

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДЕВ'ЯТКІНА НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК: 615.454.1+616.31-08

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ НА ОСНОВІ РОСЛИННОГО
ПРЕПАРАТУ ТА СИНТЕТИЧНОГО АНТИСЕПТИКА ЯК ЗАСОБУ ЛІКУВАННЯ
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА**

14.03.05 – фармакологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Одеса – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України
БОБИРЬОВ Віктор Миколайович,
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
МОЗ України, м. Полтава, завідувач кафедри
експериментальної та клінічної фармакології
з клінічною імунологією та алергологією

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ШТРИГОЛЬ Сергій Юрійович,
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України, м. Харків,
завідувач кафедри фармакології

доктор біологічних наук, професор
КРАВЧЕНКО Ірина Анатоліївна,
Одеський національний університет
імені І.І. Мечникова МОН України, м. Одеса,
професор кафедри фармацевтичної хімії

Захист відбудеться «27» листопада 2014 року о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01 Одеського національного медичного університету МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського національного медичного університету МОЗ України за адресою: 65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3.

Автореферат розісланий «25» жовтня 2014 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.01,
д.мед.н., професор

В.В. Годован

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР) є однією з актуальних у стоматології. За своїм походженням вони можуть бути травматичного та інфекційного генезу [Даниленко С. М., 2001; Максименко П. Т., 2008], а також зумовлені дією радіації, цитотоксичними агентами тощо [Farrington M. et al., 2013; Meade E., 2013].

Одною з причин кровоточивості, набряку та подразнення ясен є запалення СОПР, яке зустрічається в 70 % населення України [Франк А. С., 2008; Борисова І. В., Мурланова Т. П., 2010]. За даними ВООЗ, захворювання пародонта зустрічаються у 80 % дітей і 90 % дорослого населення. У більшості випадків це захворювання запального характеру – стоматити, гінгівіти і пародонтити [Грудянов А. И., 2010].

При лікуванні запальних захворювань СОПР з метою усунення больового синдрому, запалення й активізації регенераторних та імунних процесів застосовують засоби різних фармакологічних груп (анестетики, антисептики, в'язучі та ін.) [Serafini G. et al., 2012; Авдеев А. В., 2013; Сидельникова Л. Ф., 2013; Цацурина А. С., 2013]. При цьому широко використовують як синтетичні, так і природні засоби, зокрема, препарати рослинного походження [Roda R. P. et al., 2007; Ламонт Р. Дж. и соавт., 2010; Михайлова А. Б., 2013]. Причому, незважаючи на успіхи в створенні потужних синтетичних препаратів, інтерес до рослинних засобів не згасає завдяки їх полівалентній дії на провідні ланки патогенезу захворювань СОПР [Koehn F. E., Carter G. T., 2005] та можливості комбінування як між собою, так і з синтетичними лікарськими засобами [Гончарова Е. И., 2012].

При лікуванні запальних захворювань СОПР препарати застосовують як розчини для ротових ванночок або аплікацій на патологічне вогнище [Ніколішин А. К., 2012], однак розчин лікарського засобу важко зафіксувати в ділянці вогнища запалення, що заважає створити необхідну терапевтичну концентрацію в зоні ураження та забезпечити пролонгований ефект. Тривалішу дію на СОПР мають мазі – м'які недозовані лікарські форми на ліпофільній або ліпофільно-гідрофільній основі [Ярних Т. Г., Данькевич О. С., 2002; Власенко І. О., 2008]. У стоматологічній клініці використовують мазі з протимікробною, протигрибковою та противірусною дією, а також з анестезуючими, протизапальними та епітелізуючими властивостями [Ніколішин А. К., 2012]. Водночас, слід відмітити, що мазі не є суто стоматологічними лікарськими формами, і це створює проблеми при їх застосуванні в гідрофільному середовищі порожнини рота. Тому увагу дослідників та клініцистів-стоматологів привертають гелі – м'які лікарські форми для місцевого застосування, які здатні зберігати форму, характеризуються гідрофільністю, пружністю та пластичністю [Киричек Л. Т. и соавт., 2001]. Вони можуть протягом тривалого часу утримуватись на поверхні слизової оболонки, що обумовлює високу біодоступність ліків [Ролік С. М. і співавт., 2009, 2010].

Нині для профілактики та лікування запальних захворювань порожнини рота (стоматиту, гінгівіту, пародонтиту, глоситу) застосовується близько 20 стоматологічних гелів, зареєстрованих в Україні, проте серед них лише два препарати вітчизняного виробництва [Державний формуляр лікарських засобів, 2013]. Лікування запальних захворювань СОПР проводять комплексно з використанням лікарських засобів з різними фармакологічними властивостями, що може призводити до поліпрагмазії, утруднює процес лікування, а також спричиняє додаткові незручності для хворого і збільшує фінансові витрати. Вищезазначене свідчить про актуальність розробки й дослідження нового вітчизняного комбінованого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» на основі лікарських рослин, які мають місцеву антимікробну, протизапальну, регенераторну дію, гемостатичні властивості та синтетичного антисептика широкого спектру антибактеріальної дії з низькою токсичністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами темами. Дисертація виконана у рамках науково-дослідної теми Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (УМСА) МОЗ України «Пошук засобів з числа похідних 2-оксоіндолу, 3-оксипіридину та інших біологічно активних речовин для фармакокорекції адаптивних процесів при порушеннях гомеостазу різної етіології» (№ державної реєстрації 0111U004879). Дисертантка була співвиконавцем даної науково-дослідної теми.

Мета і задачі дослідження. *Мета роботи* – експериментально обґрунтувати доцільність клінічного застосування нового комбінованого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі *задачі*:

1. Провести скринінгові дослідження репаративної активності дослідних зразків гелю «Ротрин-Дента» на моделях лінійної різаної рани шкіри та травматичного ушкодження слизової оболонки порожнини рота білих щурів для визначення оптимального складу препарату.

2. Дослідити протизапальну активність найбільш ефективного зразка гелю «Ротрин-Дента» на моделях карагенінового і зимозанового набряків.

3. Встановити спектр антимікробної дії гелю «Ротрин-Дента» *in vitro*.

4. Вивчити лікувальну дію гелю «Ротрин-Дента» на моделі гострого травматичного стоматиту.

5. Вивчити лікувальну дію гелю «Ротрин-Дента» на моделі експериментального гінгівіту.

6. Визначити можливі токсичні властивості гелю (показники гострої токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії).

Об'єкт дослідження – фармакологічна корекція запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Предмет дослідження – протизапальна, ранозагоювальна, протимікробна властивості та токсичність нового комбінованого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента», призначеного для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Методи дослідження – фармакологічні, гематологічні, біохімічні, токсикологічні, мікробіологічні, гістологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше проведено комплекс фармакологічних досліджень нового комбінованого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента», призначеного для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Уперше встановлено протизапальну дію гелю на моделях карагенінового і зимозанового запалення.

Експериментально доведено в умовах *in vitro* антимікробну дію гелю «Ротрин-Дента», що характеризується впливом на грампозитивні і грамнегативні бактерії.

Уперше встановлено лікувальну дію гелю «Ротрин-Дента» на моделі гострого травматичного стоматиту, що характеризується на 8-й день дослідження відновленням балансу в системі протеоліз-інгібітори (активність еластази, вміст інгібітору трипсину), прооксидантно-антиоксидантного балансу (вміст ТБК-активних продуктів, активність каталази), підвищенням неспецифічної резистентності (активність лізоциму) та зниженням ступеню дисбіозу.

Уперше встановлено лікувальну дію гелю «Ротрин-Дента» на моделі гінгівіту, що підтверджується після 9-ти діб лікування усуненням кровоточивості ясен, набряку зубоясневих сосочків, гіперемії, гальмуванням запального процесу в слизовій оболонці присінку нижньої щелепи: зниженням активності кислої і лужної фосфатаз, вмісту ТБК-

активних продуктів, підвищенням вмісту відновленого глутатіону і нормалізацією білоксинтетичних процесів.

Доведено на моделі лінійної різаної рани шкіри репаративну активність гелю «Ротрин-Дента», що підтверджується підвищенням синтезу нуклеїнових кислот – ДНК і РНК у травмованій ділянці

Уперше встановлено нешкідливість гелю «Ротрин-Дента»: він належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини) при внутрішньошлунковому введенні і нанесенні на шкіру, не чинить подразнювальної дії на слизові оболонки за місцевого застосування та позбавлений алергізувальних властивостей. За результатами дослідження отримано патент України № 81932 від 10.07.2013 р. «Комбінований препарат «Ротрин-Дента» у вигляді гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота».

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено новий комбінований гель для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота, що містить такі компоненти: «Ротокан» та триклозан. У промислове виробництво препарат впроваджуватимуть на Публічному акціонерному товаристві «Лубнифарм», Україна. Впровадження гелю «Ротрин-Дента» в стоматологічну практику дозволить розширити асортимент вітчизняних лікарських засобів для місцевої терапії запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота та оптимізувати лікування стоматиту і гінгівіту.

Матеріали наукових досліджень впроваджено в навчальний процес на кафедрах: експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «УМСА», фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, фармакології Буковинського державного медичного університету, фармакології Національного фармацевтичного університету, фармакології ДЗ «Луганський державний медичний університет», фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею автора. Внесок у її виконання полягає у визначенні мети і задач дослідження, розробці методичних підходів до фармакологічного вивчення препарату, проведенні патентно-інформаційного пошуку, експериментальних досліджень, статистичної обробки і аналізу результатів, формулюванні основних положень та висновків дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на: науково-практичній конференції лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів «Актуальні питання клінічної медицини» (Полтава, 2011); міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2012); республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальные проблемы стоматологии» (Узбекистан, Бухара, 2012); науково-практичній конференції «Актуальні питання безпечного застосування ліків» (Тернопіль, 2013); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2013» (Полтава, 2013); Всеросійській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Актуальные вопросы медицинской науки», присвяченій пам'яті академіка М.І. Перельмана (Росія, Ярославль, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 праць, з них 7 статей у наукових фахових журналах, рекомендованих МОН України, 2 статті у закордонних журналах, 6 тез доповідей на наукових конференціях, 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», чотирьох розділів експериментальних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків і списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертації складає 158 сторінок

друкованого тексту. Робота ілюстрована 20 таблицями, 16 рисунками. Перелік використаних джерел містить 226 найменувань (132 – кирилицею, 94 – латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Експериментальні дослідження виконані на 347 лабораторних тваринах, у тому числі на 327 білих статевозрілих щурах лінії Вістар та нелінійних щурах, 10 кролях породи Шиншила та 10 мурчаках згідно методичним рекомендаціям Державного експертного центру МОЗ України [Стефанов О. В., 2001] та принципів Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин та норм біомедичної етики і відповідними Законами України [Мельник В. М., 2002; Стефанов О. В. і співавт., 2009]. Дотримання етичних норм підтверджено комісією з біоетики ВДНЗ України «УМСА» (протокол № 115 від 18.03.2014 р.).

Для дослідження обраний оригінальний комбінований стоматологічний гель «Ротрин-Дента», розроблений науковцями Національного фармацевтичного університету, ПАТ «Лубнифарм» (Україна) та ВДНЗ України «УМСА». Гель містить у своєму складі рослинний препарат «Ротокан» (ВАТ «Лубнифарм», Україна) і триклозан. На етапі скринінгових досліджень для вибору оптимального складу гелю «Ротрин-Дента» досліджували чотири зразки гелю з різним вмістом діючих речовин. Склад діючих речовин на 100 г (%): зразок № 1 – 5 % «Ротокану» і 0,3 % триклозану; зразок № 2 – 5 % «Ротокану» і 0,5% триклозану; зразок № 3 – 10 % «Ротокану» і 0,4 % триклозану; зразок № 4 – 15 % «Ротокану» і 0,4 % триклозану. Як препарати порівняння були використанні гель «Камідент-Здоров'я» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), гель «Диклофенак, 5 %» (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я») та гель з кверцетином, виготовленим екстемпорально із гранул кверцетину відповідно до інструкції (ЗАО НПС «Борщагівський ХФЗ», Україна).

Фармакологічний скринінг здійснювали, оцінюючи репаративну дію на моделі асептичної лінійної різаної рани шкіри щурів [Коньков Д. Г., 2004; Хабриев Р. У., 2005]. Міцність грануляційної тканини оцінювали за показником тензіометрії на 6-й день лікування, а інтенсивність репаративних процесів – за кількістю РНК і ДНК в гомогенаті шкірної рани [Трудолюбова М. Г., 1977]. Також оцінювали ранозагоювальну дію гелю «Ротрин-Дента» на моделі травматичного ушкодження СОПР. Гостру механічну травму моделювали нанесенням дозованої рани на слизову оболонку щоки щурів, які перебували під ефірним наркозом, за допомогою очного трепана діаметром 3 мм [Косенко К. М. і співавт., 2002]. Лікування починали з 2-го дня після нанесення травми, яке тривало протягом 3-х і 7-ми діб. На наступний день після завершення лікування тварин виводили з експерименту, видаляли травмований фрагмент щоки і проводили гістологічні дослідження [Саркісова Д. С., Перова Ю. Л., 1995], за результатами якого оцінювали ефективність ранозагоювальної дії вивчаємих зразків гелю. Гістологічні дослідження виконані на кафедрі патологічної анатомії з біопсійно-секційним курсом ВДНЗУ «УМСА» за консультативної допомоги д.мед.н., професора А. П. Гасюка, за що виражаємо щирі вдячність.

Протизапальну активність гелю «Ротрин-Дента» у порівняльному аспекті з референс-препаратами вивчали на моделях гострого карагенінового і зимозанового набряків стопи щурів [Стефанов О. В., 2001; Kalaczkwskka E., 2002; 2005]. Лікування здійснювали протягом 5-ти діб двічі на добу. В день проведення експерименту гель застосовували за 2 та 1 год до введення флогогенного агенту [Яковлева Л. В., 2008]. Про розвиток модельної патології робили висновок за збільшенням об'єму стопи, який вимірювали за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським (1969). Антиексудативну активність препаратів оцінювали за здатністю зменшувати набряк стопи у дослідних тварин порівняно з контрольною патологією.

Лікувальний ефект гелю «Ротрин-Дента» за умов експериментальної патології досліджували на моделях травматичного стоматиту та експериментального гінгівіту.

Травматичний стоматит моделювали на щурах нанесенням під ефірним наркозом на слизову оболонку обох щік дозованої травми за допомогою очного трепана [Косенко К. М. і співавт., 2002]. Лікування гелем «Ротрин-Дента» та референс-препаратом розпочинали з 2-го дня після моделювання травми. Тварин виводили з експерименту на 5-ту та 8-му добу шляхом тотального кровопускання із серця під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) і вилучали слизову оболонку щоки для біохімічного аналізу. Біохімічні дослідження виконані в лабораторії біохімії (зав. – д.б.н., с.н.с. О.А. Макаренко) відділу біотехнології (зав. – чл.-кор. НААН України, д.б.н., проф. А.П. Левицький) Державної установи «Інститут стоматології НАМН України».

Для оцінки ступеня деструктивних процесів у розвитку запалення визначали активність еластази в тканині слизової оболонки щоки та в сироватці крові [Visser L., 1972; Левицький А. П. і співавт., 2010]. Вміст інгібітора трипсину в сироватці крові визначали за методом К. М. Веремесенко (1988).

Про стан прооксидантно-антиоксидантної системи судили за вмістом ТБК-активних продуктів у слизовій оболонці щоки [Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977] та активністю каталази [Королук М. А. и соавт., 1988].

Для оцінки ступеня осім'янення порожнини рота мікрофлорою досліджували активність уреазы [Гаврилова Л. М., Сегень И. Т., 1966]. Рівень лізоциму в слизовій оболонці щоки та сироватці крові визначали за методом А. П. Левицького (2005). Ступінь дисбіозу порожнини рота досліджували ферментативним методом, заснованим на визначенні співвідношення відносних активностей уреазы та лізоциму [Левицький А. П. і співавт., 2007].

Експериментальний гінгівіт відтворювали в два етапи. Спочатку моделювали дисбіоз ротової порожнини щурів, потім викликали локальне ураження ясен [Левицький А. П. та співавт., 2008]. Дисбіоз відтворювали щоденним внутрішньошлунковим введенням щурам водного розчину лінкоміцину (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) дозою 60 мг/кг впродовж 5-ти діб, після чого на ясна щурів наносили суспензію бджолоїної отрути дозою 2 мг/мл на тварину впродовж 6-ти діб. Лікування досліджуваними засобами починали на 13-ту добу експерименту. Гель «Ротрин-Дента» та препарат порівняння гель «Камідент-Здоров'я» наносили тваринам на уражені ділянки ясен нижньої щелепи двічі на день протягом 9-ти діб. Про терапевтичну ефективність досліджуваних гелів робили висновки на підставі клінічних критеріїв (гіперемія, набряк слизової оболонки, збільшення в об'ємі ясеневих сосочків, кровоточивість ясен), яку виражали в балах [Соколовський В. В., 1971], та оцінки гематологічних показників (рівень лейкоцитів, ШОЕ, лейкоцитарна формула) [Меншиков В. В. и соавт., 1987] у динаміці на 11-ту, 13-ту, 18-ту, 22-гу добу експерименту. На 22-гу добу тварин виводили з експерименту. У гомогенатах слизової оболонки присінку нижньої щелепи та щік щурів визначали рівень кислоти і лужної фосфатази [Камышников В. С., 2000], вміст протеїнів за методом Лоурі [Lowry O. H., 1957], ТБК-активних продуктів [Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977] та відновленого глутатіону [Beutler E. et al., 1963].

Для вивчення антимікробних властивостей гелю «Ротрин-Дента» використано метод дифузії в агар (метод «колодязів») відповідно до методичних рекомендацій [Волянський Ю. Л. і співавт., 2004].

Поряд з фармакологічною активністю гелю «Ротрин-Дента» досліджували його токсикологічні параметри при внутрішньошлунковому введенні та на шкірному нанесенні. Визначали гостру токсичність відповідно до методичних рекомендацій [Стефанов О. В., 2001]. Місцевоподразнювальну дію гелю «Ротрин-Дента» на СОПР білих щурів вивчали за методичними рекомендаціями [Косенко К. М. і співавт., 2002], на слизову оболонку ока кролів відповідно до методичних рекомендацій [Стефанов О. В., 2001]. Алергізувальні властивості гелю «Ротрин-Дента» досліджували на мурчаках відповідно до методичних рекомендацій [Хабриев Р. У., 2005]. Морфологічні дослідження СОПР при дослідженні

місцевоподразнювальної дії проводили за загальноприйнятими в морфології методами [Саркісова Д. С., Перова Ю. Л., 1995].

Весь фактичний матеріал обробляли методами варіаційної статистики (середнє значення та його стандартна похибка) з використанням параметричних (дисперсійний аналіз ANOVA та критерій Данета, рівень значущості $p < 0,05$), непараметричних методів аналізу (критерій Крускала-Уоліса та Мана-Вітні з поправкою Бонфероні, рівень значущості $p < 0,01$), а також критерію χ^2 для якісних показників (рівень значущості $p < 0,05$). Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм STATISTICA 6 [Лапач С. Н. и соавт., 2001; Реброва О. Ю., 2006].

Результати досліджень та їх обговорення. Першим етапом роботи були скринінгові дослідження репаративної активності 4-х зразків гелю «Ротрин-Дента», які відрізнялися різним вмістом «Ротокану» і триклозану. Результати досліджень, проведених на моделі лінійної різаної рани шкіри білих щурів, показали, що найбільшу репаративну активність (80,8 та 71,8 %) виявили зразки гелю з вмістом 10 % «Ротокану» і 0,4 % триклозану та 15 % «Ротокану» і 0,4 % триклозану (№ 3 і № 4 відповідно). Обидва зазначені зразки гелів активно впливали на пластичні процеси в травмованих тканинах шкіри, про що свідчить вірогідне збільшення рівня ДНК і РНК порівняно з показниками тварин контрольної патології ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники репаративної дії зразків гелю «Ротрин-Дента»
на моделі лінійної різаної рани у щурів

Умови дослідю	Репаративна активність за даними тензіометрії, %	ДНК у гомогенаті, мкг/мл	РНК у гомогенаті, мкг/мл
Інтактні тварини (n = 7)	–	20,93±0,70	28,76±1,52
Контрольна патологія (n = 7)	–	17,37±2,09	34,01±0,96*
Гель № 1 (n = 6)	19,3	18,26 ± 1,45	35,17±1,79*
Гель № 2 (n = 6)	20,9	18,22±1,72	35,73±1,96*
Гель № 3 (n = 8)	80,8	27,30±2,60*/**	42,04±2,52*/**
Гель № 4 (n = 8)	71,8	25,86±2,47**	41,09±2,49*/**

Примітки: 1. * – відхилення показника вірогідно по відношенню до інтактних тварин, $p < 0,05$

2. ** – відхилення показника вірогідно по відношенню до контрольної патології, $p < 0,05$

3. n – кількість тварин у групі

З огляду на те, що гель «Ротрин-Дента» призначений для застосування в стоматологічній практиці, вважали за доцільне провести специфічні скринінгові дослідження зразків гелю при травматичному ушкодженні СОПР. За даними морфологічного дослідження встановлено, що гель № 1 з мінімальним вмістом діючих речовин (5 % «Ротокану» та 0,3 % триклозану) після 7-ми днів лікування проявив незначну дію; зберігалися запальна клітинна інфільтрація підслизового шару та його набряк, спостерігалися явища ексудації, які характеризуються наявністю під епітеліальним шаром дифузних запальних інфільтратів у вигляді лейкоцитів, плазмоцитів та лімфоцитів на фоні набряку сполучної тканини.

Лікування зразком гелю № 2, який містить 5 % «Ротокану» і 0,5 % триклозану, протягом 3-х днів супроводжувалося ушкодженням епітелію СОПР. У травмованій слизовій оболонці щоки визначались деструкція, десквамація епітелію і вакуольно-

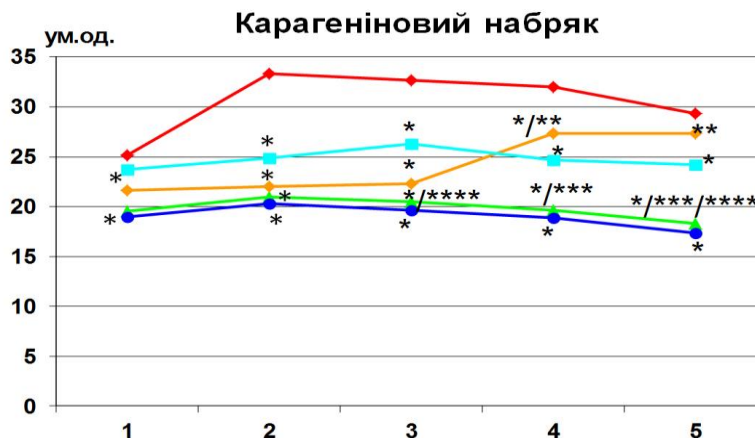
балонна дистрофія епітелію. Через 7 днів лікування спостерігалось зроговіння поверхневих шарів епітелію з його десквамацією. У підлеглий до епітелію сполучній тканині відбувалася проліферація з утворенням пухкої сполучної тканини.

Зразки гелю з вмістом 10 % «Ротокану» і 0,4 % триклозану та вмістом 15 % «Ротокану» і 0,4 % триклозану (№ 3 і № 4 відповідно) виявили оптимальну дію на процеси регенерації СОПР. Через 7 днів лікування спостерігалась підвищена проліферативна активність епітелію з активацією фібробластів і утворенням фіброзної сполучної тканини. Встановлено, що розростання сполучної тканини обумовлюється проліферацією фібробластів на різних стадіях їх секреції. Юні фібробласти навколо себе утворюють основну речовину, а диференційовані фібробласти мають гофроване ядро. Оскільки зразки гелю «Ротрин-Дента» № 3 і № 4 вірогідно не відрізнялися за впливом на репаративну активність на моделі різаної рани шкіри щурів та процеси регенерації при травматичному ушкодженні СОПР, для подальшого дослідження був обраний зразок гелю № 3 з вмістом 10 % «Ротокану» та 0,4 % триклозану.

Порівнянне вивчення впливу гелю «Ротрин-Дента» та референс-препарату гелю «Камідент-Здоров'я» на репаративні процеси на моделі лінійної різаної рани свідчить, що за показником міцності рубця гель «Ротрин-Дента» перевищував у 3,8 рази ефективність гелю «Камідент-Здоров'я» (80,8 проти 21,2 % відповідно, $p < 0,05$). Рівень ДНК і РНК в гомогенаті тканин шкірної рани вірогідно перевищував показники тварин, яких лікували референс-препаратом на 36,8 та 13,6 % відповідно.

У патогенезі більшості захворювань СОПР провідним є розвиток запалення. Тому однією із задач даного дослідження було вивчення протизапального ефекту гелю «Ротрин-Дента» на моделях гострого ексудативного запалення за умов відтворення карагенінового та зимозанового набряків, у механізмі розвитку яких беруть участь різні медіатори запалення.

На моделі карагенінового запалення середня протизапальна активність гелю «Ротрин-Дента» досягала 35 %, гелю «Камідент-Здоров'я» – 18 %, що в 1,9 рази вище, ніж у референс-препарату. Досліджуваний гель виявив вірогідну антиексудативну дію з 1-ї год розвитку набряку, яка тривала впродовж усього експерименту (5 год), тимчасом ефект препарату порівняння гелю «Камідент-Здоров'я» набув вірогідних значень тільки з 2-ї год дослідження. Протизапальна активність гелю «Ротрин-Дента» також перевищувала дію гелю з кверцетином, середня активність якого склала 20 % і була в 1,8 разу нижче за таку досліджуваного гелю. При цьому за протизапальною активністю гель «Ротрин-Дента» не поступався еталонному нестероїдному протизапальному засобу – гелю «Диклофенак, 5 %», протизапальна активність якого складала 37 %, що свідчить про виразну протизапальну дію нового стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» (рис. 1).



Зимозановий набряк

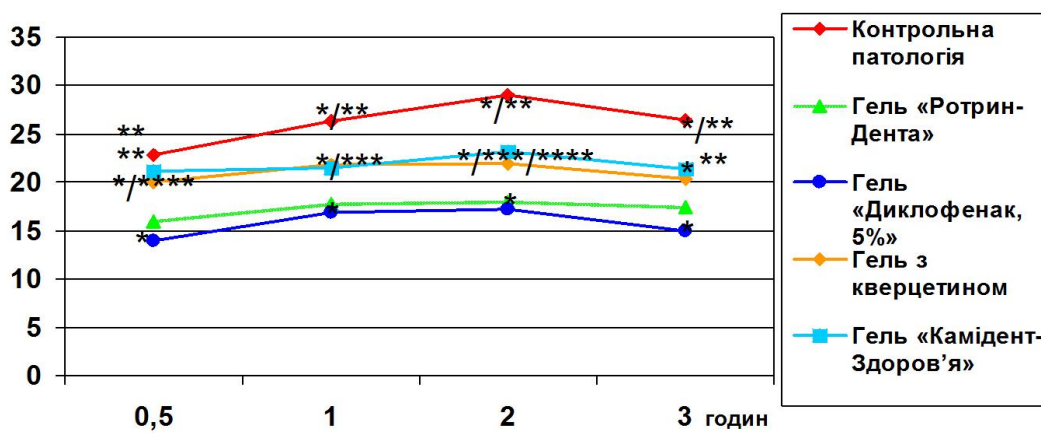


Рис. 1. Протизапальна активність гелю «Ротрин-Дента» та препаратів порівняння
 * – відмінності статистично значущі щодо групи контрольної патології, $p < 0,05$;
 ** – відмінності статистично значущі щодо гелю «Диклофенак, 5 %», $p < 0,05$;
 *** – відмінності статистично значущі щодо гелю з кверцетином, $p < 0,05$;
 **** – відмінності статистично значущі щодо гелю «Камідент-Здоров'я», $p < 0,05$

Встановлена висока протизапальна активність гелю «Ротрин-Дента» на початкових стадіях розвитку ексудативного запалення обумовила його дослідження на моделі зимозанового набряку. Результати дослідження показали, що гель «Ротрин-Дента» вірогідно, відносно контрольної патології, гальмував розвиток набряку стопи щурів вже через півгодини після його розвитку. Стабільний ефект зберігався протягом всього експерименту (3 год), середнє значення протизапальної активності гелю «Ротрин-Дента» дорівнювало 34 %, що було в 2,1 рази вище, ніж у препараті порівняння гелю «Камідент-Здоров'я» ($p < 0,05$). На відміну від гелю «Ротрин-Дента», вірогідна дія гелю «Камідент-Здоров'я», порівнянно з контрольною патологією, починалась повільно – з 1-ї години і тривала протягом наступних 2-х год. Досліджуваний гель «Ротрин-Дента» в 1,8 рази переважав активність гелю з кверцетином і вірогідно не відрізнявся від гелю «Диклофенак, 5 %» (див. рис. 1).

Вища протизапальна активність гелю «Ротрин-Дента» порівняно з гелем «Камідент-Здоров'я», ймовірно, пов'язана з наявністю в його складі «Ротокану».

Таким чином, результати проведених досліджень на моделях гострого карагенінового і зимозанового запалення показали виразну антиексудативну дію гелю «Ротрин-Дента», яка за протизапальною активністю переважала ефект референс-препарату стоматологічного гелю «Камідент-Здоров'я» в 1,9 і 2,1 рази відповідно.

За результатами мікробіологічних досліджень на музейних штаммах мікроорганізмів, які можуть бути присутні в складі мікрофлори при запальних процесах СОПР, встановлена виразна антимікробна активність гелю «Ротрин-Дента» по відношенню до грампозитивних (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *B. subtilis*) і грамнегативних (*E. coli*) мікроорганізмів, зона затримки росту яких складала більше 25 мм, та фонову протигрибкову дію. Основа гелю не мала антимікробної активності. Гель з вмістом 10 % «Ротокану» виявив помірну чутливість до штамів *S. aureus*, *S. pyogenes*, зона затримки росту яких була в середньому в межах 21-24 мм. Це свідчить, що антимікробна активність досліджуваного гелю значною мірою обумовлена другою складовою – наявністю антисептика триклозана.

Враховуючи, що гель «Ротрин-Дента» виявив репаративну, протизапальну, ранозагоювальну та антимікробну дію, важливо було дослідити лікувальну дію гелю в умовах експериментальної патології СОПР, а саме на моделях травматичного стоматиту та експериментального гінгівіту. За результатами вивчення лікувальної дії гелю «Ротрин-Дента» на моделі травматичного стоматиту встановлено, що досліджуваний гель сприяв ефективному гальмуванню запального процесу в слизовій оболонці щоки. На 8-му добу спостереження вірогідно знижувалась активність найбільш важливого маркера запалення – протеолітичного ферменту еластази ($0,037 \pm 0,004$ мкат/кг) відносно показників відповідної по терміну групи контрольної патології ($0,047 \pm 0,003$ мкат/кг, $p < 0,05$). При цьому активність еластази не відрізнялась від рівня, зареєстрованого в інтактних тварин. Гель «Ротрин-Дента» сприяв нормалізації процесів пероксидації та антиоксидантного захисту в слизовій оболонці щоки на 8-му добу експерименту. Вміст ТБК-активних продуктів знизився на 23,2 %, а активність каталази зросла на 30,6 % ($p < 0,05$ відповідно), вірогідно наближаючись до значень в інтактних щурів. Роль каталази важлива в підтримці гомеостазу в ротовій порожнині, оскільки від її активності залежить ступінь нейтралізації перекисів, які виробляються патогенною мікрофлорою порожнини рота. Тому вважається, що висока активність каталази характеризує місцеву опірність мікробним факторам [Левицький А. П. і співавт., 2006]. Лікування травматичного стоматиту гелем «Камідент-Здоров'я» достовірно не вплинуло на маркери запалення – активність еластази, вміст кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність каталази в тканині слизової оболонки щоки тварин, що свідчить про переваги гелю «Ротрин-Дента» за протизапальними та антиоксидантними властивостями над препаратом порівняння.

При дослідженні впливу гелю «Ротрин-Дента» та референс-препарату «Камідент-Здоров'я» на показники неспецифічної резистентності в слизовій оболонці щоки щурів із травматичним стоматитом встановлено, що обидва препарати сприяли достовірному зниженню активності уреазі і ступеня дисбіоза відносно показників нелікованих тварин в зазначені терміни. Однак, на 8-му добу експерименту активність уреазі нормалізувалась тільки під впливом гелю «Ротрин-Дента». Це свідчить, що гель «Ротрин-Дента», гальмуючи активність уреазі, яка не виробляється соматичними клітинами, а синтезується умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою [Левицький А. П. і соавт., 2007], більшою мірою зменшує ступінь осім'янення порожнини рота. Перевагу такого ефекту досліджуваного гелю можна пояснити вмістом в його складі триклозану, який має широкий спектр антимікробної дії [Луцкая И. К., 2007]. Обидва препарати сприяли підсиленню неспецифічного антимікробного захисту, про що свідчить вірогідне підвищення на 8-му добу дослідження в слизовій оболонці щоки тварин активності лізоциму – ферменту, якому належить ключова роль в системі антимікробного захисту ротової порожнини у зв'язку із здатністю руйнувати бактерії та віруси, а також активізувати імуноглобуліни та фагоцитуючі лейкоцити [Левицький А. П., 2005]. Під впливом гелю «Ротрин-Дента» і гелю «Камідент-Здоров'я» активність лізоциму підвищилась $0,312 \pm 0,016$ і $0,298 \pm 0,020$ од/г відповідно, проти $0,217 \pm 0,037$ од/г ($p < 0,05$). На моделі травматичного стоматиту гель «Ротрин-Дента», поряд з місцевим ефектом, виявив системну дію, яка була більш виражена на 8-му добу дослідження. В сироватці крові нормалізувались показники протеазно-інгібіторної системи (активність еластази, вміст інгібітора трипсину) та неспецифічної резистентності (активності лізоциму). Ці ефекти були на рівні препарату порівняння – гелю «Камідент-Здоров'я». Отже, лікування травматичного стоматиту гелем «Ротрин-Дента» на ранніх термінах (5-й день) сприяло ефективнішому, порівняно з гелем «Камідент-Здоров'я», гальмуванню запального процесу, а на пізніх (8-й день) – більш вираженому гальмуванню пероксидного окиснення ліпідів, активності уреазі, що може свідчить про зменшення мікробного осім'янення СОПР [Левицький А. П. і соавт., 2007]. Новий комбінований гель «Ротрин-Дента» має переваги над референс-препаратом гелем «Камідент-Здоров'я» за протизапальною та антиоксидантною дією, а також здатністю підвищувати неспецифічний імунітет у ділянці

запалення. Висока протизапальна активність гелю «Ротрин-Дента», порівняно з гелем «Камідент-Здоров'я», при лікуванні травматичного стоматиту на початкових стадіях розвитку запалення узгоджується з отриманими даними на моделях карагенінового та зимазанового запалення, де ефект гелю «Ротрин-Дента» також починався на ранніх термінах розвитку запального процесу на відміну від гелю «Камідент-Здоров'я», в дії якого спостерігався латентний період.

Встановлені фармакологічні властивості гелю «Ротрин-Дента» були підтверджені й на моделі гінгівіту. Лікування гелем «Ротрин-Дента» впродовж 5-ти діб (18-а доба експерименту) привело до зменшення проявів запалення СОПР в щурів у 2,3 рази ($p < 0,05$) – зменшився запальний набряк ясен, зникли гіперемія, кровоточивість ясен та зменшилися в об'ємі зубоясеневі сосочки (табл. 2), що супроводжувалося вірогідним зниженням кількості лейкоцитів у крові $(19,0 \pm 0,89) \times 10^9/\text{л}$ порівняно з показниками контрольної патології $(27,7 \pm 2,70) \times 10^9/\text{л}$ та тварин, яких лікували гелем «Камідент-Здоров'я» $(23,2 \pm 0,70) \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$ відповідно).

Таблиця 2

Показники оцінки запального процесу в слизовій оболонці присінку нижньої щелепи та щоки щурів на моделі гінгівіту, бали ($\bar{X} \pm S_x$)

Умови досліджу	11 доба	13 доба	18 доба	22 доба
Інтактні тварини (n=6)	0	0	0	0
Гінгівіт (n=6)	0,50±0,22 *	3,33±0,21 *	3,00±0,26 *	2,33±0,21 *
Гінгівіт + гель «Ротрин-Дента» (n=8)	0,57±0,20 *	3,57±0,20 *	1,29±0,18 **/*	0,14±0,14 **/*
Гінгівіт + гель «Камідент-Здоров'я» (n=8)	0,50±0,19 *	3,38±0,18 *	1,88±0,22 **/*	0,88±0,23 **/*

Примітки у табл. 2 і 3: 1. * – відмінності статистично значущі відносно групи інтактних тварин, $p < 0,05$

2. ** – відмінності статистично значущі відносно групи тварин з гінгівітом, $p < 0,05$

3. *** – відмінності статистично значущі відносно групи з препаратом порівняння, $p < 0,05$

4. n – кількість тварин у групі

Збільшення термінів лікування гелем «Ротрин-Дента» до 9-ти діб (22-а доба експерименту) сприяло відновленню слизової оболонки присінку порожнини рота і щоки у щурів та гальмуванню запального процесу. Аплікації досліджуваного гелю сприяли вірогідному відносно показників тварин групи контрольної патології зниженню в СОПР активності кислої і лужної фосфатази – ферментів, які є маркерами запалення ($p < 0,05$), відновленню прооксидантно-антиоксидантної рівноваги – рівень відновленого глутатіону та ТБК-активних продуктів знаходився в межах значень інтактних тварин (табл. 3). На відновлення білоксинтетичних та детоксикаційних процесів під впливом досліджуваного гелю вказувало вірогідне зниження вмісту загального білка у тканинах слизової оболонки щоки $(1,04 \pm 0,09$ проти $1,40 \pm 0,06$ мг/г в контролі, $p < 0,05$).

За клінічними ознаками, а також за впливом на активність кислої фосфатази та вміст ТБК-активних продуктів і відновленого глутатіону, терапевтичний ефект досліджуваного гелю перевершував дію «Камідент-Здоров'я» ($p < 0,05$). Виразний лікувальний ефект гелю «Ротрин-Дента» виявлявся в обох досліджуваних ділянках

слизової оболонки порожнини рота, на відміну від гелю «Камідент-Здоров'я», і був вірогідно вище, ніж у препараті порівняння, на слизовій оболонці присінку нижньої щелепи щурів, де відбувалася максимальна ушкоджувальна дія бджолоїної отрути.

Таблиця 3

Вплив гелю «Ротрин-Дента» та препарату порівняння на біохімічні показники слизової оболонки присінку нижньої щелепи у щурів

із моделлю гінгівіту ($\bar{X} \pm S_x$)

Умови досліджу	Лужна фосфатаза, ммоль/год·л	Кисла фосфатаза, ммоль/год·л	Відновлений глутатіон, мкмоль/г	ТБК-активні продукти, мкмоль/г
Інтактні тварини (n=6)	0,60±0,10	1,05±0,20	3,50±0,10	47,65±3,89
Гінгівіт (n=6)	1,97±0,41 *	2,49±0,37 *	2,58±0,10 *	96,36±5,80 *
Гінгівіт + гель «Ротрин-Дента» (n=8)	0,75±0,05 **	1,03±0,13 **/**	3,71±0,17 **/**	52,24±3,54 **/**
Гінгівіт+ гель «Камідент-Здоров'я» (n=8)	0,93±0,19	1,76±0,24	3,11±0,14 **	65,38±3,52 **/**

Усунення місцевих проявів запалення під впливом гелю «Ротрин-Дента» узгоджувалося з поліпшенням загальноклінічних показників крові на 22-гу добу експерименту. Вірогідно знижувались ШОЕ та кількість лейкоцитів у крові (в 2,3 та 1,7 рази відповідно) порівняно з показниками нелікованих тварин, які відновлювалися до значень інтактних щурів. Нормалізувалася кількість лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів – основного джерела потужного протеолітичного ферменту еластази в порожнині рота [Кізім О. О. і співавт., 2005; Есаян З.В., 2005], що вказує на гальмування запального процесу. Рівень лімфоцитів вірогідно перевищував показники тварин, яких лікували гелем «Камідент-Здоров'я». Референс-препарат на 22-гу добу вірогідно знижував лейкоцитоз, кількість сегментоядерних нейтрофілів, проте при цьому залишалась високою ШОЕ та зберігалася лімфоцитопенія.

Отже, новий комбінований стоматологічний гель «Ротрин-Дента» чинить виражену лікувальну дію на моделі експериментального гінгівіту в щурів, яка перевищує ефект препарату порівняння гелю «Камідент-Здоров'я», що виявляється позитивним впливом на динаміку регресу запалення слизової оболонки ясен та відновленні гематологічних показників.

За результатами дослідження гострої токсичності встановлено, що гель «Ротрин-Дента» не призводить до загибелі тварин при внутрішньошлунковому шляху введення дозою 5000 мг/кг та при наскірному нанесенні дозою 2810 мг/кг, що дозволяє віднести його до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

При вивченні специфічної токсичної дії експериментально доведено відсутність місцевоподразнювальної дії гелю «Ротрин-Дента» на СОПР щурів, що підтверджено гістологічними дослідженнями, та на слизову оболонку ока кролів. За методом кон'юнктивальної проби на мурчаках світлої масті, як більш чутливому виді тварин, встановлено, що гель «Ротрин-Дента» не чинить алергізувальної дії.

Таким чином, встановлений спектр фармакологічної дії у поєднанні з нешкідливістю дозволяє рекомендувати гель «Ротрин-Дента» для подальшого клінічного

дослідження з метою впровадження в стоматологічну практику для лікування запальних захворювань СОПР (стоматиту, гінгівіту).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального науково-практичного завдання фармакології, що полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності застосування нового комбінованого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

1. У скринінгових дослідженнях репаративної активності на моделях лінійної різаної рани шкіри білих щурів і травматичного ушкодження слизової оболонки порожнини рота визначено оптимальний склад нового комбінованого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента», що містить як діючі речовини 10 % «Ротокану» та 0,4 % триклозану. Гель «Ротрин-Дента» на моделі лінійної різаної рани переважав за репаративною активністю препарат порівняння – стоматологічний гель «Камідент-Здоров'я», що виявлялося в збільшенні міцності рубця в 3,8 рази ($p < 0,05$) і підвищенні рівня ДНК та РНК в ушкодженій тканині на 36,8 та 13,6 % відповідно.

2. Гелю «Ротрин-Дента» притаманна виражена протизапальна дія, яка виявлялася на експериментальних моделях гострого ексудативного запалення, відтвореного з використанням різних флогогенів (карагеніну та зимозану). За сумарною антиексудативною активністю на двох моделях гель «Ротрин-Дента» переважав аналогічний ефект препаратів порівняння – гелю «Камідент-Здоров'я» в 2,0 рази і гелю з кверцетином в 1,8 рази та був на рівні гелю «Диклофенак, 5 %».

3. В умовах *in vitro* встановлено виразну антимікробну активність гелю «Ротрин-Дента» до грампозитивних (*S. aureus*, *S. pyogenes*, *B. subtilis*) і грамнегативних (*E. coli*) мікроорганізмів, яка переважала ефективність референс-препарату гелю «Камідент-Здоров'я».

4. Встановлено лікувальну дію гелю «Ротрин-Дента» на моделі травматичного стоматиту. Застосування гелю протягом 5-ти та 8-ми днів сприяло гальмуванню запального процесу в слизовій оболонці щоки: знижувались активність еластази і вміст кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів в середньому на 18,4 та 12,8 % відповідно, що відбувалось на тлі підвищення активності антиоксидантної системи (активності каталази в середньому на 31,4 %) і неспецифічного антимікробного захисту (активність лізоциму зросла, а уреазі – знизилась в середньому на 27,2 та 63,4 % відповідно) та зниження ступеня дисбіозу в 3,8 рази. Гель «Ротрин-Дента» перевершував референс-препарат гель «Камідент-Здоров'я» за протизапальною і антиоксидантною дією та здатністю підвищувати антимікробний захист і пригнічувати розмноження умовно-патогенної мікрофлори у вогнищі запалення.

5. На моделі експериментального гінгівіту в щурів гель «Ротрин-Дента» пригнічував розвиток запалення слизової оболонки (зникали гіперемія, набряк зубоясневих сосочків, кровоточивість ясен) та поліпшував гематологічні показники. В уражених ділянках слизової оболонки присінку нижньої щелепи та щоки знижувалася активність кислоти та лужної фосфатази, відновлювався прооксидантно-антиоксидантний баланс (у середньому рівень відновленого глутатіону підвищився в 1,4 рази, ТБК-активних продуктів знизився в 1,8 рази), відновлювались білоксинтетичні процеси. Терапевтичний ефект досліджуваного гелю переважав дію препарату порівняння гелю «Камідент-Здоров'я» в слизовій оболонці присінку нижньої щелепи.

6. За результатами вивчення гострої токсичності гель «Ротрин-Дента» належить до IV класу токсичності (малотоксичні речовини) при внутрішньошлунковому введенні та нанесенні на шкіру. Гель не чинить подразнювальної дії на слизову оболонку порожнини рота, що підтверджено гістологічно, та не виявляє алергізувальної дії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дев'яткіна Н. М. Стоматологічні гелі як сучасна лікарська форма для лікування й профілактики інфекційно-запальних захворювань порожнини рота / Н. М. Дев'яткіна, О. М. Важнича, Т. О. Петрушанко, Т. О. Дев'яткіна // Український стоматологічний альманах. – 2010. – № 3. – С. 3-7. *(Внесок дисертанта – проведено пошук наукової інформації, написання статті).*
2. Дев'яткіна Н. М. Морфологічні зміни при травматичному ушкодженні слизової оболонки порожнини рота щурів (Частина I) / Н. М. Дев'яткіна, Д. Є. Ніколенко, О. Є. Дев'яткін, С. Ю. Чечотіна // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип. 4, Т. 1(96). – С. 193-195. *(Внесок дисертанта – проведено експериментальні дослідження, їх оцінка, підготовка матеріалу до друку).*
3. Дев'яткіна Н. М. Скринінг ранозагоювальної дії нового стоматологічного гелю на основі рослинного препарату та синтетичного антисептика (Морфологічні дослідження, частина II) / В. М. Бобирьов, Н. М. Дев'яткіна, Ю. О. Беспала, Д. Є. Ніколенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 2 (100). – С. 240-244. *(Внесок дисертанта – проведено експериментальні дослідження, аналіз результатів, написання статті).*
4. Дев'яткіна Н. М. Вивчення гострої токсичності комбінованого гелю «Ротрин-Дента» / Н. М. Дев'яткіна // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13. Вип. 2(42.). – С. 194-198.
5. Дев'яткіна Н. М. Вивчення лікувальної дії нового комбінованого гелю «Ротрин-Дента» на моделі травматичного стоматиту в щурів / В. М. Бобирьов, Н. М. Дев'яткіна, О. Є. Дев'яткін // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 4-5. – С. 31-36. *(Внесок дисертанта – проведено експериментальні дослідження, обробка матеріалу, написання статті).*
6. Дев'яткіна Н. Н. Влияние нового геля «Ротрин-Дента» на динамику некоторых показателей на фоне экспериментального гингивита / Н. Н. Дев'яткіна // Curierul Medical. – Moldova, Chisinau, 2013. – Vol. 56, № 5. – P. 92-95.
7. Дев'яткіна Н. Н. Влияние нового комбинированного стоматологического геля «Ротрин-Дента» на биохимические показатели слизистой оболочки полости рта крыс при экспериментальном гингивите / Н. Н. Дев'яткіна, А. Е. Дев'яткін // Современные достижения азербайджанской медицины : Квартальный научно-практический журнал. – Азербайджан, Баку, 2013. – № 3. – С. 179-183. *(Внесок дисертанта – проведено планування та виконання експериментальних досліджень, аналіз результатів, написання статті).*
8. Дев'яткіна Н. М. Нові механізми дії ромашки й календули як основа їх застосування в сучасних лікарських засобах для стоматологічної практики / В. М. Бобирьов, Н. М. Дев'яткіна // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 1(37). – С. 3-9. *(Внесок дисертанта – проведено пошук наукової інформації, написання статті).*
9. Дев'яткіна Н. М. Оцінка репаративної активності гелю «Ротрин-Дента» на моделі лінійної різаної рани / Н. М. Дев'яткіна // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т. 14. – Вип. 2(46). – С. 133-136.
10. Пат. 81932 Україна МПК (2013.01) А61К 6/00. Комбінований препарат «Ротрин-Дента» у вигляді гелю для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота / Беспала Ю. О., Баранова І. І., Дев'яткіна Т. О., Дев'яткіна Н. М., Дев'яткін О. Є., Бобирьов В. М. ; заявник Нац. фарм. ун-т. ; патентовласник Відкрите акціонерне товариство «Лубнифарм». – № u 4201302086 ; заявл. 19.02.13 ; опубл. 10.07.13 ; Бюл. № 13. – 3 с. *(Внесок дисертанта – проведено планування та виконання експериментальних досліджень, аналіз результатів).*
11. Дев'яткіна Н. М. Оцінка подразнювальної дії нового гелю на слизову оболонку порожнини рота / Н. М. Дев'яткіна // «Актуальні питання клінічної медицини» : наук.-

практ. конф. лікарів-інтернів, магістрів та клінічних ординаторів, 27 квіт. 2011 р., Полтава : тези доп. – Полтава, 2011. – С. 33.

12. Дев'яткіна Н. М. Мікроскопічна характеристика тканини губи за умов дослідження можливої подразнювальної дії нового гелю / Н. М. Дев'яткіна // «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 19-20 квіт. 2012 р., Одеса : тези доп. – Одеса, 2012. – С. 85.

13. Девяткина Н. Н. Исследование алергизирующих свойств нового стоматологического геля / Н. Н. Девяткина, С. Ю. Чечотина, А. Е. Девяткин // «Актуальные проблемы стоматологии» : науч.-практ. конф. с международным участием, 8 нояб. 2012 г., Бухара, Узбекистан : тезисы. – Бухара, 2012. – С. 43. (*Внесок дисертанта – проведено планування та виконання експериментальних досліджень, аналіз результатів, написання тез*).

14. Дев'яткіна Н. М. Вплив стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» на системні показники крові при лікуванні експериментального травматичного стоматиту / Н. М. Дев'яткіна, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна // «Актуальні питання безпечного застосування ліків» : наук.-практ. конф., 17-18 жовт. 2013 р., Тернопіль : тези доп. – Тернопіль, 2013. – С. 27. (*Внесок дисертанта – проведено планування та виконання експериментальних досліджень, аналіз результатів, написання тез*).

15. Дев'яткіна Н. М. Дослідження актиексудативної дії нового стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» / Н. М. Дев'яткіна, С. Ю. Чечотіна, О. Є. Дев'яткін // «Медична наука – 2013» : Всеукраїнська наук.-практ. конф., 22 листоп. 2013 р., Полтава : матеріали. – Полтава, 2013. – С. 7-8. (*Внесок дисертанта – проведено планування та виконання експериментальних досліджень, аналіз результатів, написання тез*).

16. Девяткина Н. Н. Сравнительное изучение антибактериальных свойств нового комбинированного геля «Ротрин-Дента» / Н. Н. Девяткина // «Актуальные вопросы медицинской науки» : Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием, посвященная памяти академика М.И. Перельмана, 24-25 апреля 2014 г., Россия, Ярославль : тезисы. – Ярославль, 2014. – С. 62.

АНОТАЦІЯ

Дев'яткіна Н.М. Експериментальне дослідження гелю на основі рослинного препарату та синтетичного антисептика як засобу лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2014.

У дисертації експериментально обґрунтовано доцільність застосування нового вітчизняного комбінованого стоматологічного гелю «Ротрин-Дента» для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Гель «Ротрин-Дента», який містить у своєму складі «Ротокан» і триклозан, виявляє виражену протизапальну дію на моделях гострого ексудативного запалення, яка переважала активність гелю «Камідент-Здоров'я» і наближалася до активності гелю «Диклофенак, 5 %». Встановлені репаративні властивості гелю «Ротрин-Дента», які підтверджені підвищенням міцності післяопераційного рубця лінійної різаної рани шкіри білих щурів і стимулювальним впливом на синтез нуклеїнових кислот в травмованій ділянці шкіри. Гелю «Ротрин-Дента» притаманні антимікробні властивості. Доведена лікувальна ефективність гелю «Ротрин-Дента» в умовах експериментальної патології (гострий травматичний стоматит і гінгівіт), яка забезпечується впливом препарату на її патогенетичні ланки. Встановлена нешкідливість гелю «Ротрин-Дента». За показником ЛД₅₀ він належить до малотоксичних речовин, не чинить подразнювальної дії на слизову оболонку порожнини рота за місцевого застосування та позбавлений алергізувальних властивостей.

Ключові слова: комбінований гель, «Ротокан», триклозан, запальні захворювання слизової оболонки порожнини рота, лікування.

АННОТАЦІЯ

Девяткина Н.Н. Экспериментальное исследование геля на основе растительного препарата и синтетического антисептика как средства лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2014.

Диссертационная работа посвящена экспериментальному обоснованию целесообразности применения нового отечественного комбинированного стоматологического геля «Ротрин-Дента» для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта.

В скрининговых исследованиях по репаративной активности на моделях линейной резаной раны кожи и травматического повреждения слизистой оболочки полости рта белых крыс определен оптимальный состав нового комбинированного геля «Ротрин-Дента», содержащего 10 % ротокана и 0,4 % триклозана. Одним из механизмов репаративного действия геля «Ротрин-Дента» является стимулирующее влияние на синтез нуклеиновых кислот.

Показано наличие у геля «Ротрин-Дента» выраженной противовоспалительной активности на двух моделях воспаления (карагениновом и зимозановом), реализация которой обусловлена угнетающим влиянием на активность биогенных аминов, циклооксигеназный и липоксигеназный метаболизм арахидоновой кислоты.

В опытах *in vitro* методом диффузии в агар (метод «колодцев») установлена антимикробная активность геля «Ротрин-Дента».

Доказано лечебное действие геля «Ротрин-Дента» на модели травматического стоматита. Применение геля в течение 5 дней и в большей степени в течение 8 дней способствовало уменьшению воспалительного процесса, о чём свидетельствовало снижение в слизистой оболочке щеки активности протеолитического фермента эластазы и содержания конечных продуктов перекисного окисления на фоне повышения активности антиоксидантной системы (активности каталазы), неспецифической антимикробной защиты (снижение активности уреазы и повышение активности лизоцима) и снижения степени дисбиоза.

Гель «Ротрин-Дента» превосходил препарат сравнения гель «Камидент-Здоровье» по противовоспалительному, антиоксидантному действию и способности повышать неспецифическую резистентность в слизистой оболочке щеки.

Установлена терапевтическая эффективность геля «Ротрин-Дента» на модели экспериментального гингивита. Препарат оказывал более выраженное влияние на динамику регресса клинических признаков заболевания (гиперемия, отек зубодесневых сосочков, кровоточивость десен) и восстановление гематологических показателей, отражающих процесс воспаления, по сравнению с референс-препаратом.

Преимущество геля «Ротрин-Дента» проявлялось также в достоверно значимом относительно препарата сравнения снижении активности кислой фосфатазы и щелочной фосфатазы, показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса в слизистой оболочке преддверия нижней челюсти.

Лечебное действие геля «Ротрин-Дента» в условиях экспериментальной патологии слизистой оболочки полости рта реализуется за счёт его противовоспалительного, репаративного, антимикробного, антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия.

Внутрижелудочное введение геля в дозе 5000 мг/кг и его нанесение на кожу в дозе 2810 мг/кг не вызывает гибели животных. Результаты токсикологического изучения геля «Ротрин-Дента» показали, что он относится к IV классу токсичности (малотоксичные вещества).

Доказано отсутствие местнораздражающего действия на слизистую оболочку полости рта, что подтверждено гистологическими исследованиями, и аллергизирующего действия.

Ключевые слова: комбинированный гель, «Ротокан», триклозан, воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта, лечение.

SUMMARY

Deviatkina N.M. Experimental research of phytogetic antiseptic-containing gel as a therapeutic agent in the treatment of inflammatory conditions of oral mucosa. – As a manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences 14.03.05 – Pharmacology. – Odesa National Medical University, Ministry of Healthcare of Ukraine, Odesa, 2014.

The thesis is devoted to experimental justification of the appropriateness in applying a new domestic multi-purpose oral gel “Rotrin-Denta” designed for the therapy of inflammatory conditions of oral mucosa.

The gel “Rotrin-Denta” containing “Rotocan” and Triclosan demonstrates pronounced anti-inflammatory effects in series of modeled acute exudative inflammation. Its anti-inflammatory action exceeds that produced by “Camident-Health” and approaches the therapeutic action produced by “Dicolfenac, 5 %”. The research has shown marked reparative properties of the “Rotrin-Denta” gel, which were justified by increased strength of post-operative scars of linear cut wound on the skin of white rats and stimulating effects on the synthesis of nucleic acids in traumatized skin areas. The “Rotrin-Denta” gel also possesses antimicrobial properties. Therapeutic efficiency of the gel has been proven by modeled pathological conditions (acute traumatic stomatitis and gingivitis), which is due to the effect produced by the medicine on all the pathogenetic links. The study has demonstrated nontoxicity of the “Rotrin-Denta” gel. By LD₅₀ it is classified as a low toxic substance and does not irritate oral mucosa when applied topically. The gel is anallergic as well.

Key words: multi-purpose gel, “Rotocan”, Triclosan, inflammatory conditions of oral mucosa, therapy.