of catalase activity and index API, were determined in the mucous membrane of cheek and tongue. The growth of the level of markers of inflammation and the decrease in catalase activity and index API were revealed. All biochemical indices, at that in greater degree after the applications with phytogels with vegetative extracts, have normalized in rats with diabetes, which undergone the applications of phytogels, containing lysozyme, quercethin or extracts from wine leaves and bilberry, on mucous membrane.*

*In the mechanism of therapeutic and preventive effect of phytogels their possibility to increase the level of antioxidant prevention may lie.*

*Key words:* diabetes, oral mucous membrane, inflammation, antioxidants, lysozyme, quercethin, wine, bilberry.

Ранее нами было показано развитие воспалительно-дистрофических и дисбиотических процессов в тканях полости рта (СОПР) при экспериментальном сахарном диабете 1 типа [1] и в клинике у больных сахарным диабетом 2 типа [2].

В последнее время в Институте стоматологии НАМН разработаны рецептуры оральных фитогелей, содержащих биологически активные вещества и обладающих противовоспалительным и антидисбиотическим действием [3].

**Цель настоящего исследования.** Изучение с помощью биохимических маркеров состояния СОПР крыс с сахарным диабетом и влияние на него аппликаций оральных фитогелей, содержащих ряд биологически активных веществ (БАВ).

**Материалы и методы исследования.** В работе были использованы следующие БАВ: лизоцим из яичного белка (производство Дания), кверцетин (производство Германия), мука из виноградных листьев

(производство НПА «Одесская биотехнология», Украина) и водный экстракт из ягод черники (с концентрацией экстрактивных веществ 4,9 %). Все эти БАВ вводились в состав фитогелей на основе 3 %-ной карбоксиметилцеллюлозы, натриевой соли.

Опыты были проведены на 42 белых крысах линии Вистар (самцы, 5 месяцев, живая масса 260±10 г). Из этого числа крыс у 35 воспроизводили сахарный

диабет 2 типа (СД2) по методу Ульянова и Тарасова [4] путем внутримышечного введения протамина сульфата в дозе 18 мг/кг дважды в день в течение двух недель. Распределение крыс по группам представлено в табл. 1. Аппликации фитогелей на СОПР начинали с первого дня опыта и продолжали в течение 2-х недель.

Таблица 1

**Группы крыс с экспериментальным СД2, получавшие разные оральные фитогели (в каждой группе 7 крыс)**

№	Группа	Препарат	Доза на 1 крысу в день
1	Контроль (норма)	–	–
2	СД2 + плацебо	Гель КМЦ	0,5 мл
3	СД2 + лизоцим	Гель с яичным лизоцимом 2 мг/мл	0,5 мл 1 мг лизоцима
4	СД2 + кверцетин	Гель с кверцетином 2 мг/мл	0,5 мл 1 мг кверцетина
5	СД2 + виноград	Гель с мукой из виноградных листьев 20 мг/мл	0,5 мл 10 мг муки
6	СД2 + черника	Водный экстракт из ягод черники	2 мл с питьевой водой

Эвтаназию животных осуществляли на 15-й день под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Иссекали слизистую щеки и десны и хранили до исследования при минус 30 °С.

В гомогенате СОПР (50 мг/мл 0,05 М трис НСІ буфера рН 7,5) определяли уровень маркеров воспаления [5]: содержание малонового диальдегида (МДА) и активность эластазы. В качестве показателя

состояния антиоксидантной системы использовали определение активности каталазы [5] и по соотношению активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [5].

**Результаты исследований и их обсуждение.**

В табл. 2 и 3 представлены результаты определения в СОПР маркеров воспаления – МДА и эластазы.

Таблица 2

**Влияние оральных фитогелей на уровень маркеров воспаления в слизистой щеки крыс с сахарным диабетом 2 типа (в каждой группе 7 крыс)**

№	Группа	МДА, моль/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1	Контроль (норма)	27,8 ± 0,6	38 ± 3
2	СД2 + плацебо	37,3 ± 1,2 p<0,001	55 ± 4 p<0,01
3	СД2 + лизоцим	35,7 ± 1,4 p<0,01; p <sub>1</sub> >0,3	48 ± 2 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,05
4	СД2 + кверцетин	29,3 ± 0,7 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,01	46 ± 4 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,05
5	СД2 + виноград	30,3 ± 0,6 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,01	46 ± 2 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
6	СД2 + черника	31,9 ± 0,6 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01	43 ± 3 p>0,1; p <sub>1</sub> <0,05

Примечание: p – <0,05 в сравнении с группой № 1; p<sub>1</sub> – <0,05 в сравнении с группой № 2.

Таблица 3

**Влияние оральных фитогелей на уровень маркеров воспаления в слизистой языка крыс с сахарным диабетом 2 типа (в каждой группе 7 крыс)**

№№	Группа	МДА, моль/кг	Эластаза, мк-кат/кг
1	2	3	4
1	Контроль (норма)	5,28 ± 0,24	53 ± 2
2	СД2 + плацебо	9,85 ± 0,33 p<0,001	62 ± 4 p<0,05

Продолжение таблицы 3

3	СД2 + лизоцим	9,29 ± 0,19 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,05	54 ± 4 p<0,8; p <sub>1</sub> >0,1
4	СД2 + кверцетин	6,50 ± 0,48 p>0,05; p <sub>1</sub> <0,05	55 ± 4 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,1
5	СД2 + виноград	8,10 ± 0,29 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,05	56 ± 5 p>0,05; p <sub>1</sub> >0,3
6	СД2 + черника	6,41 ± 0,28 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05	55 ± 2 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05

Примечание: p – <0,05 в сравнении с группой № 1; p<sub>1</sub> – <0,05 в сравнении с группой № 2.

Таблица 4

**Влияние оральных фитогелей на активность каталазы и индекс АПИ в слизистой щеки крыс с сахарным диабетом 2 типа (в каждой группе 7 крыс)**

№	Группа	Каталаза, мкат/кг	АПИ, ед.
1	Контроль (норма)	5,06 ± 0,16	1,82 ± 0,10
2	СД2 + плацебо	4,82 ± 0,26 p>0,05	1,29 ± 0,11 p<0,01
3	СД2 + лизоцим	5,01 ± 0,21 p>0,6; p <sub>1</sub> >0,3	1,40 ± 0,05 p<0,05; p <sub>1</sub> >0,3
4	СД2 + кверцетин	5,73 ± 0,25 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05	1,98 ± 0,12 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,01
5	СД2 + виноград	5,02 ± 0,21 p>0,6; p <sub>1</sub> >0,3	1,66 ± 0,18 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,05
6	СД2 + черника	5,41 ± 0,28 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,2	1,69 ± 0,13 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05

Примечание: p – <0,05 в сравнении с группой № 1; p<sub>1</sub> – <0,05 в сравнении с группой № 2.

Таблица 5

**Влияние оральных фитогелей на активность каталазы и индекс АПИ в слизистой языка крыс с сахарным диабетом 2 типа (в каждой группе 7 крыс)**

№	Группа	Каталаза, мкат/кг	АПИ, ед.
1	Контроль (норма)	4,06 ± 0,11	7,69 ± 0,24
2	СД2 + плацебо	3,80 ± 0,10 p>0,05	3,86 ± 0,29 p<0,001
3	СД2 + лизоцим	4,08 ± 0,12 p>0,8; p <sub>1</sub> >0,05	6,34 ± 0,27 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,001
4	СД2 + кверцетин	4,12 ± 0,10 p>0,3; p <sub>1</sub> <0,05	4,39 ± 0,21 p<0,001; p <sub>1</sub> >0,1
5	СД2 + виноград	3,89 ± 0,16 p>0,3; p <sub>1</sub> >0,3	4,80 ± 0,22 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05
6	СД2 + черника	4,08 ± 0,07 p>0,8; p <sub>1</sub> >0,05	6,36 ± 0,25 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,01

Примечание: p – <0,05 в сравнении с группой № 1; p<sub>1</sub> – <0,05 в сравнении с группой № 2.

Как видно из этих данных, у крыс с СД2 достоверно возрастает в слизистых щеки и языка уровень обоих маркеров, свидетельствующий о развитии воспалительно-дистрофических процессов в СОПР («диабетогенный стоматит»).

У крыс с СД2, получавших аппликации фитогеля с лизоцимом, отмечается лишь тенденция к снижению содержания МДА и активности эластазы. У крыс, получавших фитогель с кверцетином, достоверно снижается содержание МДА и проявляется четкая тенденция к снижению активности эластазы. У крыс с СД2, получавших аппликации фитогелей с растительными экстрактами (из листьев винограда или ягод

черники) достоверно снижается уровень обоих маркеров воспаления в слизистой щеки и содержание МДА в слизистой языка.

Полученные нами данные свидетельствуют о лечебно-профилактическом действии при сахарном диабете 2 типа оральных аппликаций мукозальных фитогелей, причем более выраженное – при использовании фитогелей с растительными экстрактами, содержащими значительное количество полифенолов, в том числе и биофлавоноидов.

В табл. 4 и 5 представлены результаты определения активности каталазы и индекса АПИ. Из этих данных видно, что при СД2 достоверно снижается в

СОПР индекс АПИ (в 1,5-2 раза) и наблюдается тенденция к снижению активности каталазы. Аппликации фитогеля с лизоцимом достоверно увеличивают лишь индекс АПИ в слизистой языка, в остальных случаях наблюдается тенденция к изменению биохимических показателей антиоксидантной защиты.

Аппликации фитогеля с кверцетином достоверно повышают в обеих тканях активность каталазы, а в слизистой щеки и индекс АПИ.

Аппликации гелей с растительными экстрактами достоверно повышают в СОПР индекс АПИ и проявляют тенденцию к повышению активности каталазы.

Эти данные свидетельствуют о способности фитогелей, содержащих растительные полифенолы или лизоцим, повышать уровень антиоксидантной защиты, что может способствовать проявлению лечебно-профилактического эффекта при диабетогенном стоматите.

**Выводы.** 1. При экспериментальном сахарном диабете 2 типа в СОПР развиваются воспалительно-дистрофические процессы («диабетогенный стоматит»).

2. Аппликации оральных фитогелей, содержащих лизоцим, кверцетин или экстракты из листьев винограда и ягод черники, оказывают лечебно-профилактический эффект при «диабетогенном стоматите».

3. В механизме лечебно-профилактического действия фитогелей может лежать их способность повышать уровень антиоксидантной защиты.

#### Список литературы

1. **Лечебно-профилактическое** действие оральных гелей с полифенолами при экспериментальном сахарном диабете / А. П. Левицкий, Ю. В. Цисельский, О. Ю. Билык [и др.] // Вісник морської медицини. – 2012. – № 2 (56). – С. 88-92.
2. **Використання** пребіотиків для профілактики стоматологічних ускладнень у хворих на цукровий діабет: метод. рекомендації / А. П. Левицький, Ю. В. Цісельський, С. О. Дем'яненко [та ін.] – Одеса, 2010. – 18 с.
3. **Применение** мукозальных гелей в стоматологии : метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] – Одесса, 2012. – 20 с.
4. **Ульянов А. М.** Инсулярная система животных при хроническом дефиците гепарина / А. М. Ульянов, Ю. А. Тарасов // Вопр. мед. химии. – 2000. – т. 46, № 2. – С. 149-154.
5. **Биохимические** маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.

#### REFERENCES

1. **Levitskiy A. P., Tsiselskiy Yu. V., Bilyk O. Yu. i dr.** The therapeutic and prophylactic action of oral gels with polyphenols on experimental diabetes mellitus. Visnyk morskoy meditsyny. 2012; 2(56): 88-92.
2. **Levitskiy A. P., Tsiselskiy Yu. V., Demyanenko S. A. ta in.** Vukorystannya prebiotikov dlya profilaktiki stomatologichnykh uskladnen u khvorykh na cukrovyy diabet: metodicheskie rekomendatsii [The use of prebiotics for the prophylaxis of stomatological complications in patients with diabetes mellitus: methodical recommendations]. Odessa, KP OGT, 2010:18.
3. **Levitskiy A. P., Makarenko O. A., Selivanskaya I. A., i dr.** Primeneniye mukozalnykh geley v stomatologii: metodicheskie rekomendatsii [The use of mucosal gels in dentistry]. Odessa, KP OGT, 2012:20.
4. **Ulyanov A. M., Tarasov Yu. A.** The insular system of animals at chronic deficiency of heparin. Vopr. med. khimiy. 2000; 46(2):149-154.

5. **Levitskiy 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.

Поступила 15.02.13

УДК 517.112:612.8+615.462.03

**О. А. Макаренко, д. биол. н.<sup>1</sup>, И. И. Соколова, д. мед. н.<sup>2</sup>,  
Н. Л. Хлыстун<sup>2</sup>, К. В. Скидан, к. мед. н.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГУ «Институт стоматологии НАМН»

<sup>2</sup> ГУ «Харьковский национальный медицинский университет»

#### ВЛИЯНИЕ ОРАЛЬНОГО ФИТОГЕЛЯ С ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТОЙ НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТА

*Аппликации на слизистую щеки или языка крыс пчелиного яда или протамина вызывают развитие воспаления, о чём свидетельствует увеличенная активность эластазы и, в меньшей степени, увеличение содержания МДА. Аппликации на слизистые оболочки полости рта фитогеля с гиалуроновой кислотой в дозе 0,02 мг/кг в течение 2 дней оказывают противовоспалительное действие.*

**Ключевые слова:** стоматит, гиалуроновая кислота, эластаза, МДА, фитогель.

**О. А. Макаренко<sup>1</sup>, И. И. Соколова<sup>2</sup>, Н. Л. Хлыстун<sup>2</sup>,  
К. В. Скидан<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ДУ «Институт стоматології НАМН»

<sup>2</sup> ДУ «Харківський національний медичний університет»

#### ВПЛИВ ОРАЛЬНОГО ФІТОГЕЛЮ З ГІАЛУРОНОВОЮ КИСЛОТОЮ НА РОЗВИТОК ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТОМАТИТУ

*Аплікації на слизову оболонку щоки або язика щурів бджолиної отрути або протаміну викликають розвиток запалення, про свідчать збільшення активності еластази і, в меншій мірі, збільшення вмісту МДА. Аплікації на слизові оболонки фіто гелю з гіалуроновою кислотою в дозі 0,02 мг/кг на протязі 7 днів здійснює протизапальну дію.*

**Ключові слова:** стоматит, гіалуронова кислота, еластаза, МДА, фіто гелю.

**О. А. Макаренко<sup>1</sup>, И. И. Соколова<sup>2</sup>, Н. Л. Хлыстун<sup>2</sup>,  
К. В. Скидан<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> State Establishment "The Institute of Stomatology of the NAMS"

<sup>2</sup> State Establishment "Kharkov National Medical University"

#### THE INFLUENCE OF ORAL PHYTOGEL WITH HYALURONIC ACID UPON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL STOMATITIS

*Hyaluronic acid is glycosaminoglycane and composes the basis of intracellular substance of conjunctive tissue along with collagen. Its optimal contents in tissues provides with the required level of penetrability and resistance of tissue to the development of inflammation. As at stomatites the intensification of the proc-*