

## СТОМАТОЛОГІЯ

© А. В. Воронкова, А. П. Левицкий\*, Л. В. Смаглюк

УДК 613.34+008.17+616.34+008.022-07

**А. В. Воронкова, А. П. Левицкий\*, Л. В. Смаглюк**

**ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕЛЯ «СИМБІТЕР»****ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИНГИВИТЕ У КРЫС**

**ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)**

**\*ГУ «Институт стоматологии НАМН» (г. Одесса)**

Данная работа является фрагментом исследовательской работы кафедры медицинской физики и коллоидной биоорганической и биологической химии Высшего государственного учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» «Роль биорегуляторов в механизме развития патологических изменений органов системы пищеварения», государственный регистрационный номер 0109U007982.

**Вступление.** Развитие очаговой деминерализации, кариеса зубов и заболеваний тканей пародонта многие авторы рассматривают как явление нарушения экологической ситуации в полости рта и аккумуляции зубного налета на поверхности эмали в области фиксации брекетов и других ортодонтических устройств [2, 7]. При этом на фоне выраженного роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов концентрация представителей нормальной микрофлоры уменьшается [6]. Поэтому разработка и применение в ходе лечения воспалительных заболеваний пародонта средств, способствующих восстановлению нормальной микрофлоры полости рта и, в частности, тканей пародонта, рассматривается как необходимое условие повышения эффективности лечения. Одним из перспективных направлений в этом отношении является использование биопрепаратов, действующим началом которых являются представители нормальной микрофлоры полости рта.

«Симбітер» представляет собой симбиотик, содержащий 4 содружественных вида пробиотических бактерий (лактобациллы, пропионибактерии, бифидобактерии и уксуснокислые бактерии) и обладающий высокой лечебно-профилактической эффективностью [8].

Нами предложена рецептура геля «Симбітер», позволяющая осуществлять локальные аппликации препарата на разные ткани в полости рта.

**Целью** настоящего исследования стало определение лечебно-профилактического действия разных концентраций геля «Симбітер» при экспериментальном гингивите.

**Объект и методы исследования.** В работе был использован препарат симбиотик «Симбітер»

(ацидофильный, концентрированный) производства ООО «О. Д. Пролисок» (Украина) [8]. Из этого препарата готовили гель на 3%-ном растворе карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), натриевой соли с концентрацией «Симбітер» 2%, 4% и 8%. Экспериментальный гингивит воспроизводили с помощью двухдневных аппликаций на десну геля протамин сульфата на 3%-ной КМЦ с концентрацией протамин 100 мг/мл. Эксперименты были проведены на 30 крысах линии Вистар (самки, 11 месяцев, живая масса  $245 \pm 10$  г), распределенных на 5 равных групп: 1-ая - норма (интактные), 2-ая – экспериментальный гингивит: гель с протамин сульфатом на десну и щеку за час до кормления два дня подряд; 3-я – Гингивит + с первого дня через 30 минут после аппликации геля с протамином аппликация геля с «Симбітер» 2%-ным ежедневно в течение 10 дней; 4-ая – аналогично 3-ей группе, но гель «Симбітер» 4%-ный и 5-ая группа – аналогично 3-ей, но гель «Симбітер» 8%-ный. Содержание животных и все манипуляции проводились в соответствии с положениями «Общих этических принципов экспериментов на животных», принятых Первым Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001г.) и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985 г.).

Крыс умерщвляли на 16-й день под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца, иссекали десну и хранили до исследования при  $-30 \pm 0,5$ °C.

В гомогенате десны (20 мг/мл 0,05М трис-НСI буфера pH 7,5) определяли уровень маркеров воспаления: активность эластазы [4] и содержание малонового диальдегида (МДА) [4], индикатор микробной обсемененности – активность уреазы [5], показатель неспецифического иммунитета – активность лизоцима [5], активность антиоксидантного фермента - каталазы [4]. По соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима рассчитывали степень дисбиоза по Левицкому [3], а по соотношению активности каталазы и концентрации МДА – антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [4]. Кроме того, в гомогенате десны определяли

содержание гиалуроновой кислоты нефелометрическим методом по Клементу [1].

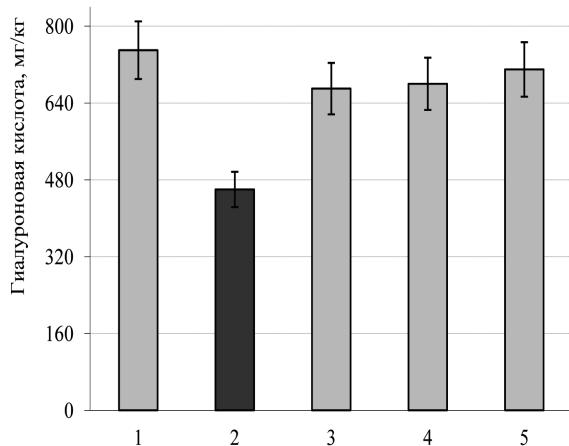
**Результаты исследований и их обсуждение.** В табл. 1 представлены результаты определения в десне уровня биохимических маркеров воспаления - активность эластазы и содержание МДА. Из этих данных видно, что при экспериментальном гингивите достоверно увеличивается уровень обоих маркеров воспаления. Аппликации гелей «Симбітер» дозозависимо снижают вплоть до нормы эти показатели воспаления, что свидетельствует о противовоспалительном действии «Симбітер».

В табл. 2 представлены результаты определения активности уреазы, лизоцима и степени дисбиоза в десне крыс с экспериментальным гингивитом. Как видно из представленных данных, при гингивите достоверно возрастает активность уреазы, что свидетельствует о росте микробной обсемененности десны. Аппликации гелей «Симбітер» дозозависимо, почти до нормы, снижают активность уреазы.

Напротив, активность лизоцима значительно (в 1,8 раза) снижается при гингивите и достоверно увеличивается, хотя и не достигает нормы после аппликаций гелей «Симбітер», причем мы не обнаружили зависимости от дозы препарата. При гингивите в десне возрастает в 2,6 раза степень дисбиоза, которая достоверно и дозозависимо снижается после аппликации геля «Симбітер».

В табл. 3 показана активность каталазы и показатель индекса АПИ, которые свидетельствуют о достоверном снижении этих показателей при гингивите и дозозависимом увеличении после аппликации геля «Симбітер».

На рис. представлены результаты определения содержания гиалуроновой кислоты в десне крыс с гингивитом и влияние на этот показатель аппликаций геля «Симбітер». Из этих данных видно, что при гингивите содержание гиалуроновой кислоты достоверно снижается, а под влиянием «Симбітер» возрастает почти до нормы.



**Рис. Влияние геля «Симбітер» на содержание гиалуроновой кислоты в десне крыс с протаминовым гингивитом.**

**Таблица 1**

**Влияние геля с «Симбітер» на уровень маркеров воспаления в десне крыс с протаминовым гингивитом (n=6 для всех групп)**

| № п/п | Группы                       | Эластаза, мк-кат/кг                         | МДА, ммоль/кг                                  |
|-------|------------------------------|---|--|
| 1     | Норма (интактные)            | 40 ± 1                                      | 12,0 ± 0,8                                     |
| 2     | Гингивит (без лечения)       | 51 ± 3<br>p < 0,05                          | 14,9 ± 0,9<br>p < 0,05                         |
| 3     | Гингивит+ «Симбітер», 2%-ный | 48 ± 2<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> > 0,05 | 14,1 ± 0,8<br>p > 0,05<br>p <sub>г</sub> > 0,3 |
| 4     | Гингивит+ «Симбітер», 4%-ный | 44 ± 1<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,05 | 12,8 ± 0,9<br>p > 0,3<br>p <sub>г</sub> > 0,05 |
| 5     | Гингивит+ «Симбітер», 8%-ный | 42 ± 1<br>p > 0,3<br>p <sub>г</sub> < 0,05  | 12,6 ± 0,8<br>p > 0,3<br>p <sub>г</sub> > 0,05 |

**Примечание:** p – показатель достоверности различий с группой № 1; p<sub>г</sub> – показатель достоверности различий с группой № 2.

**Таблица 2**

**Влияние геля «Симбітер» на активность уреазы и лизоцима в десне крыс с протаминовым гингивитом (n=6 для всех групп)**

| № п/п | Группы                       | Уреаза, мк-кат/кг                                | Лизоцим, ед/кг                                | Степень дисбиоза, ед.                            |
|-------|------------------------------|--|---|--|
| 1     | Норма (интактные)            | 1,30 ± 0,16                                      | 361 ± 16                                      | 1,00 ± 0,10                                      |
| 2     | Гингивит (без лечения)       | 1,93 ± 0,17<br>p < 0,05                          | 102 ± 17<br>p < 0,001                         | 2,64 ± 0,23<br>p < 0,001                         |
| 3     | Гингивит+ «Симбітер», 2%-ный | 1,88 ± 0,20<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> > 0,05 | 295 ± 20<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,05 | 1,77 ± 0,18<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,05 |
| 4     | Гингивит+ «Симбітер», 4%-ный | 1,58 ± 0,14<br>p > 0,05<br>p <sub>г</sub> > 0,05 | 279 ± 25<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,05 | 1,58 ± 0,14<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,05 |
| 5     | Гингивит+ «Симбітер», 8%-ный | 1,41 ± 0,12<br>p > 0,3<br>p <sub>г</sub> < 0,05  | 260 ± 17<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,05 | 1,50 ± 0,15<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,01 |

**Примечание:** p – показатель достоверности различий с группой № 1; p<sub>г</sub> – показатель достоверности различий с группой № 2.

**Таблица 3**

**Влияние геля с «Симбітер» на активность каталазы и индекс АПИ в десне крыс с протаминовым гингивитом (n=6 для всех групп)**

| № п/п | Группы                        | Каталаза, мкат/кг                                | АПИ, ед.   |
|-------|-------------------------------|--|--|
| 1     | Норма (интактные)             | 5,82 ± 0,23                                      | 4,85 ± 0,20                                      |
| 2     | Гингивит (без лечения)        | 4,37 ± 0,29<br>p < 0,01                          | 2,93 ± 0,15<br>p < 0,001                         |
| 3     | Гингивит + «Симбітер», 2%-ный | 5,01 ± 0,32<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> > 0,05 | 3,55 ± 0,17<br>p < 0,01<br>p <sub>г</sub> < 0,05 |
| 4     | Гингивит + «Симбітер», 4%-ный | 5,26 ± 0,34<br>p > 0,05<br>p <sub>г</sub> > 0,05 | 4,11 ± 0,21<br>p < 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,01 |
| 5     | Гингивит + «Симбітер», 8%-ный | 5,36 ± 0,31<br>p > 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,05 | 4,25 ± 0,21<br>p > 0,05<br>p <sub>г</sub> < 0,01 |

**Примечание:** p – показатель достоверности различий с группой № 1; p<sub>г</sub> – показатель достоверности различий с группой № 2.

**Выводы.** Таким образом, проведенные нами исследования показали возможность локального действия пробиотического препарата «Симбітер» при нанесении на десну. Противовоспалительное и антидисбиотическое действие геля «Симбітер», возможно, обусловлено его способностью стимулировать антиоксидантную систему и повышать содержание гиалуроновой кислоты, что, несомненно, снижает проницаемость пародонтальных тканей в

отношении макромолекул, бактерий и лейкоцитов. Характер выявленной дозозависимости лечебного эффекта геля «Симбітер» позволяет предполагать желаемую для клинических испытаний концентрацию геля 10 %.

**Перспективы дальнейших исследований.** В дальнейшем планируется изучение лечебно-профилактического действия геля «Симбітер» у пациентов, которые находятся на ортодонтическом лечении несъемной техникой.

### Литература

1. Асатиани В. С. Новые методы биохимической фотометрии / В. С. Асатин. – М.: Наука, 1965. – 298с.
2. Гущина Н. В. Влияние напряженного состояния твердых тканей зуба на деминерализацию эмали при ортодонтическом лечении с использованием брекет – систем / Н. В. Гущина, В. С. Печенов, Ю. И. Няшин // Новое в стоматологии. -1997. – № 1 (51), Спец. вып. – С. 74-79.
3. Деклараційний патент на корисну модель №43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / А. П. Левицький, О. В. Деньга, І. О. Селіванська [та ін.]. / № u200815092. заявл. 26. 12. 08; опубл. 10. 08. 09, Бюл. № 15.
4. Левицький А. П. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости : метод. реком. / [А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко и др.] – Одесса, 2010. – 16 с.
5. Левицький А. П. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. реком. / [А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская и др.] – К.: ГФЦ, 2007. – 26 с.
6. Рабинович И. М. Коррекция микробиологических изменений у больных с дисбактериозами полости рта / И. М. Рабинович, Н. А. Дмитриева., О. И. Ефимович // Труды VI съезда Стоматол. Асс. России. – М., 2000. – С. 281-283.
7. Рамм Н. Д. Несъемная ортодонтическая техника – риск развития осложнений / Н. Д. Рамм, Л. П. Кисельникова, М. А. Юркова // Институт стоматологии. – 2001. – № 4. – С. 22-25.
8. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д. С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.

УДК 613. 34+008. 17+616. 34+008. 022-07

#### **ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ГЕЛЮ «СИМБІТЕР» ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІНГІВІТІ У ЩУРІВ**

**Воронкова Г. В., Левицький А. П., Л. В. Смаглюк**

**Резюме.** У щурів з протаїновим гінгівітом в яснах підвищується рівень маркерів запалення – МДА і еластази, активність уреазы (маркера мікробного обміненіння), але знижується активність лізоцима (показник неспецифічного імунітету) і антиоксидантного фермента каталази. Аплікації гелю з симбіотиком «Симбітером» дозозалежно знижують вищевказані показники, що свідчить про лікувально-профілактичну дію цього пробіотичного препарату.

**Ключові слова:** гінгівіт, запалення, дисбіоз, пробіотики.

УДК 613. 34+008. 17+616. 34+008. 022-07

#### **ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ГЕЛЮ «СИМБІТЕР» ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІНГІВІТІ У КРИС**

**Воронкова Г. В., Левицький А. П., Л. Смаглюк**

**Резюме.** У крыс с протаїновим гінгівітом в деснах підвищується рівень маркерів запалення – МДА і еластази, активність уреазы (маркера мікробного обміненіння), але знижується активність лізоцима (показник неспецифічного імунітету) і антиоксидантного фермента каталази. Аплікації гелю з симбіотиком «Симбітер» дозозалежно знижують вищевказані показники, що свідчить про лікувально-профілактичне дія цього пробіотичного препарату.

**Ключевые слова:** гингивит, воспаление, дисбиоз, пробиотики.

UDC 613. 34+008. 17+616. 34+008. 022-07

#### **Parodontoprotective Action of Gel «Симбітер» in Experimental Gingivitis on Rats**

**Voronkova A. V., Levitsky A. P., Smaglyuk L. V.**

**Abstract.** Development of focal demineralization, dental caries and periodontal disease, many authors consider as a phenomenon violation of the ecological situation in the oral cavity and the accumulation of plaque on the surface of the enamel in the area of fixing braces and other orthodontic devices. Thus on the background of significant growth of pathogenic and opportunistic microorganisms concentration of the normal flora is reduced. Therefore, the development and use in the treatment of inflammatory parodontal diseases funds, contributing to the restoration of normal microflora of an oral cavity and, in particular, periodontal tissues, is considered as a necessary

condition for increasing the efficiency of treatment. One of the promising aims in this directions is the use of biological preparations, which are the representatives of the normal flora of the mouth.

«Симбітер» is a symbiotics containing 4 friendly type of probiotic bacteria (lactobacilli, proprionobacteria, bifidobacteria and acid bacteria) and having high therapeutic and prophylactic efficiency.

We have proposed the formulation of gel «Симбітер», which allows local application of the drug on the different tissues of the oral cavity.

The purpose of this study was to determine the therapeutic and preventive action of different concentrations of the gel «Симбітер» in experimental gingivitis on rats.

Subject and methods of research. In work was used drug «Симбітер» (acidophilic, concentrated), manufactured by « Prolisok» (Ukraine). This drug is prepared gel 3% solution of sodium carboxymethyl cellulose, sodium salt concentration «Симбітер» 2%, 4% and 8%. Experimental gingivitis reproduced with the help of a two-day applications on the gum gel Protamine sulfate on 3% solution of sodium carboxymethyl cellulose with the concentration of Protamine 100 mg/ml Experiments were conducted on 30 rats of Wistar line (female, 11 months, live weight 245 minus 10 g), distributed into 5 equal groups: the 1st norm (intact), the 2nd experimental gingivitis: gel with Protamine sulfate on gum and cheek hour before feeding for two consecutive days; 3- rd – Gingivitis + from the first day through 30 minutes after application of the gel with the Protamine applique gel with «Симбітер» 2% daily for 10 days; 4 th – similarly to 3-rd group, but gel «Симбітер» 4% and 5-th – similar to the 3 –rd group, but gel «Симбітер» 8%.

In the homogenate of the gums (20 mg/ml 0,05M Tris-HCl buffer, pH 7. 5) the level of inflammatory markers was determined: elastase activity and content of malondialdehyde, indicator of microbial contamination – urease activity, the rate of nonspecific immunity – lysozyme, the activity of the antioxidant enzyme catalase. Ratio of relative activity of urease and lysozyme expected degree of dysbiosis by Levytsky, according to correlation of catalase activity and concentration of MDA antioxidant – prooxidant index API was found. In addition, in the homogenate of gums the content of hyaluronic acid was determined by nephelometric method by Clement.

In rats with protamine gingivitis the level of inflammatory markers in gums was increased- MDA and elastase, urease activity( as a marker of microbial), but activity of *lisocime* ( measure of nonspecific immunity) and antioxidant enzyme catalase was reduced. Application of the gel with the «Симбітер» dose-dependence reduces the indicators mentioned earlier, that indicates a therapeutic and preventive action of the probiotic «Симбітер».

**Key words:** gingivitis, inflammation, dysbiosis, probiotics.

Рецензент – проф. Скрипніков П. М.

Стаття надійшла 29. 10. 2013 р.