

## **ВЛИЯНИЕ МОЛИКСАНА НА МИКРОБИОЦЕНОЗ ПОЛОСТИ РТА ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ХИМИОЛУЧЕВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Государственный педиатрический медицинский университет  
(Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2);

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6)

В экспериментальных исследованиях показано, что комбинированное воздействие на животных цистостатика цисплатина и краниокаудального гамма-облучения вызывает значительное повышение микробной обсемененности слизистой оболочки полости рта. В период разгара химиолучевого стоматита (15 сут после облучения) количество колоний негемолитического стрептококка, стафилококка, энтеробактерий возросло по сравнению с группой интактных животных в среднем в 3 раза, а грибов *Candida albicans* и *Candida glabrata* – в 5 раз. Курсовое введение моликсана в дозе 30 мг/кг (через день в течение 15 сут после комбинированного химиолучевого воздействия) способствовало нормализации микробиоты полости рта и снижению тяжести орального мукозита. У животных, пролеченных моликсаном, количество колоний стафилококков уменьшилось в 3 раза, анаэробов – в 1,7 раза, энтеробактерий – в 1,6 раза, негемолитического стрептококка – в 2,2 раза, кандид – в 3 раза. При оценке собственной антимикробной активности моликсана установлено, что препарат оказывал прямое бактерицидное действие лишь в концентрациях от 400 мкг/мл и выше.

Ключевые слова: чрезвычайные ситуации, цисплатин, гамма-облучение, оральный мукозит, микробиоты, моликсан, антимикробная активность.

### **Введение**

Одними из наиболее частых и грозных проявлений лучевой патологии, формирующейся при радиационных авариях и катастрофах, являются местные радиационные поражения кожи и слизистых оболочек [4]. Особую актуальность они могут приобрести при актах ядерного или радиологического терроризма, в частности, при использовании радиоактивных материалов для изготовления «грязной бомбы», способной нанести большой ущерб за счет радиационного загрязнения территории в густонаселенной зоне с последующим контактным поражением кожи и слизистых оболочек проживающих там людей [18].

Среди слизистых оболочек наибольшей радиочувствительностью отличаются неороговевающий эпителий мягкого неба и небных дужек, поражение которого приводит к развитию так называемого «лучевого орофарингеального синдрома», который проявляется в виде гиперемии, отека, очагового и сливного эпителиита, нарушений слюноотделения (ксеростомия), бо-

лей при глотании и прохождении пищи по пищеводу, в тяжелых случаях – ларингита [4]. Морфофункциональной основой лучевого орофарингеального синдрома является оральный мукозит (стоматит), с которым стоматологи часто сталкиваются в повседневной жизни при лечении пациентов, получающих лучевую или химиолучевую терапию по поводу онкологических заболеваний области головы и шеи [13, 16].

Согласно существующим представлениям, в развитии орального мукозита определяющую роль играет дисбактериоз полости рта, при этом особое значение в патогенезе данного осложнения отводят грибковой микрофлоре [2, 17, 24]. Именно поэтому для профилактики и лечения орального мукозита применяют антисептики, антибиотики и противогрибковые препараты, но их эффективность при этой патологии весьма неоднозначна. Так, например, применение раствора хлоргексидина не оказало никакого влияния на степень тяжести орального мукозита [14]. С другой стороны – комплексное ле-

---

Ярцева Анна Александровна – ассистент каф. стоматологии Гос. педиатр. мед. ун-та (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2), канд. мед. наук, e-mail: antu-anna@yandex.ru;

Степанов Александр Валентинович – нач. отд. Науч.-исслед. испытат. центра (мед.-биол. защиты) Науч.-исслед. испытат. ин-та воен. медицины Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4), д-р мед. наук, тел. 8-921-322-98-54;

Гребенюк Александр Николаевич – нач. каф. воен. токсикологии и мед. защиты Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова, гл. токсиколог-радиолог Минобороны России (194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6), д-р мед. наук проф., тел. (812) 329-71-60, e-mail: grebenyuk\_an@mail.ru;

Антушевич Александр Евгеньевич – ст. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. (воен. терапии) Науч.-исслед. центра Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6), д-р мед. наук проф.

каршественное воздействие (полоскание рта хлоргексидином и йодополивидином на фоне приема нистатина) позволяло существенно снизить частоту развития кандидоза слизистой оболочки полости рта и тяжелых мукозитов [7, 19].

В настоящее время особый интерес вызывает возможность применения для лечения химиолучевых стоматитов иммунорегуляторных пептидов (цитокинов, факторов роста, дефенсинов и др.), которые благодаря широкому спектру биологической активности регулируют все этапы воспалительного процесса [9, 20]. Одной из основных проблем, связанных с патогенетическим обоснованием применения данных препаратов, в том числе и иммунорегуляторного пептида моликсана, является необходимость изучения механизма их антимикробного действия на микроорганизмы, определяющие развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке полости рта [8, 23].

Цель исследования – изучить влияние моликсана на состояние микробиоценоза полости рта экспериментальных животных, подвергшихся комбинированному химиолучевому воздействию, и оценить собственную антимикробную активность препарата.

### Материал и методы

Экспериментальные исследования выполнили на 60 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, полученных из питомника Российской академии медицинских наук «Рапполово» (Ленинградская обл.) и выдержанных в течение 14 сут до начала эксперимента в карантине. Животных содержали в стандартных условиях вивария, кормление осуществляли *ad libitum* в первой половине дня. Исследования проводили согласно требованиям нормативно-правовых документов о порядке проведения экспериментальных работ с применением лабораторных животных. На проведение эксперимента с животными получено разрешение этического комитета учреждения.

Химиолучевой оральный мукозит моделировали введением экспериментальным животным цитостатика цисплатина с последующим (через 24 ч) краниокаудальным гамма-облучением крыс в дозе 10 Гр. Препарат «Цисплатин» («Teva», Израиль) вводили однократно подкожно в дозе 7,0 мг/кг (максимально переносимая доза для данного вида животных). Облучение осуществляли с помощью исследовательской установки ИГУР-1 с источником гамма-квантов  $^{137}\text{Cs}$  при мощности дозы 21,07 Гр/мин.

Профилактику и лечение экспериментального мукозита проводили с помощью фармакопейного иммуномодулятора с выраженной про-

тивовирусной активностью моликсана. Препарат «Моликсан» (ЗАО «Фарма ВМ», Россия) вводили крысам внутривентриально в дозе 30 мг/кг сразу после облучения и далее через день на протяжении 15 сут (на 1-, 3-, 5-, 7-, 9-, 11-, 13-е и 15-е сутки наблюдения).

Животные были разделены на 3 подопытные группы по 20 крыс в каждой:

1-я – интактные животные (не подвергавшиеся химиолучевому воздействию);

2-я – животные, подвергнутые комбинированному химиолучевому воздействию: за 24 ч до облучения введение цисплатина в дозе 7,0 мг/кг + облучение в дозе 10 Гр;

3-я – животные, подвергнутые комбинированному химиолучевому воздействию и последующему лечению моликсаном: за 24 ч до облучения введение цисплатина в дозе 7,0 мг/кг + облучение в дозе 10 Гр + лечение моликсаном по схеме.

В ходе эксперимента животных наблюдали в течение 30 сут после облучения, ежедневно оценивая общее состояние (двигательную активность, пищевую возбудимость, изменение массы тела) и клиническую картину мукозита (стоматита) слизистой оболочки полости рта.

Получение материала для микробиологических исследований осуществляли при помощи стерильных тампонов до химиолучевого воздействия и на 15-е сутки после облучения. Мазок делали непосредственно с поверхности слизистой оболочки полости рта (языка, мягкого неба и десен). Далее тампон помещали в пробирку со стерильным изотоническим раствором хлорида натрия (1 мл), из которого в последующем готовили разведения 1:10, 1:100, 1:1000. Содержимое пробирок от каждого разведения высевали на питательные среды: Эндо, Плоскирева, Сабуро, энтерококковый агар, 5 % кровяной агар, кровяной анаэробный бактоагар, агар для лактобактерий, агар для бифидобактерий, Вильсона–Блера, Клиггера, мясопептонный агар, желточно-солевой агар, агаризованную среду Гаузе № 2, среду для контроля стерильности, обогащенную 10 % средой 199. Для культивирования анаэробных микроорганизмов использовали микроанаэроостаты «Anaerobic plus system» (Oxoid, Великобритания). В качестве бескислородного газа применяли трехкомпонентную газовую смесь, содержащую 80 % азота, 10 % водорода и 10 % углекислого газа, с примесью молекулярного кислорода не более 0,01 %. Состав смеси был паспортизован специализированной лабораторией РАН. Результаты микробиологических исследований выражали в колониеобразующих еди-

ницах (КОЕ), а именно, в десятичном логарифме, взятом от количества КОЕ.

Исследования *in vitro* собственной антимикробной активности препарата «Моликсан» проводили с использованием классического метода серийных разведений в жидкой питательной среде в отношении трех микроорганизмов разных видов: грамположительных кокков (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных палочек (*Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium*). Моликсан для исследования готовили в следующих концентрациях: 1000 – 800 – 400 – 200 – 100 – 50 – 25 – 12,5 мкг/мл.

Возбудители стафилококковой инфекции (*Staphylococcus aureus*), генерализованной сальмонеллезной инфекции (*Salmonella typhimurium*) и кишечную палочку (*Escherichia coli*) выращивали на мясопептонном бульоне при 37 °С в течение 24 ч. Посевную взвесь микроорганизмов использовали в дальнейших исследованиях в концентрации  $\times 10^6$  микробных клеток/мл.

Перед исследованием в бактериологические пробирки вносили по 0,1 мл каждого разведения препарата и по 0,1 мл соответствующей посевной взвеси возбудителя и помещали в термостат при 37 °С на 24 ч. По истечении времени инкубации производили визуальный учет результатов по наличию или отсутствию роста в пробирках. Визуализацию роста микроорганизмов проводили в присутствии трех экспертов.

Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows vers. 6.0 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали среднее значение и ошибку средней величины ( $M \pm m$ ). Достоверность различий средних значений оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и их анализ

Проведенные исследования показали, что развитие экспериментального орального мукозита при комбинированном химиолучевом воздействии сопровождалось значительным повышением уровня микробной обсемененности слизистой оболочки полости рта (табл. 1).

У интактных (не облученных) животных в мазках со слизистой оболочки полости рта высевались  $\beta$ -гемолитический стрептококк ( $2,4 \pm 0,25$ ), негемолитический стрептококк ( $1,9 \pm 0,1$ ), стафилококки ( $2,0 \pm 0,1$ ), а также энтеробактерии и анаэробы (до 60–80 клеток в мазке). Не высевались грибы и  $\alpha$ -гемолитический стрептококк.

На 15-е сутки после химиолучевого воздействия, в период разгара орального мукозита, количество колоний  $\alpha$ -гемолитического,  $\beta$ -гемолитического стрептококка, негемолитического стрептококка и стафилококка возросло в среднем в 2,5–4,0 раза по сравнению с группой животных, не подвергавшихся облучению («интактные животные»). Обращает на себя внимание тот факт, что наибольший рост (более чем в 5 раз) выявлен у кандид. Грибы *Candida albicans* и *Candida glabrata* высевались практически у всех животных, подвергнутых комбинированному химиолучевому воздействию.

Применение моликсана в качестве средства профилактики и лечения химиолучевого мукозита способствовало нормализации микробиоценоза в полости рта экспериментальных животных. Так, на фоне применения иммуномодулятора более чем в 45 % случаев не выявлен существенный рост изучаемых микроорганизмов и кандид по сравнению с группой животных, подвергнутых комбинированному химиолучевому воздействию и получавших изотонический раствор хлорида натрия. В остальных случаях определялось замедление роста микрофлоры, снижение количества определяемых микроорганизмов в среднем на 2 порядка.

Таблица 1  
Влияние моликсана на спектр микрофлоры слизистой оболочки полости рта крыс, подвергнутых комбинированному химиолучевому воздействию ( $M \pm m$ )

Вид микроорганизма	Группа/количество микроорганизмов, выявляемых на слизистой оболочке полости рта крыс, lg КОЕ		
	1-я	2-я	3-я
$\alpha$ -Гемолитический стрептококк	Не определяют	$4,1 \pm 0,2^*$	$2,9 \pm 0,2^{*\#}$
$\beta$ -Гемолитический стрептококк	$2,4 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,3^*$	$2,5 \pm 0,1^{*\#}$
Негемолитический стрептококк	$1,9 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,2^*$	$2,4 \pm 0,2^{*\#}$
Стафилококк	$2,0 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,2^*$	$2,1 \pm 0,2^{*\#}$
Энтеробактерии	70 клеток в мазке	$4,8 \pm 0,2^*$	$2,7 \pm 0,2^{*\#}$
Кандиды ( <i>Candida albicans</i> и <i>Candida glabrata</i> )	Не определяют	$5,4 \pm 0,2^*$	$1,8 \pm 0,1^{*\#}$
Анаэробы	60–80 клеток в мазке	$4,4 \pm 0,2^*$	$2,6 \pm 0,2^{*\#}$

\* По сравнению с 1-й группой,  $p \leq 0,05$ .

# По сравнению со 2-й группой,  $p \leq 0,05$ .

После проведенного лечения моликсаном в 45 % случаев количество колоний стафилококков в 3-й группе уменьшилось в 3 раза по сравнению с животными из 2-й группы. Количество анаэробов в полости рта животных под влиянием моликсана снизилось в среднем в 1,7 раза. В 60 % случаев число колоний энтеробактерий уменьшилось в 1,6 раза. У 40 % животных, получавших лечение моликсаном, выявлено снижение числа колоний негемолитического стрептококка в 2,2 раза. В 55 % случаев моликсан вызывал уменьшение количества кандид, число колоний которых снизилось в среднем в 3 раза.

На основании анализа представленных данных, можно заключить, что моликсан обладал определенным бактериостатическим свойством, и лечебное его применение существенно замедляло рост практически всех изучаемых микроорганизмов. Однако обращает на себя внимание тот факт, что проведенная терапия моликсаном не обладала явной избирательностью действия по отношению к тому или иному виду микроорганизмов. Наибольшая противомикробная активность препарата «Моликсан» была отмечена в отношении энтеробактерий (высеивались только в 54 % случаев) и негемолитического стрептококка (45 % случаев). Препарат также обладал определенным антимикотическим свойством: если грибы рода *Candida* были выделены в 90–100 % случаев на 20-е сутки после химиолучевого воздействия (на фоне химиолучевого стоматита), то после лечения моликсаном этот показатель снизился до 35 %.

Полученные данные о влиянии моликсана на рост микрофлоры слизистой оболочки полости рта у крыс позволили предположить наличие у изучаемого лекарственного средства собственной антимикробной активности, результаты изучения которой приведены в табл. 2.

Полученные данные свидетельствуют о том, что моликсан обладает антимикробной активностью в отношении стафилококков, эшерихий и сальмонелл лишь в концентрациях от 400 мкг/мл выше. Следует отметить, что выявленная антимикробная эффективность у моликсана значительно ниже, чем у антимикробных препаратов; у наиболее эффективных антибиотиков этот эффект регистрируется при использовании их в концентрации 1,0 мкг/мл и ниже [9, 22].

Таким образом, нормализацию микробиоценоза в полости рта у экспериментальных животных с помощью лечебного применения моликсана нельзя объяснить собственной антимикробной активностью препарата. Вероятно, моликсан обладает способностью стимулировать эндогенные антимикробные факторы иммунитета, за счет действия которых и происходит нормализация микрофлоры [11, 15].

Восстановление микробиоценоза и, в частности, снижение выраженности кандидоза слизистой оболочки полости рта во многом определяется уровнем секреторного иммуноглобулина А (sIgA), связано с агрегацией кандид и подавлением их адгезии на эпителиоцитах [1, 5]. Следует отметить, что кандиды способны противостоять действию sIgA. Так, некоторые штаммы *Candida albicans* и *Candida glabrata* продуцируют IgA-протеиназы, разрушающие IgA и sIgA за счет расщепления дисульфидных мостиков в структуре иммуноглобулинов и дефензинов, что приводит к нарушению их активной конформации [10, 12]. По-видимому, именно восстановление с помощью моликсана функциональной активности антимикробных пептидов и иммуноглобулинов IgA и sIgA способствовало существенному снижению количества кандид на слизистой оболочке полости рта облученных животных.

Таблица 2  
Оценка собственной антимикробной активности моликсана на модели вегетативной формы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов

Оцениваемый препарат	Концентрация препарата в пробе, мкг/мл						
	1000	800	400	200	50	25	12,5
<i>Staphylococcus aureus</i>							
Моликсан	–	–	–	+	+	+	+
Изотонический раствор хлорида натрия	+	+	+	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>							
Моликсан	–	–	–	+	+	+	+
Изотонический раствор хлорида натрия	+	+	+	+	+	+	+
<i>Salmonella typhimurium</i>							
Моликсан	–	–	–	+	+	+	+
Изотонический раствор хлорида натрия	+	+	+	+	+	+	+

+ Рост тест-микроорганизма в пробе есть.

– Роста тест-микроорганизма в пробе нет.

Моликсан является комбинированным препаратом, содержащим пептидную и нуклеозидную составляющие. Пептидная составляющая представляет собой фармакологический аналог окисленного глутатиона, содержащего дисульфидные связи. Одними из важнейших точек приложения окисленного глутатиона вне клеток являются сульфгидрильные группы регуляторных и эффекторных поверхностно-клеточных и растворенных молекул пептидной природы [25]. Результатом воздействия окисленного глутатиона на сульфгидрильные группы молекул является восстановление дисульфидной связи, изменение конформации и, как следствие, нормализация функциональной активности молекулы секреторного иммуноглобулина sIgA и IgA, а также катионных антимикробных пептидов [3, 25].

### Заключение

В целом, полученные данные о влиянии моликсана на микробиоценоз слизистой оболочки полости рта служат дополнительным обоснованием для отнесения этого препарата, так же как и фармакологического аналога окисленного глутатиона – глутоксима, к препаратам с прямым антимикробным эффектом [3, 6]. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о перспективности поиска в ряду иммуномодуляторов, способных стимулировать факторы естественного (врожденного) иммунитета, новых высокоэффективных средств для профилактики и лечения химиолучевых оральных мукозитов.

### Литература

- Агапова О.В., Бондаренко О.В. Бактериальные IgA-протеазы // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1998. – № 2. – С. 121–125.
- Масленикова А.В. Термолучевая и химиолучевая терапия местно-распространенного рака глотки и гортани: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Н. Новгород, 2008. – 47 с.
- Манихас Г.М., Жукова И.В. Применение препарата глутоксим у больных раком желудка, получающих платиносодержащую химиотерапию // Рос. онкол. журн. – 2012. – № 4. – С. 46–48.
- Основы медицинской радиобиологии / Н.В. Бутомо [и др.] ; под ред. И.Б. Ушакова. – СПб. : Фолиант, 2004. – 384 с.
- Оценка мукозального иммунитета у пациентов с дисбактериозом слизистой оболочки рта до и после применения комплексного лечения / О.Ф. Рабинович [и др.] // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 2. – С. 91–94.
- Применение препарата глутоксим при сочетанной лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки / Г.М. Манихас [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2008. – № 1. – С. 23–28.
- Прохватиллов Г.И., Галеев И.Ш., Полевая Л.П. Обоснование применения антиоксидантного комплекса в терапии лучевого стоматита у онкологических больных челюстно-лицевой области // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2007. – № 17. – Прил. – С. 440.
- Системные эффекты коррекции микробиоценоза человека / В.Б. Гриневич [и др.] // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2004. – № 2. – С. 91–97.
- Справочник Видаль. Лекарственные препараты России. – М. : Астра ФармСервис, 2012. – 1664 с.
- A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy / R.V. Lalla [et al.] // Support Care Cancer. – 2010. – Vol. 18, N 8. – P. 985–992.
- Boman H.G. Antibacterial peptides: basic fact and demerging concepts // J. Intern. Med. – 2003. – Vol. 254. – P. 197–215.
- Candida dubliniensis in radiation-induced oropharyngeal candidiasis / S. Redding [et al.] // Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics. – 2001. – Vol. 91. – P. 659–662.
- Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer / M.N. Naidu [et al.] // Neoplasia. – 2004. – Vol. 6, N 5. – P. 423–431.
- Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis / M.J. Dodd, N.C. Facione, S.L. Dibble, L. MacPhail // Cancer Practice. – 1996. – Vol. 4. – P. 312–318.
- De Smet K., Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins // Biotechnol. Lett. – 2005. – Vol. 27. – P. 1337–1347.
- Hancock P.J., Epstein J.B., Sadler G.R. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer // J. Can. Dent. Assoc. – 2003. – Vol. 69, N 9. – P. 585–590.
- Investigation of the oral infections and manifestations seen in patients with advanced cancer / L. Xu, H. Zhang, J. Liu, X. Chen // Pak. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 29, N 5. – P. 1112–1115.
- Kuna P., Hon Z., Patocka J. How serious is threat of radiological terrorism // Acta Medica (Hradec Kralove). – 2009. – Vol. 52. – P. 85–89.
- Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review / A. Trotti [et al.] // Radiother. Oncol. – 2003. – Vol. 66, N 3. – P. 253–262.
- Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash / O. Nicolatou-Galitis [et al.] // J. Oral Pathol. Med. – 2001. – Vol. 30, N 8. – P. 471–480.
- Plemons J.M., Rankin K.V., Benton E. Oral health care in cancer patients: you can make a difference! // Tex. Dent. J. – 2013. – Vol. 130, N 8. – P. 682–690.

22. Protease inhibitors from plants with antimicrobial activity // J.Y. Kim [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2009. – Vol. 10, N 6. – P. 2860–2872.
23. Rezvani M., Ross G.A. Modification of radiation-induced acute oral mucositis in the rat // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2004. – Vol. 80, N 2. – P. 177–182.
24. Sonis S.T. Oral mucositis in cancer therapy // *J. Support Oncology.* – 2004. – Vol. 2. – P. 3–8.
25. Tew K.D. Redox in redux: Emergent roles for glutathione S-transferase (GSTP) in regulation of cell signaling and S-glutathionylation // *Biochem. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1–13.

*Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. – 2014. – N 1. – P. 57–63.

**Yartseva A.A., Stepanov A.V., Grebenyuk A.N., Antushevich A.E.** Vliyanie moliksana na mikrobiotsenoz polosti rta posle kombinirovannogo khimioluchevogo vozdeystviya [Effect of molixan on microbiocenosis of oral cavity after combined chemoradiation damage].

State Pediatric Medical University (194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaja Str., 2);  
The Kirov Military Medical Academy (194044, Russia, Saint-Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6)

Yartseva Anna Aleksandrovna – PhD on Med. Sci., assistant at the Department of Dentistry, State Pediatric Medical University (194100, Russia, St. Petersburg, Litovskaja Str., 2); e-mail: antu-anna@yandex.ru;

Stepanov Aleksandr Valentinovich – Dr. Med. Sci., Head of the Department, Kirov Military Medical Academy (195043, Russia, St. Petersburg, Lesoparkovaja Str., 4);

Grebenyuk Aleksandr Nikolaevich – Dr. Med. Sci., Prof., Head of the Military Toxicology Department, Kirov Military Medical Academy (194044, Russia, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6); e-mail: grebenyuk\_an@mail.ru;

Antushevich Aleksandr Evgenjevich – Dr. Med. Sci., Prof., Kirov Military Medical Academy (194044, Russia, St. Petersburg, Academica Lebedeva Str., 6).

**Abstract.** Experimental studies have shown that the combined effect on animals of cytostatic (cisplatin) and cranio-caudal gamma-irradiation causes a significant increase in microbial contamination of the oral mucosa. At the height of chemoradiation oral mucositis (on the 15th day after irradiation), the number of colonies of non-hemolytic streptococci, staphylococci, enterobacteria increased by 3 times, *Candida albicans* and *Candida glabrata* – by 5 times in comparison with the group of intact animals. Course of injections of molixan at a dose of 30 mg/kg (during 15 days after chemoradiation damage) promoted normalization of microbiocenosis and reduced severity of oral mucositis. In animals treated molixan, the quantity of staphylococcus colonies decreased by 3 times, anaerobic bacteria – by 1.7 times, enterobacteria – by 1.6 times, non-hemolytic streptococcus – by 2.2 times, *Candidas* – by 3 times. When own antimicrobial activity of molixan was assessed, it was established that the preparation had direct bactericidal effect only in concentration from 400 mcg/ml and above.

**Keywords:** emergencies, cisplatin, gamma-irradiation, oral mucositis, microbiocenosis, molixan, antimicrobial activity.

#### References

1. Agapova O.V., Bondarenko O.V. Bakterial'nye IgA-proteazy [Bacterial IgA-protease]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [J. of Epidemiology and Microbiology, Immunology]. 1998. N 2. P. 121–125. (In Russ.)
2. Maslenikova A.V. Termoluchevaya i khimioluchevaya terapiya mestno-rasprostranennogo raka glotki i gortani [Thermoradial and chemoradiation therapy of locally advanced cancer of the pharynx and larynx]. Nizhniy Novgorod. 2008. 47 p. (In Russ.)
3. Manikhas G.M., Zhukova I.V. Primenenie preparata glutoksima u bol'nykh rakom zheludka, poluchayushchikh platinosoderzhashchuyu khimioterapiyu [Drug usage Glutoxim in gastric cancer patients receiving platinum contains chemotherapy]. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Oncology]. 2012. N 4. P. 46–48.
4. Butomo N.V. [et al.]. Osnovy meditsinskoy radiobiologii [Fundamentals of medical radiobiology]. Sankt-Peterburg. 2004. 384 p. (In Russ.)
5. Rabinovich O.F. [et al.]. Otsenka mukozal'nogo immuniteta u patsientov s disbakteriozom slizistoi obolochki rta do i posle primeneniya kompleksnogo lecheniya [Assessment of mucosal immunity in patients with dysbacteriosis of the mucous membranes of the mouth prior to and after application of complex treatment]. *Immunologiya* [Immunology]. 2013. Vol. 34, N 2. P. 91–94. (In Russ.)
6. Manikhas G.M. [et al.]. Primenenie preparata glutoksima pri sochetannoi luchevoi terapii mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki [Drug usage Glutoxim by combined radiation therapy of locally advanced cervical cancer]. *Rossiiskiy onkologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Oncology]. 2008. N 1. P. 23–28. (In Russ.)
7. Prokhvatilov G.I., Galeev I.Sh., Polevaya L.P. Obosnovanie primeneniya antioksidantnogo kompleksa v terapii lucheвого stomatita u onkologicheskikh bol'nykh chelyustno-litsevoi oblasti [The rationale for the use of antioxidant complex in radiation stomatitis therapy in cancer patients of maxillofacial region]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian Military medical Academy]. 2007. N 17. Appl. P. 440. (In Russ.)

8. Grinevich V.B. [et al.]. Sistemnye efekty korrektsii mikrobiotsenoza cheloveka [Systemic effects of correction of microbiocenosis of man]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of Russian Military medical Academy]. 2004. N 2. P. 91–97. (In Russ.)
9. Spravochnik Vidal'. Lekarstvennye preparaty Rossii [Vidal Handbook. Medicines of Russia]. Moskva. 2012. 1664 p. (In Russ.)
10. Lalla R.V. [et al.]. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support. Care Cancer*. 2010. Vol. 18, N 8. P. 985–992.
11. Boman H.G. Antibacterial peptides: basic fact and demerging concepts. *J. Intern. Med.* 2003. Vol. 254. P. 197–215.
12. Redding S. [et al.]. *Candida dubliniensis* in radiation-induced oropharyngeal candidiasis. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontix*. 2001. Vol. 91. P. 659–662.
13. Naidu M.N. [et al.]. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis—complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2004. Vol. 6, N 5. P. 423–431.
14. Dodd M.J., Facione N.C., Dibble S.L., MacPhail L. Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis. *Cancer Practice*. 1996. Vol. 4. P. 312–318.
15. De Smet K., Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol. Lett.* 2005. Vol. 27. P. 1337–1347.
16. Hancock P.J., Epstein J.B., Sadler G.R. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J. Can. Dent. Assoc.* 2003. Vol. 69, N 9. P. 585–590.
17. Xu L., Zhang H., Liu J., Chen X. Investigation of the oral infections and manifestations seen in patients with advanced cancer. *Pak. J. Med. Sci.* 2013. Vol. 29, N 5. P. 1112–1115.
18. Kuna P., Hon Z., Patocka J. How serious is threat of radiological terrorism. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2009. Vol. 52. P. 85–89.
19. Trotti A. [et al.]. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother. Oncol.* 2003. Vol. 66, N 3. P. 253–262.
20. Nicolatou-Galitis O. [et al.]. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J. Oral Pathol. Med.* 2001. Vol. 30, N 8. P. 471–480.
21. Plemons J.M., Rankin K.V., Benton E. Oral health care in cancer patients: you can make a difference. *Tex. Dent. J.* 2013. Vol. 130, N 8. P. 682–690.
22. Kim J.Y. [et al.]. Protease inhibitors from plants with antimicrobial activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2009. Vol. 10, N 6. P. 2860–2872.
23. Rezvani M., Ross G.A. Modification of radiation-induced acute oral mucositis in the rat. *Int. J. Radiat. Biol.* 2004. Vol. 80, N 2. P. 177–182.
24. Sonis S.T. Oral mucositis in cancer therapy. *J. Support Oncology*. 2004. Vol. 2. P. 3–8.
25. Tew K.D. Redox in redux: Emergent roles for glutathione S-transferase (GSTP) in regulation of cell signaling and S-glutathionylation. *Biochem. Pharmacol.* 2006. Vol. 6. P. 1–13.