

Чуйкин С.В.<sup>1</sup>, Акмалова Г.М.<sup>1</sup>, Слышкина Т.В.<sup>2</sup>.

## Оценка селективной проницаемости гематосаливарного барьера при красном плоском лишае слизистой оболочки рта

1 – ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, г.Уфа;  
2 – ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

Chuykin S.V., Akmalova G.M., Slyshkina T.V.

### Evaluation of selective permeability of the hematosalivary barrier with lichen planus of the oral mucosa

#### Резюме

Гематосаливарный барьер избирательно регулирует обмен веществ, в том числе, и микроэлементов между кровью и внутренним содержимым слюнных желез, обеспечивает относительную неизменность состава физических, химических и биологических свойств ротовой жидкости. Целью работы явилось изучение содержания микроэлементов (медь, цинк) в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов красным плоским лишаем слизистой оболочки рта (КПЛ СОР). Обследовано всего 95 пациентов: 1 группу составили 19 человек с типичной формой КПЛ СОР, 2 группу - 19 человек с экссудативно-гиперемической формой, 3 группу составили 27 пациентов с эрозивно-язвенной формой, контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. По мере нарастания тяжести клинического течения КПЛ СОР (при экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формах) функционирование и селективная проницаемость ГСБ в отношении эссенциальных микроэлементов – цинка и меди – нарушаются.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай, слизистая оболочка рта, гематосаливарный барьер, селективная проницаемость

#### Summary

The hematosalivary barrier selectively regulates metabolism, including trace elements between the blood and the internal contents of the salivary glands, provides a relatively constant composition of the physical, chemical and biological properties of mouth liquid. The aim was to study the content of elements (copper, zinc) in serum of blood and oral fluid of patients with oral lichen planus (OLP). The study involved only 95 patients: first group consisted of 19 people with the typical form of the OLP, second group - 19 people with exudative-hyperemic form of OLP, third group consisted of 27 patients with erosive-ulcerative form, the reference group consisted of 30 healthy individuals. With increasing severity of the clinical course of the OLP (with exudative-hyperemic and erosive-ulcerative forms) function and the selective permeability of the hematosalivary barrier in respect of essential microelements - zinc and copper - are violated.

**Keywords:** lichen planus, oral mucosa, hematosalivary barrier, selective permeability

#### Введение

Организм здорового человека обладает достаточно четкой саморегулирующей системой гомеостаза, в которой определенную роль играют и микроэлементы. Находясь в незначительных количествах в организме, в виде металлоферментов они поддерживают белковый, жировой, углеводный, энергетический обмен, стабилизируют проницаемость клеточных и внутриклеточных мембран, участвуют в процессах роста и развития клеток, кроветворения, оказывают влияние на иммунный статус организма [1]. Исследования последних лет показали,

что по своей биологической значимости микроэлементы не уступают витаминам и гормонам в регуляции внутриклеточных функций. Их уровень в крови и тканевой жидкости подчиняется определенным физиологическим закономерностям. Акад-демиком Л.С.Штерн и многочисленными последователями [2,3,4], было установлено, что основными регуляторными механизмами гомеостаза, в норме и при патологии, являются гисто-гематические барьеры (ГТБ). Одним из видов ГТБ является гематосаливарный барьер (ГСБ), который избирательно регулирует обмен веществ, в том числе, и микроэлементы

тов между кровью и внутренним содержимым слонных желез, обеспечивает относительную неизменность состава физических, химических и биологических свойств слюны [2]. Это не поддается объяснению законами физики и химии, учитывается лишь физиологическая значимость для организма этих веществ.

Цинк и медь являются важнейшими эссенциальными микроэлементами, которые необходимы для жизнедеятельности организма, что обуславливает значительный интерес к их изучению [5].

Цинк необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК и рибосом, а также для нормального протекания всех этапов клеточного цикла и функционирования генетического аппарата, принимает участие в формировании Т-клеточного иммунитета, при заживлении ран, т.к. участвует в синтезе белков, оказывает большую роль в метаболизме витамина А, способствует всасыванию витамина Е и поддержанию нормальной концентрации этого витамина в крови, также регулирует апоптоз [6,7,8,9,10], что очень важно при возникновении и клиническом течении красного плоского лишая слизистой оболочки рта (КПЛ СОР).

Медь оказывает антиоксидантное действие, участвует в метаболизме жирных кислот, в синтезе соединительно-тканых структур (коллагена, эластина) улучшает усвоение железа (важно при лечении анемий) и обладает выраженным противовоспалительным свойством, смягчает симптомы аутоиммунных заболеваний [1,5].

Для понимания функционирования ГСБ исключительно важным является изучение проницаемости ГСБ для данных микроэлементов из сыворотки крови в ротовую жидкость.

*Целью* работы явилось изучение содержания микроэлементов (цинк, медь) в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов красным плоским лишаем слизистой оболочки рта.

## Материал и методы

Обследовано всего 95 пациентов, которые были разделены на 4 группы: 1 группу составили 19 человек с легкой степенью тяжести клинического течения КПЛ СОР, 2 группу составили 19 человек со средней степенью тяжести клинического течения КПЛ СОР, 3 группу составили 27 пациентов с тяжелой степенью тяжести клинического течения КПЛ СОР, контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследовательской группы.

В исследуемой группе больных с КПЛ легкой степени тяжести отнесена типичная форма КПЛ СОР по классификации А.Л.Машкиллейсона, к средней степени — экссудативно-гиперемическая, к тяжелой степени — эрозивно-язвенная форма.

Исследование сыворотки крови и ротовой жидкости проводилось одновременно. Забор крови осуществлялся из локтевой вены натощак. Ротовую жидкость (смешанную слюну) собирали натощак, утром, после тщательного ополаскивания рта дистиллированной водой в количестве 2 мл., без стимуляции, путем сплевывания в градуированные центрифужные пробирки. Продолжительность по вре-

мени забора смешанной слюны не учитывали.

Для изучения микроэлементного состава (цинка и меди) сыворотки крови и ротовой жидкости - использовали метод атомно-абсорбционной спектроскопии на базе отдела ФХМИ ФБУН ЕМНЦ ПОЗПП Роспотребнадзора г. Екатеринбург на атомно-абсорбционном спектрометре ААС-6650 «Shimadzu» GNA30483900296 (под руководством зав. отделом к.т.н. Слышкиной Т.В.).

Для каждого метаболита рассчитывали коэффициент распределения (КР), отражающий функционирование ГСБ, и представляющий собой соотношение параметров в сыворотке крови и ротовой жидкости. Значение КР для каждого метаболита, сравнивали с таковым в контрольной группе. Его увеличение свидетельствовало о повышении активности ГСБ и о снижении проницаемости метаболита в ротовую жидкость, а уменьшение — об избыточном поступлении вещества из сыворотки крови в ротовую жидкость.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью методов медико-биологической статистики. Для выбора мер центральной тенденции и вариации и критериев сравнения групповых средних выполнялась проверка нормальности распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. У показателей, нормальность распределения которых подтверждалась, среднее арифметическое использовалось в качестве меры центральной тенденции, а стандартное отклонение — в качестве меры вариации (в таблицах соответствующие параметры приводятся в виде  $m \pm \sigma$ , где  $m$  — среднее арифметическое,  $\sigma$  — стандартное отклонение). Для сравнения групповых средних в двух группах для показателей, у которых критерий Колмогорова-Смирнова подтверждал нормальность распределения, использовался  $t$ -критерий Стьюдента. При этом делался дополнительный тест — тест Ливиня на однородность дисперсий в группах и в зависимости от результата этого теста выбиралась соответствующая модификация  $t$ -критерия ( $t$  — критерий для случая однородности дисперсий или  $t$ -критерий для случая неоднородности дисперсий). Для сравнения групповых средних в двух группах тех показателей, нормальность распределения которых отвергалась, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Если число сравниваемых групп было больше двух, то в случае нормальности распределения показателя в группах и однородности дисперсий использовался однофакторный дисперсионный анализ с последующим сравнением групп по критерию наименьших значимых разностей. Если число сравниваемых групп было больше двух и либо нормальность распределения показателя в группах отвергалась, либо тест Ливиня говорил о неоднородности дисперсий, то использовался непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа — тест Крускала-Уоллиса с последующим сравнением групп.

## Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ уровней содержания микроэлементов (цинка и меди) в сыворотке крови и ротовой жидкости в группах исследования отражены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ уровней содержания микроэлементов (цинк и медь) в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с КПЛ СОР

Показатели		Группы исследования			
		1 группа (типичная форма КПЛ) n=19	2 группа (экссудативно- гиперемическая) n=19	3 группа (эрозивно- язвенная) n=27	Контрольная группа n=30
Цинк, мкг/дл	кровь	12,27±0,76 P=0,014 P1=0,097	9,12±0,57 P=0,0001 P2=0,144	8,08±0,71 P=0,0001 P3=0,0001	16,15±0,74
	ротовая жидкость	7,64±2,72 P=0,010 P2=0,104	4,86±2,46 P=0,0001 P2=1	3,85±1,65 P=0,0001 P3=0,0015	10,35±1,11
Медь, мкг/дл	кровь	105,31±16,56 P=0,109 P2=0,095	91,05±8,64 P=0,0001 P2=0,549	75,90±19,09 P=0,0001 P3=0,0001	118,20±8,41
	ротовая жидкость	9,42±2,47 P=0,168 P2=0,223	7,51±1,23 P=0,0001 P2=0,063	5,37±1,43 P=0,0001 P3=0,0001	10,83±1,51
КР	цинк	1,79±0,67 P=1 P1=1	2,58±1,62 P=0,665 P2=0,972	3,02±2,94 P=0,005 P3=0,449	1,57±0,18
	медь	11,78±3,07 P=1 P1=1	12,37±2,02 P=0,231 P2=0,312	14,74±4,59 P=0,0001 P3=0,035	11,08±1,53

Примечание. P – в сравнении с контрольной группой;

P1 – в сравнении между типичной и экссудативно-гиперемической формами;

P2 – в сравнении между экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами;

P3 – в сравнении между эрозивно-язвенной и типичной формами

При более легкой форме КПЛ СОР (типичной) по сравнению с контрольной группой сохраняется достоверно сниженный уровень данных микроэлементов, необходимых для адекватного течения восстановительных процессов. Несмотря на положительную динамику содержания цинка и меди при более легкой форме КПЛ СОР, значения, характерные для здоровых пациентов не были достигнуты. Клинически это сочеталось наличием папул с блестящей поверхностью на СОР без нарушения целостности эпителия. Функция гемато-саливарного барьера выступает в качестве неспецифического адаптивного механизма. Деятельность ГСБ можно оценить как достаточную, имеющую приспособительный характер на организменном уровне.

Сравнительный анализ функционального состояния ГСБ для изучаемых эссенциальных микроэлементов - цинка и меди у больных со средней и тяжелой формами КПЛ СОР со здоровыми пациентами продемонстрировал повышение величины КР в 1,2 раза в отношении цинка и в 1,4 раза в отношении меди при экссудативно-гиперемической форме, в 2 раза в отношении цинка и в 1,5 раза в отношении меди при эрозивно-язвенной форме КПЛ СОР на фоне их снижения как в сыворотке крови, так и в ротовой жидкости. Такой тип функционирования ГСБ свидетельствует о высокой функциональной активности и низкой проницаемости ГСБ в отношении микроэлементов, обеспе-

чивающих жизненно важные процессы в организме. Клинически это сочеталось наличием воспалительного очага, деструктивными изменениями слизистой оболочки рта. Основой полученных результатов явились выраженные структурные изменения ГСБ с нарушением его селективной проницаемости.

Таким образом, на основании изучения содержания микроэлементов, цинка и меди, в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов с различными формами КПЛ СОР выявлено достоверное снижение их содержания в указанных биологических средах.

Как было сказано выше, цинк - это элемент, который составляет интегральную часть многих металлоenzимов и является необходимым фактором для активации других биокатализаторов, одним из биологических эффектов цинка - иммуномодулирующий эффект, также цинк регулирует апоптоз, а медь оказывает антиоксидантное действие и обладает выраженным противовоспалительным свойством, поэтому можно предположить, что при снижении концентрации уровня цинка и меди происходит истощение энергетического обмена со снижением активности митохондриальных ферментов, снижается местный иммунитет, замедляются процессы репарации на фоне хронического воспалительного процесса. В результате изменяется метаболизм клетки, страдает структурное и функциональное состояние мембраны.

**Заключение**

По мере нарастания тяжести клинического течения КПЛ СОР (при экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формах) функционирование и селективная проницаемость ГСБ в отношении эссенциальных микроэлементов – цинка и меди – нарушаются, что сопровождалось тенденцией к достоверному повышению КР для цинка и меди. Полученные данные указывают на нарушение процессов адаптации и устанавливают новый уровень гомеостаза, что позволяет предположить о значимости ГСБ в развитии, патогенезе и клиническом течении КПЛ СОР. ■

*Чуйкин С.В., декан стоматологического факультета ГБОУ ВПО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, г.Уфа; Акмалова Г.М., к.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ИДПО ГБОУ ВПО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, г.Уфа; Слышаккина Т.В., к.т.н., заведующая отделом химических методов исследования ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий» Ростотребнадзора, г.Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Акмалова Гюзель Маратовна, г.Уфа. тел. 8-9174442087, Akmalova-ekb@yandex.ru*

**Литература:**

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М: Медицина; 1991.
2. Петрович Ю.А., Подорожная Р.П., Киченко С.М. Гематосаливарный барьер. Российский стоматологический журнал 2004;4:39-45
3. Чуйкин С.В., Малышева Г.В., Воложин А.И. Гематосаливарный барьер при стрессиндуцированных изменениях в пародонте под влиянием ритмических гипотермических воздействий. Уральский медицинский журнал 2008;10: 30-33.
4. Комарова, Л.Г., Алексеева О.П. Саливалогиа. Н. Новгород: НижГМА; 2006.
5. Kamath V V, Satelur K, Komali Y. Biochemical markers in oral submucous fibrosis: A review and update. Dent Res J (Isfahan) 2013; 10: 576–584.
6. Amini M, Nahrevanian H, Khatami S, Farahmand M, Mirkhani F, Javadian S. Biochemical association between essential trace elements and susceptibility to Leishmania major in BALB/c and C57BL/6 mice. Braz J Infect Dis.2009; 13: 83–85.
7. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. Mol Med. 2008; 14: 353–357.
8. Cario E, Jung S, Harder D'Heureuse J, Schulte C, Sturm A, Wiedenmann B. Effects of exogenous zinc supplementation on intestinal epithelial repair in vitro. Eur J Clin Invest. 2000; 30: 419–428.
9. Wahid Ali, Irfan Ahmad, Vinod Kumar Srivastava, Rajendra Prasad, Ram Avadh Singh Kushwaha, Mohd Saleem. Serum zinc levels and its association with vitamin A levels among tuberculosis patients. J Nat Sci Biol Med 2014;5: 130–134.
10. Kristen L Huber, Jeanne A Hardy. Mechanism of zinc-mediated inhibition of caspase-9. Protein Sci 2012; 21: 1056–1065.