

## РАДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ПРИ ЛУЧЕВОМ СТОМАТИТЕ

Одесский национальный медицинский университет (г. Одесса)

\*\*ПВНЗ «Киевский медицинский университет УАНМ» (г. Киев)

natali\_kiev\_2008@mail.ru

Статья является частью НИР «Разработать гигиенические средства и обосновать способы их применения для профилактики и лечения лучевых поражений слизистой оболочки полости рта у больных при лучевой терапии», № гос. регистрации 0114U000772 (сроки выполнения 2014-2016 г. г.).

**Вступление.** Совершенствование техники и технологии лучевой терапии в последние годы не исключает повреждающего воздействия ионизирующего излучения на ткани и органы полости рта у онкобольных. Проблема лучевых реакций и осложнений с характерными структурно-функциональными изменениями в полости рта является одной из актуальных в стоматологии. Во время проведения лучевой терапии опухолей в области головы и шеи у больных возникают ощущения сухости, жжения во рту, нарушается температурная и болевая чувствительность, определяются радиационные катаральные и язвенно-некротические гингивито-стоматиты, лучевые стоматиты и кариес [2,3]. Средства профилактики и лечения радиационных поражений слизистой оболочки полости рта (СОПР), включающие антисептические, анальгетические, репаративные препараты не всегда оказывают достаточно эффективное действие [1]. В этой связи для снижения травматичности лучевой терапии, коррекции лучевых осложнений и реакций в ротовой полости у больных возникает необходимость разработки и изучения эффективности средств с радиопротекторными, ранозаживляющими, противовоспалительными свойствами.

**Цель исследования** – изучить радиопротекторные свойства разработанного средства по уходу за полостью рта на основе апипродуктов и адаптогена растительного происхождения при лучевом стоматите.

**Объект и методы исследования.** Эксперименты проведены на 62 белых крысах линии Вистар (самцы, массой 180-250 г). Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001).

В процессе эксперимента была выбрана с помощью установки АГАТ-Р1 (Россия) доза облучения 7,5 Гр, не вызывающая гибель животных и позволяющая провести наблюдение в течение длительного срока. Всех животных облучали одновременно, после чего их содержали в тех же условиях, что и необлученных крыс биологического контроля. Наблюдение за животными проводили ежедневно в течение 30 суток после облучения. Оценивали общее состояние, двигательную активность, динамику массы тела, состояние СОПР.

При оценке поражений СОПР облученных животных учитывали цвет, влажность, отечность, эрозии и язвы.

Все животные были разделены на 3 группы:

- первая группа – биологический контроль (животные, которых не облучали);
- вторая группа – облученные общей дозой 7,5 Гр. – служила контрольной;
- третья группа – облученные общей дозой 7,5 Гр и леченные местным применением заработанного геля.

Животным третьей группы с первого дня после облучения в течение 12 дней ежедневно дважды в день с экспозицией 10 мин на пораженные участки СОПР накладывали тампон с гелем, в состав которого входили биологически активные вещества продуктов пчеловодства (прополис и воск из забруса), адаптоген растительного производства – амарантовое масло [5].

На 10, 20 день после облучения крыс умерщвляли под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца. Выделяли околоушные слюнные железы, подсушивали их фильтровальной бумагой, взвешивали на торсионных весах, проводили биометрические исследования [4].

Затем получали гомогенаты слюнных желез, центрифугируя на центрифуге РС-6 при 3000 об./мин. в течение 15 мин при температуре +4°C. В гомогенатах определяли содержание малонового альдегида (МДА) тиобарбитуровым методом [6].

Результаты эксперимента статистически обработаны с использованием критериев достоверности различий по Стьюденту.

**Результаты исследований и их обсуждение.**

У облученных крыс клиническая картина лучевого стоматита проявлялась уже в первые сутки после

**Таблица 1**  
**Изменение массы тела и выживаемости облученных крыс в динамике эксперимента**

Дни эксперимента	Группы животных	Масса тела, г	Выживаемость, %
Перед облучением	БК n=10	187,30±4,60	100
	К n=10	197,47±3,10	100
	Л n=10	198,14±5,10	100
1 сутки после облучения	БК n=10	191,40±4,40	100
	К n=8	185,60±3,16	80
	Л n=8	192,40±3,40	80
3 сутки после облучения	БК n=10	193,60±4,80	100
	К n=7	174,38±6,40	70
	Л n=8	186,70±5,80	80
6 сутки после облучения	БК n=10	197,10±4,70	100
	К n=5	154,60±6,10	50
	Л n=7	167,35±5,20	70
10 сутки после облучения	БК n=10	205,30±4,60	100
	К n=4	141,10±6,10	40
	Л n=7	155,80±5,80	70
15 сутки после облучения	БК n=10	218,10±4,20	100
	К n=4	158,30±5,20	40
	Л n=7	180,60±4,80	70
20 сутки после облучения	БК n=10	228,40±3,70	100
	К n=4	178,20±5,40	40
	Л n=7	214,60±4,60	70
30 сутки после облучения	БК n=10	271,10±3,80	100
	К n=4	195,10±6,40	40
	Л n=7	234,50±5,10	70

**Примечание:** БК – биологический контроль, К – контрольная группа, Л – леченая группа.

облучения. Общее состояние животных было угнетенным. Половина животных была малоподвижна и отказывалась от приема пищи. При осмотре полости рта отмечалась гиперемия десневого края у резцов нижней челюсти и слизистой оболочки дна полости рта.

Двигательная активность у животных восстанавливалась на 2-3 сутки после облучения. Гиперемия слизистой оболочки пасти уменьшалась. В области боковых уздечек нижней губы наблюдали синюшность слизистой оболочки с явлениями венозного застоя.

При взвешивании животных на 5 сутки наблюдали отрицательную динамику массы тела. У большей части животных отмечалось слюнотечение, шерстяной покров в области нижней челюсти и подбородка влажный и сбит в комки. Осмотр пасти показал, что слизистая оболочка в области боковых уздечек нижней губы и дна полости рта синюшна. На языке отмечаются очаги дезэпителизации размером 0,2 см. В течение последующих 2 суток очаги дезэпителизации увеличивались изменялись как по форме, так и по размерам.

На 10 сутки большая часть животных отказывалась от пищи, состояние животных угнетено. Отделяемая слюна вязкая, СОПР отечная, рыхлая, при пальпации отмечается кровоточивость. В области дна пасти, на языке отмечено наличие плотных пленок грязно-серого цвета, снятие которых обнажает кровоточащие эрозии. Крысы продолжают терять вес.

Через 14 суток после облучения у крыс отмечалось улучшение общего состояния, положительная динамика массы тела. Слизистая оболочка пасти бледно-розовая, местами заметно отторжение пленок, под которыми обнаруживаются эпителизированные эрозии.

Восстановление СОПР отмечалось на 20-е сутки после облучения: наблюдалась эпителизация эрозий, слизистая имела бледно-розовую окраску, определенную влажность.

Проведенные исследования показали, что использование разработанного геля оказало существенное влияние как на общее, так и на местные проявления лучевого стоматита у крыс. При применении геля длительность жизни облученных крыс увеличивалась в среднем в 1,5 раза, за счет снижения смертности на ранних сроках после облучения, что связано с уменьшением осложнений пораженных участков СОПР и слюнных желез (**табл. 1**).

Снижение двигательной активности, массы тела в облученных животных при этом были менее выраженным, чем в контроле. Если у контрольных животных масса тела в разгар лучевого стоматита (5-10 сутки) снижалась в среднем на 30%, двигательная активность на 40%, то при лечении это наблюдалось соответственно в 25% и 30%. В период восстановления (10-15 сутки после облучения) нормализация веса и двигательной активности у леченых животных происходит быстрее, чем у контрольных.

Эффективность местного применения апигеля проявлялась при сравнительной оценке местных проявлений лучевого стоматита. При облучении у животных возникали лучевые стоматиты (катаральный, геморрагический, гнойный, язвенный или язвенно-некротический). Как видно из **табл. 2** применение геля снижало тяжесть лучевых стоматитов, предупреждало появление наиболее выраженных язвенно-некротических поражений в ротовой полости и ускоряло их заживление. У леченых животных практически не отмечалось сливных петехий (в контроле на 5-10 сутки – 40-60%), значительно реже развивались очаговые и сливные эрозии и язвы слизистой оболочки пасти. Если у контрольных крыс на 10-15 сутки после облучения слизистая пасти была бледной, сухой, отечной, со сливными эрозиями и пленчатым эпителиитом, то в эти же сроки у леченых животных явления очагового эпителиита наблюдались в среднем у 15-25%. К 15 суткам в группе леченых крыс состояние СОПР полностью нормализовалось, тогда как, в облученном контроле в эти сроки продолжалось отторжение пленок и очищение эрозий, что свидетельствовало лишь о начале процессов восстановления.

Экспериментальные исследования выявили, что облучение животных вызывает повреждение слюнных желез. Это выражалось сначала резким усилением слюновыделения и наружным слюнотечением, интенсивность которого в ряде случаев приводила к обезвоживанию организма. Как видно из **табл. 3**, вес слюнных желез резко понижается к 10 суткам после облучения, а потом в процессе регенерации снова

**Таблиця 2**

## Влияние апигеля на степень поражения слизистой оболочки пасти у облученных крыс

Группы животных	Лучевые поражения СОПР, %				
	Катаральные	Геморрагические	Гнойные	Язвенные	Язвенно-некротические
Контроль, n=10	7,3±0,81	8,8±0,43	42,8±2,2	28,5±1,9	14,2±1,3
Леченые, n=10	38,2±1,7	29,1±1,1	28,5±1,9	14,2±1,3	-
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	

**Примечание:** p – достоверность между группами животных.

**Таблиця 3**

## Изменение состояния околушных слюнных желез облученных крыс при лечении апигелем

Группы животных	Вес желез, мг		Содержание МДА, мкмоль/г	
	через 10 суток после облучения	через 20 суток после облучения	через 10 суток после облучения	через 20 суток после облучения
Контрольная р	48,60±5,40	62,50±3,80 <0,05	5,60±0,98	4,08±0,96 >0,05
Леченая р	60,20±7,20	75,40±6,40 >0,05	3,44±0,33	2,76±0,40 >0,05
p <sub>1</sub>	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05

**Примечание:** p – достоверность по отношению к состоянию на 10 сутки после облучения; p – достоверность различий между группами животных.

слегка увеличивается, приближаясь к концу эксперимента к исходному уровню. При этом у животных, которым проводили аппликации апигеля, нормализация веса околушных желез и стабилизация маркера воспаления МДА в них происходила более выражено, что свидетельствовало о более легком проявлении ксеростомии и течении лучевого стоматита.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что новое гигиеническое средство способствует нормализации пострадиационных нарушений, снижению выраженности общих и местных клинических проявлений лучевого стоматита у облученных животных. При местном применении в виде аппликаций

проявляет выраженное радиопротекторное действие на СОПР и слюнные железы. Снижение тяжести местных проявлений лучевого стоматита, обусловленное ускоренной эпителизацией пораженных СОПР, восстановлением функциональной активности слюнных желез под влиянием апигеля, позволяет достичь сокращения сроков выздоровления, повышения выживаемости и продолжительности жизни животных.

### **Выводы.**

1. Облучение крыс в дозе 7,5 Гр вызывает выраженные общие и местные проявления лучевого стоматита – снижение двигательной активности, веса, гиперемии, отек, эрозии, воспалительно-некротические изменения слизистой оболочки пасти по выраженности, срокам развития и продолжительности соответствующие среднетяжелой степени радиомукозита у человека.

2. Разработанное лечебное средство способствовало нормализации пострадиационных нарушений в полости рта. В условиях эксперимента новый гель оказывал локальное защитное действие на течение эрозивно-язвенного лучевого стоматита, обеспечивал структурно-функциональное состояние слюнных желез, ликвидацию проявлений оксидативного стресса.

3. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения использования апигеля в комплексной терапии при заболеваниях СОПР радиационной этиологии.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейшем планируется изучить динамику показателей свободно-перекисного окисления и антиоксидантной защиты, местных факторов иммунитета в разгар лучевых реакций путем исследования ротовой жидкости у облученных животных для выяснения эффективности предложенного способа лечения лучевых осложнений в ротовой полости при лучевой терапии.

## Литература

1. Васин М. В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений / М. В. Васин. – М., 2011. – 416 с.
2. Воробьев Ю. М. Лучевая терапия злокачественных опухолей челюстно-лицевой области и ее перспективы / Ю. М. Воробьев // Стоматология. – 2003. – Т. 82, № 1. – С. 75-77.
3. Граевская Б. М. О механизмах, определяющих течение и исход воздействия ионизирующей радиации на организм / Б. М. Граевская, Н. Н. Золотарева // Радиобиология. – 2011. – № 5. – С. 747-753.
4. Кактурский Л. В. Определение информативности различия средних показателей в морфометрических исследованиях / Л. В. Кактурский // Арх. патол. – 1992. – Т. 54, № 7. – С. 78-79.
5. Патент України № 94885 МПК А61К31/19, Гель для лікування променеви реакцій слизової оболонки порожнини рота на променеви терапію / Л. С. Кравченко, Г. М. Солоденко – патентовласник Одеський національний медичний університет. – Заяв. № u201404694 від 05. 05. 2014; опубл. 10. 12. 2014, бюл. 23.
6. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. – Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66-68.

УДК 616.31:616.311:613

## РАДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ПРИ ЛУЧЕВОМ СТОМАТИТЕ

Кравченко Л. С., Бас А. А., Розовик Н. С.

**Резюме.** Проблема лучевых реакций и осложнений с характерными структурно-функциональными изменениями в полости рта у больных, подвергнутых лучевой терапии опухолей в области головы и шеи, является одной из актуальных в стоматологии. Средства профилактики и лечения радиационных поражений тканей и органов полости рта не всегда оказывают эффективное действие.

Цель исследования – изучить радиопротекторные свойства разработанного средства по уходу за полостью рта на основе апипродуктов и адаптогена растительного происхождения в условиях лучевого стоматита. Эксперименты были проведены на 62 белых крысах, которые подвергались облучению дозой 7,5 Гр при помощи установки АГАТ-Р1. Оценивали влияние нового лечебно-гигиенического средства на общие и местные клинические проявления лучевого стоматита, состояние слизистой оболочки полости рта, тканей пародонта слюнных желез.

В результате исследований установлено, что разработанное лечебное средство способствует нормализации пострадиационных нарушений, снижению выраженности общих и местных клинических проявлений лучевого стоматита у облученных животных. В условиях эксперимента новый апигель оказывал локальное защитное действие на течение эрозивно-язвенного лучевого стоматита, обеспечивал структурно-функциональное состояние слюнных желез, ликвидацию проявлений оксидативного стресса. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования апигеля в комплексной терапии при заболеваниях полости рта радиационной этиологии.

**Ключевые слова:** пострадиационные осложнения, лучевой стоматит, слизистая оболочка полости рта, слюнные железы, оксидативный стресс.

УДК 616.31:616.311:613

## РАДИОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ НОВОГО ГІГІЄНИЧНОГО ЗАСОБУ ПРИ ПРОМЕНЕВОМУ СТОМАТИТІ

Кравченко Л. С., Бас А. А., Розовик Н. С.

**Резюме.** Проблема променевиx реакцій та ускладнень з характерними структурно-функціональними змінами в порожнині рота у хворих, підданих променевої терапії пухлин в області голови та шиї, є однією з актуальних в стоматології. Засоби профілактики та лікування радіаційних уражень тканин і органів порожнини рота не завжди надають ефективну дію.

Мета дослідження – вивчити радіопротекторні властивості розробленого засоби по догляду за порожниною рота на основі апипродуктів і адаптогена рослинного походження в умовах променевого стоматиту. Експерименти були проведені на 62 білих щурах, які піддавалися опроміненню дозою 7,5 Гр за допомогою установки АГАТ-Р1. Оцінювали вплив нового лікувально-гігієнічного засобу на загальні і місцеві клінічні прояви променевого стоматиту, стан слизової оболонки порожнини рота і слинних залоз.

В результаті досліджень встановлено, що розроблене лікувальний засіб сприяє нормалізації пострадіаційних порушень, зниженню вираженості загальних і місцевих клінічних проявів променевого стоматиту у опроміненних тварин. В умовах експерименту новий апигель надавав локальне захисну дію на перебіг ерозивно-виразкового променевого стоматиту, забезпечував структурно-функціональний стан слинних залоз, ліквідацію проявів оксидативного стресу. Отримані результати свідчать про доцільність використання апигеля в комплексній терапії при захворюваннях порожнини рота радіаційної етіології.

**Ключові слова:** пострадіаційні ускладнення, променевої стоматит, слизова оболонка порожнини рота, слинні залози, оксидативний стрес.

UDC 616.31:616.311:613

## Radioprotective Effect of a New Sanitizer in Radiation Stomatitis

Kravchenko L. S., Bass A. A., Rozovik N. S.

**Abstract.** The problem of radiation reactions and complications with characteristic structural and functional changes in the oral cavity in patients undergoing radiation therapy for tumors of the head and neck is one of the important in dentistry. Prevention and treatment of radiation damage tissues and organs of the mouth are not always effective action.

*The purpose of the study.* Explore radioprotective properties of developed tools for oral care products based on apiproducs and herbal adaptogen in a radial stomatitis.

*Materials and methods.* Experiments were performed on 62 white rats which were exposed to radiation dose of 7.5 Gy by setting Agat-R1. Otsenivali impact of the new hygiene funds for general and local clinical manifestations of radiation stomatitis, a condition of the oral mucosa and salivary glands.

*Results.* Experimental studies have shown that exposure of animals to cause damage to the salivary glands. This was expressed first by sharp increase salivation and drooling outside, the intensity of which in some cases leads to dehydration. These animals, which were carried out applications apigel, weight normalization and stabilization of the parotid gland inflammation marker MDA in them is more pronounced, indicating that the lighter the manifestation of xerostomia and course of radiation stomatitis.

Studies have shown that the use of the developed gel had a significant impact on both the general and local manifestations of radiation stomatitis in rats. When applying the gel longevity irradiated rats increased on average 1.5 times,

by reducing mortality in the early stages after irradiation, due to the reduction of complications affected areas GPRS and salivary glands.

Under the conditions of the experiment provided a new apigel local protective effect on the course of erosive and ulcerative stomatitis beam, provides structural and functional state of the salivary glands, the elimination of manifestations of oxidative stress.

The results indicate the feasibility of using apigel in adjuvant therapy for diseases of the oral cavity radiation etiology.

Studies indicate that the new hygienic means helps to normalize radiation disorders, reduce the severity of general and local clinical manifestations of radiation stomatitis in irradiated animals. When applied topically in the form of applications shows a pronounced radioprotective effect on GPRS and salivary glands. Reducing the severity of the local manifestations of radiation stomatitis caused by rapid epithelialization of lesions GPRS, restoration of functional activity of the salivary glands under the influence of apigel, allows for shortening recovery, increase survival and life expectancy of animals.

*Prospects for further research.* It is planned to study the dynamics of free- peroxidation and antioxidant protection, local immunity factors in the heat radiation reactions by examining the oral liquid in the irradiated animals to determine the effectiveness of the proposed method for treating radiation complications in the oral cavity with radiation therapy .

**Keywords:** postradiation complications of radiation stomatitis, oral mucosa, salivary glands, oxidative stress.

*Рецензент – проф. Шнайдер С. А.*

*Стаття надійшла 06. 04. 2015 р.*