

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет

СТЕФАНІВ ІВАН ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК: 615.454.1:616.147.17-007.64

**ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО  
РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ «КАСДЕНТ» ДЛЯ ЛІКУВАННЯ  
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ ТА СЛИЗОВОЇ  
ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ**

14.03.05 – фармакологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Харків-2021

**Дисертацією є рукопис.**

Робота виконана в Національному фармацевтичному університеті МОЗ України (м. Харків)

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений діяч науки та техніки України  
ЯКОВЛЄВА Лариса Василівна  
Національний фармацевтичний університет (м. Харків),  
професор кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки та техніки України  
НІЖЕНКОВСЬКА Ірина Володимирівна,  
Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця  
МОЗ України (м. Київ),  
завідувачка кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії

доктор медичних наук, професор,  
ВОЛОЩУК Наталія Іванівна,  
Вінницький національний медичний університет ім. М.О. Пирогова, завідувачка кафедри фармакології

Захист відбудеться «\_\_»\_\_\_\_\_2021р. о \_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.)

Автореферат розісланий «\_\_»\_\_\_\_\_2021р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор фармацевтичних наук, професор

К.Г.Щокіна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Запальні захворювання пародонту та слизової оболонки ротової порожнини (СОРП) є актуальною проблемою сучасної стоматології, що зумовлено значною питомою вагою зазначених патологій в структурі стоматологічних захворювань, їх впливом на загальний стан організму та суттєвими матеріальними затратами на їх профілактику та лікування (Антоненко М. Ю., 2012).

До захворювань ясен схильні 70-80% населення. Пародонтологія встановила, що пародонтит і гінгівіт практично є двома взаємозв'язаними формами захворювань ясен. Спочатку виникає запальний процес в тканинах ясен – це гінгівіт, потім до процесу залучаються найближчі структури пародонту (зубоясенева зв'язка і альвеолярна кістка) – розвивається пародонтит. Гінгівіт – запалення ясен, що викликане несприятливою дією місцевих і загальних чинників, і яке обумовлене порушенням цілісності зубоясеневого з'єднання. Ознаками гінгівіту є кровоточивість, почервоніння, набряклість, неприємний запах з рота, наявність м'якого зубного нальоту і зубного каменя. Якщо лікування гінгівіту не проводиться, то захворювання ускладнюється пародонтитом, що призводить до випадіння зубів, просідання ясен і розбіжності зубів. Пародонтит – запалення тканин пародонту, що характеризується прогресуючим руйнуванням пародонту і кісткової тканини. Ознаки пародонтиту такі ж, як і при гінгівіті, але мають більш виражений характер і супроводжуються утворенням ясенних кишень (Данилевський Н.Ф., 2011; Борисенко А.В., Антоненко М.Ю., Сідельнікова Л.Ф., 2011; Мельничук Г.М., Рожко М.М., Завербна Л.В., 2011).

Лікування захворювань пародонту – процес досить складний і тривалий. Мета лікування- усунення етіологічних чинників (причин) та дії на причинні ланки захворювань з метою відновлення структурних і функціональних властивостей елементів, складових пародонту (Хоменко Л.О., Марушко Ю.В., Московенко О.Д., Дуда О.В., 2015; Черкашин Д.С., Григорович Э.Ш., Городилов Р.В., 2009; Трезубов Л.М., Мишнев И.В., Марусов А.М. и др., 1999).

Стоматологічна терапія запальних процесів потребує комплексного застосування антимікробних, протизапальних засобів та таких, що сприяють відновленню ушкоджених тканин ротової порожнини.

Сучасні засоби для лікування та профілактики захворювань пародонту включають в себе різні групи препаратів: антисептики, антибіотики, сульфаніламідні, протеолітичні ферменти та препарати рослинного походження, які виявляють протизапальні, антиоксидантні, мембраностабілізуювальні та антимікробні властивості.

З огляду на неспецифічну природу гінгівіту і пародонтиту серйозною проблемою залишається вибір оптимальної тактики лікування та ефективних лікарських засобів. У цьому аспекті принципово новим напрямком фармакології є пошук нових засобів з комплексною дією, які поєднують декілька видів активностей – антиоксидантну, протизапальну, мембраностабілізуювальну, репаративну та антимікробну. Перспективним напрямком є створення засобів на основі ЛР, що традиційно використовуються у народній медицині для лікування стоматологічних захворювань (настої, відвари, збори, настойки, екстракти, та ін.)

(Гродзінський А.М., 1990). На сьогодні в медицині для лікування запальних захворювань СОРП використовують такі препарати як Фітодент, Елекасол, Ротокан, Мараславін та лікарські рослини для виготовлення настоїв та відварів: *Ромашка лікарська, Нагідки лікарські, Шавлія лікарська* та інші (Компендіум URL, 2018; РОТОКАН URL, 2018; Патент РФ №2011376, Бюл. изобр., 1994, №8).

Результати багатьох експериментальних досліджень свідчать про можливість і доцільність використання фітопрепаратів для лікування запальних захворювань пародонту та СОРП (Рецепты народной медицины URL, 2018).

Дана дисертаційна робота присвячена експериментальному фармакологічному вивченню нового комбінованого препарату «Касдент» у вигляді 40% спиртової настойки (пат.66282 України: МПК А61К6/00. № u201107930, опубл. 26.12.2011, Бюл. №24), для якої використані лікарські рослини, що традиційно застосовуються у народній медицині для лікування запальних захворювань СОРП: кореневища і корені родовика (*Sanguisorbae rhizomata et radices*), айру (*Rhizoma Calami*) і солодки (*Glycyrrhizae radices*).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету на тему: «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів». Шифр держреєстрації 0114U000956, 2014-2023 рр. Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми.

**Мета і завдання дослідження.** Мета дисертаційного дослідження – експериментальне обґрунтування доцільності створення нового рослинного препарату «Касдент» для лікування захворювань пародонту та СОРП.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- Провести скринінгове дослідження з встановлення клінічно ефективного розведення препарату «Касдент» на моделі гінгівіту у щурів за протизапальною активністю та біохімічними і морфологічними показниками.

- Вивчити протизапальну, ранозагоювальну, мембраностабілізуювальну, капіляррозміцнюючу активність препарату «Касдент» в експерименті.

- Вивчити протизапальну та антиоксидантну активність препарату «Касдент» на моделях запалення пародонту та слизової оболонки ротової порожнини близьких до захворювань у людей (стоматит, гінгівіт та пародонтит).

- Дослідити лікувальну ефективність препарату при відтворенні експериментального пародонтиту, гінгівіту та стоматиту за морфофункціональними, клінічними та біохімічними ознаками, що відповідають захворюванням у людини.

- Дослідити окремі токсикологічні характеристики настойки «Касдент»: гостру та підгостру токсичності, місцевопоздразнювальну дію, алергенні властивості.

**Об'єкт дослідження** – запальні захворювання пародонту та слизової оболонки ротової порожнини.

**Предмет дослідження** – фармакологічна активність і безпечність 40% спиртової настойки «Касдент» в умовах експериментальних патологій СОРП.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У дисертаційній роботі вперше викладено матеріали експериментального вивчення комплексного засобу,

настойки «Касдент» при різних стоматологічних захворюваннях у дослідах на щурах. Скринінговими дослідженнями встановлено, що співвідношення настойки «Касдент» до дистильованої води 1:3 на моделі гінгівіту у щурів було найефективнішим серед тих досліджених співвідношень: 1:1,5; 1:2; 1:3.

На моделі карагенінового набряку лапи у щурів настойка «Касдент» у розведенні 1:3 виявляє помірну протизапальну активність (20%), в той час як ПП, настойка «Фітодент» такої активності не виявляє. Результати експериментів свідчать, що настойка «Касдент» виявляє капілярозміцнюючі властивості, які більш ніж в 1,5 рази перевищують показники контрольної групи, мембраностабілізуючу дію, що в 1,4 разу перевищує групу контролю, ранозагоювальний ефект настойки в 2 рази перевищує групу контролю.

Експериментальними дослідженнями вперше доведено доцільність застосування настойки «Касдент» для лікування захворювань пародонту та СОРП, що має виражену протизапальну, мембранопротекторну та антиоксидантну дію.

За умови гінгівіту настойка «Касдент» виявляє виражений позитивний вплив на стан цитоплазматичних мембран за рахунок антиоксидантного ефекту. Лікування настойкою «Касдент» сприяло зниженню запалення в РП, про це свідчить зменшення активності КФ та ЛФ у гомогенаті СО нижньої щелепи щурів, нормалізації про/антиоксидантного балансу.

За умови лікування щурів з ХГП, виявлено, що лікувальна дія настойки різко підвищувала в сироватці крові і в гомогенаті ясен рівень АОЗ – активність каталази у 1,8 і 2,0 рази та ВГ в 1,4 разу відповідно, гальмувала процеси ПОЛ (в 1,6-1,8 разу), що може свідчити про потужні антиоксидантні властивості.

На моделі місцевого ураження СО ротової порожнини, викликаного 10% розчином їдкою натру (стоматит), настойка «Касдент» скорочує термін лікування у разі місцевого застосування. Настойка «Касдент» виявляє чітку антиоксидантну дію, що забезпечена багатим вмістом флавоноїдів у рослинах досліджуваного засобу.

Встановлено, що настойка «Касдент» при внутрішньошлунковому введенні безпечна, відноситься до VI класу токсичності (ЛД<sub>50</sub>>20 мг/кг, відносно нешкідливий засіб).

За результатами досліджень отримано патент України на корисну модель №89076 від 10.04.2014.

**Практичне значення отриманих результатів.** Наведені в дисертаційній роботі результати експериментального дослідження запропонованої комплексної настойки «Касдент», що містить БАР з кореневищ аїру, коренів солодки та коренів та кореневищ родовика, підтверджено гістологічними дослідженнями, що засвідчують його виразну ефективність при різних експериментальних стоматологічних захворюваннях. Настойка «Касдент» скорочує термін лікування за умови місцевого застосування.

За результатами дисертаційної роботи опублікований інформаційний лист «Протизапальна дія рослинної настойки «Касдент» при лікуванні слизової оболонки ротової порожнини» - №101-2019. Впровадження даного інформаційного листа підтверджено актами.

**Особистий внесок здобувача.** Безпосередньо автором здійснено:

- Інформаційний пошук та проаналізована наукова література за темою дисертації.

- У співавторстві з науковим керівником визначені мета і задачі дослідження, розроблені методичні підходи, відповідно до яких обрано моделі та методи виконання експериментальної частини дисертаційної роботи.

- Автор обґрунтував актуальність проблеми, виконав експериментальні дослідження, провів статистичний аналіз одержаних цифрових даних та їх узагальнення.

Експериментальну частину роботи виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ) Національного фармацевтичного університету. Біохімічні та морфологічні дослідження виконані разом зі співробітниками ЦНДЛ НФаУ. Гістоморфологічні дослідження проведено за консультативної допомоги канд. біол. наук Лар'яновської Ю.Б.

Співавторами наукових праць є науковий керівник, проф. Яковлева Л. В., та науковці, спільно з якими проведені дослідження – Лар'яновська Ю. Б., Гращенкова С. А., Лебединець І.О. та фахівець з технології, доцент каф. ІПКСФ НФаУ Шульга Л. І. (2011 р.), яка розробила настойку «Касдент».

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: 4-а конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2011); III Всеукраїнська науково-практична конференція «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 30-31 жовтня 2012); XXX Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 23 травня 2013 р.); VIII Международная (XVII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 21 марта 2013); 5 науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 27-28 вересня 2013); Науково-практична конференція «Сучасні проблеми біологічної хімії» (Харків, НФаУ, 2013); VII Науково-практична internet-конференція «Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 20 листопада 2014 р.); II Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 12-13 листопада, 2015 р.); VIII науково-практична конференція «Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 26-27 листопада 2015 р.); II Міжнародна науково-практична internet-конференція «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків 21-23 березня 2016 р.); IX Науково-практична інтернет-конференція за участю міжнародних спеціалістів «Фармакоэкономика в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 23 березня 2017р.); X Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Фармакоэкономика в Україні: стан і перспективи розвитку» (Харків, НФаУ, 2018 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць: 9 статей, серед яких 5 – у наукових профільних виданнях, рекомендованих МОН України, 3 – у зарубіжних наукових виданнях, одна з яких у науковому виданні ЄС, 1 стаття у науковому виданні не рекомендованому МОН; 1 патент України, 1 інформаційний лист та 14 тез доповідей.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 236 сторінках комп'ютерного друку, включає анотації українською та англійською мовами, вступ, 5 розділів (огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», три розділи з описанням результатів власних досліджень та розділ з аналізом та узагальненням результатів), загальні висновки та список використаних джерел. Робота ілюстрована 38 таблицями, 49 рисунками. Список використаних джерел містить 211 найменувань, з них 166 кирилицею та 45 латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Основними складовими компонентами настойки «Касдент» є дубильні речовини, поліфенольні сполуки, флавоноїди, органічні кислоти, гідроксикоричні кислоти, ефірна олія, макро- та мікроелементи.

Контроль дослідних зразків настойки проводили за якісним та кількісним складом фенольних сполук (Шульга Л.І., 2018). Виходячи з мети і завдань дисертаційної роботи, експериментальні дослідження були виконані за дизайном, наведеним на рис. 1.

У дослідженнях використовували щурів як добре вивчений вид тварин і зручний для відтворення різних стоматологічних захворювань СОРП, аналогічних захворюванням людини, та мурчаків – при вивченні сенсibiliзуючої дії. Утримання тварин відповідало діючим правилам по пристроях, обладнанню та утриманню віваріїв. Тварини отримували стандартне харчування, відповідно до діючих норм (Кожем'якін Ю.М., 2002). З тваринами поводитись згідно з вимогами комісії з питань по біоетиці НФаУ та «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986 р. із змінами, внесеними в 1998 р.).

Принцип модельної патології гінгівіту полягає в ураженні ясен і пародонту шляхом відтворення дисбіозу ротової порожнини (виникає після введення щурам лінкоміцину в дозі 60 мг/кг протягом 5-ти днів) і наступним локальним ураженням ясен, яке здійснюється аплікаціями суспензії бджолиної отрути з концентрацією 1 мг/мл у дозі 2 мл протягом 3 діб. Запально-дистрофічне захворювання ясен і пародонту виникає через 2-3 доби після останньої аплікації. Лікування настойкою розпочинали наступного дня після останньої аплікації отрути. Для цього 40% спиртову настойку «Касдент» розводили очищеною водою у співвідношеннях 1:1,5; 1:2 і 1:3 та наносили на уражені ділянки СО у вигляді аплікацій 4-5 разів на добу. (Пат.31011 України, опубл.25.03.2008, Бюл. №6). Інтенсивність розвиненого запального процесу оцінювали за клінічними ознаками СОРП у балах за Соколовським К.Ф. (Меншиков В.В., 1987), оцінювали процеси ПОЛ-АОС за рівнем ТБК-реактивів (Стальная И.Д.,1977), ВГ (Beutler E et all, 1963) та рівнем білка за

методом Лоурі (Lowry O.H., Rosenbrough N.G., Fass A.L., 1957), що повністю відображає метаболізм в тканинах ясен щурів на даній моделі.

Для гістологічних досліджень була вилучена СО щоки та підборіддя щурів, де моделювали гінгівіт, вивчення проводили за методом світлової мікроскопії (Меркулов Г.А., 1969). Наступним етапом досліджень було вивчення спектру фармакологічної активності настойки «Касдент». Враховуючи те, що лікарські рослини, які увійшли до складу настойки, містять флавоноїди та дубильні речовини, представляло інтерес дослідити їх протизапальну, капілярозміцнювальну, мембраностабілізуювальну і репаративну дії.

Для вивчення вказаних видів дії настойки «Касдент» використовували наступні моделі: гострого запалення: викликаного 1% розчином карагеніну (Di Rosa dall, 1971), капілярозміцнюючі властивості рослинних флавоноїдів вивчали за методом Голікова П.П. (1964); мембраностабілізуювальні властивості настойки «Касдент» - за методом Yager G.C., що заснований на визначенні ступеня спонтанного гемолізу мембран еритроцитів (Вороніна Л.М., 1996); репаративні властивості настойки «Касдент» вивчали на моделі хімічної асептичної рани у щурів за планіметричними показниками ранового процесу в динаміці (Яковлева Л.В., Ткачова О.В. та ін. 2013). Результати усіх вказаних досліджень порівнювали з показниками групи позитивного контролю (ПК) та показниками групи препаратів порівняння порівняння: настойки «Фітодент» та віт. Є.

Доклінічне дослідження нових ЛЗ включає обов'язковим етапом визначення гострої токсичності, метою якого є вивчення безпечності даного ЛЗ для здоров'я в умовах одноразового прийому високих доз (Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М., 2001). При вивченні гострої токсичності настойки «Касдент» порівняння проводили з 40% етиловим спиртом та дистильованою водою. Також вивчали водний розчин упареного залишку настойки. Усі досліджувані об'єкти вводили у дозі 20мл/кг. Протягом 14 днів за тваринами проводили спостереження по виявленню клінічних симптомів токсичної дії досліджуваних зразків. Після періоду спостереження щурів декапітували під легким ефірним наркозом. Проводили макро- та мікроскопічне дослідження внутрішніх органів тварин.

На наступному етапі досліджували лікувальну дію ДЗ при різних патологічних станах РП щурів та оцінювали стан СОРП щурів за клінічними, гематологічними та біохімічними показниками у динаміці та вивчали морфологічний стан пародонту щурів та СОРП. Модель гінгівіту у щурів описана вище у даному підрозділі. Лікувальну дію стоматологічної настойки «Касдент» вивчали також на моделі хронічного генералізованого пародонтиту (ХГП) у порівнянні з настойкою «Фітодент», яку у медичній практиці використовують для місцевого лікування ран різного генезу і в стоматології.

Тварин протягом 1-го місяця утримували на спеціальній дієті – пастоподібній їжі, питну воду заміщували 2% розчином ЕДТА (пат.10110 України №2004210839, Бюл. №110). Розвивається жувальна гіподинамія, дисбіоз РП, а заміна питної води розчином ЕДТА призводить до кісткової резорбції, так як ЕДТА зв'язує  $Ca^{++}$  і виводить його з організму.



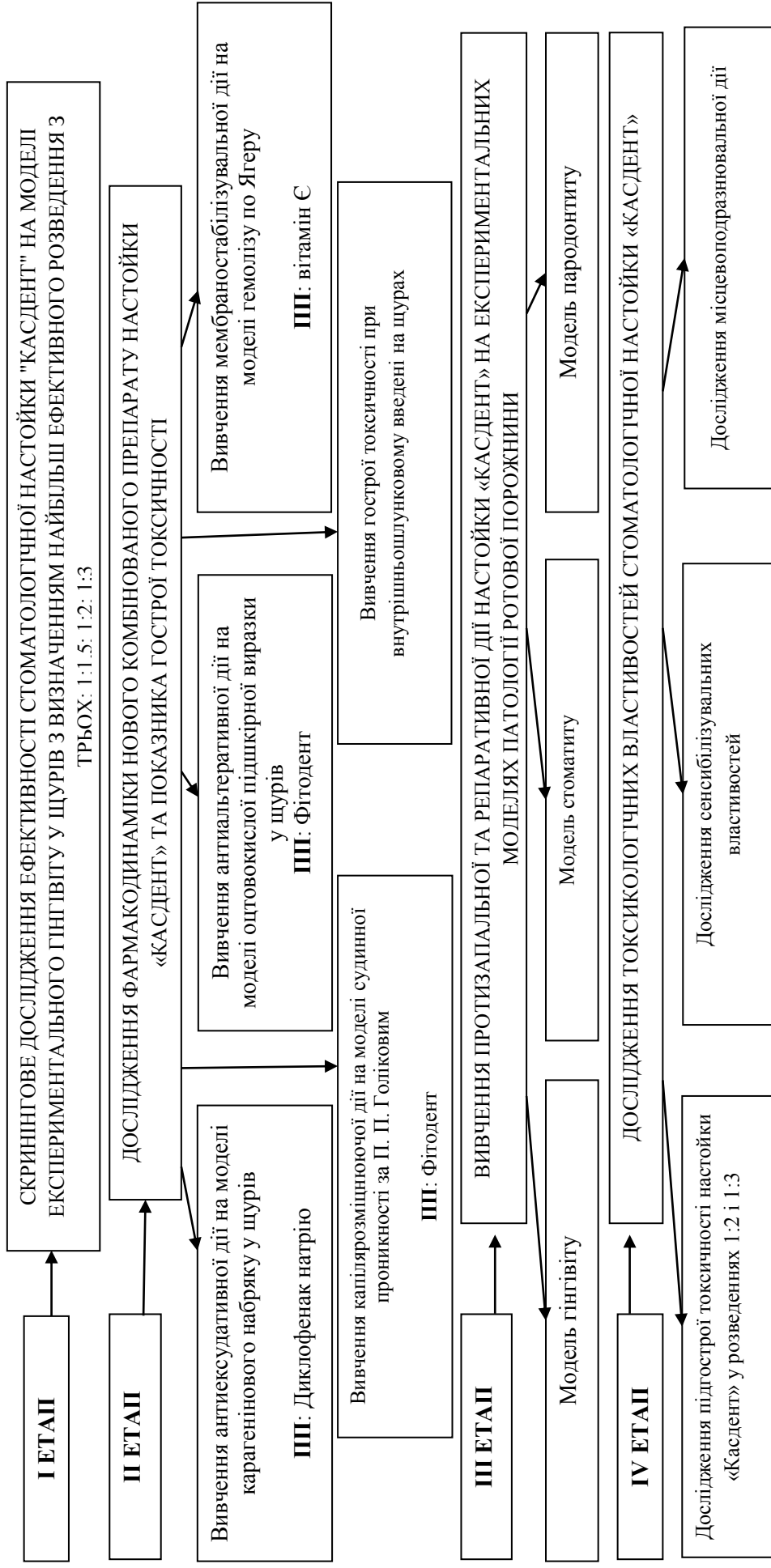


Рис.1 Дизайн експериментальних досліджень за дисертацією.

Виразність патології оцінювали за розвитком запальної реакції ясен за допомогою напівкількісної візуальної оцінки у балах за Соколовським В.В. (1971) у нашій модифікації. Відомо, що ХГП внаслідок дисбіозу порожнини рота, кісткової резорбції призводить до виражених запально-дистрофічних і метаболічних порушень в організмі в цілому (Мельничук Г.М., Рожко М.М., 2004; Грудянов А.І., Фоменко Е.В., 2010). Тому у крові експериментальних тварин визначали рівень лейкоцитів, еритроцитів, гемоглобіну (з використанням набору Філісіт, виробництва Україна), ШОЕ (Камишников В.С. 2000р.), час згортання крові за методом Альтгаузена (Альтгаузен А.Я., 1952). Всі досліджувані показники визначали у динаміці на 31-шу (максимум розвитку патології, вихідні дані), 41-шу (через 10 днів лікування) та 52-гу добу експерименту (через 20 днів лікування). Зразки крові отримували з хвоста шурів.

На моделі експериментального стоматиту оцінювали репаративну дію ДЗ за здатністю зменшувати площу ерозивно-виразкових уражень. Хімічний ерозивно-виразковий стоматит викликали одноразовою 5-ти секундною аплікацією розчину натрію гідроксиду в концентрації 10 г/100 мл, в області присінку рота між нижньою губою та різцями нижньої щелепи (Кавушевська Н.С., Тюпка Т.І., 2012). Досліджувану настойку «Касдент» та препарат порівняння, настойку «Фітодент», наносили тваринам у розведенні 1:3 на уражену ділянку присінку нижньої щелепи ватними тампончиками по 3-4 рази на день протягом 10 діб у вигляді аплікацій по 0,5 мл/тварину і утримували протягом 1-1,5 хвилин. Стан СОРП, а саме: нижньої губи, ясен та зубо-ясеневих сосочків, оцінювали в балах за такими ознаками як гіперемія та ерозивно-некротичні зміни. Стан м'яких тканин пародонту оцінювали візуально за наявністю змін ясеневі борозенки – зміни відсутні (0б), слабкі (1б), виразні (2б). У крові тварин вивчали показники, що характеризують інтенсивність системного запального процесу: лейкоцити, ШОЕ та лейкоцитарний склад крові (Меншиков В.В., 1987; І.А.Зупанець, В.Ф.Москаленко, 2001). Показники стану ПОЛ/АОЗ та гістологічні дослідження проводили як описано вище. Показники, що характеризують стан СО при експериментальному стоматиті, клінічні та біохімічні показники крові визначали в динаміці розвитку патології на 4-ту, 7-му та 11-ту добу експерименту.

Для більш повної оцінки можливої системної шкідливої дії настойки «Касдент» проводили дослідження токсичності при тривалому внутрішньошлунковому введенні на білих безпородних щурах обох статей масою  $180 \text{ г} \pm 10\% \text{ г}$ . Спостереження за токсичними ефектами проводили протягом 28 діб. Настойку вводили по 2 мл кожній тварині внутрішньошлунково в розведеннях 1:2 і 1:3.

Оцінку токсичної дії стоматологічної настойки «Касдент» проводили на підставі змін показників (Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М., 2001), які характеризують стан периферичної крові, функціональний стан печінки, нирок, центральної нервової (ЦНС) та серцево-судинної систем (ССС) і відносних коефіцієнтів маси (КМ) внутрішніх органів. Стан загальнотрофічних процесів в організмі тварин оцінювали за динамікою маси тіла тварин.

Протягом усього періоду експерименту проводили щоденні спостереження за поведінкою (активність, хода, темперамент), за споживанням їжі та води, зовнішнім

виглядом, за функціями тварин, за загальним станом, виживанням і розвитком можливої симптоматики токсичного впливу дз.

За масою тіла тварин спостерігали у динаміці – до початку та щотижня впродовж експерименту (28 діб).

На цьому етапі всі дослідження були проведені відповідно до вимог Наказу МОЗ України №944 «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів» від 14.12.2009 р.

Вивчали вплив ДЗ на ЦНС, на ССС, на секреторну функцію нирок, на клінічні та біохімічні показники крові, що характеризують функцію печінки, обмін білка, ліпідів, вуглеводів, показники системи згортання крові. В кінці досліду були проведені гістологічні дослідження внутрішніх органів тварин, як описано вище.

В дисертації були також досліджені деякі види специфічної токсичності настойки «Касдент».

Можливі сенсibiliзуючі властивості досліджуваного лікарського засобу оцінювали за його здатністю викликати реакції гіперчутливості негайного та повільного типів в тестах непрямой реакції дегрануляції мастоцитів та кон'юнктивальної проби (Коваленко В.М. та ін., 2002; Фрадкин В.А., 1975).

Можливу місцевоподразнювальну дію визначали при безпосередньому контакті стоматологічної настойки «Касдент» з СОРП тварин за рекомендаціями (Косенко К.М., 2002).

Для обробки результатів користувалися параметричними (дисперсійний аналіз та критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричними методами (Крускала-Уолліса та Манна-Уїтні). Перевірку на однорідність розподілу фактичних даних виконували з допомогою тесту Левен (Реброва О.Ю., 2006). Критичний рівень значущості приймали при  $p < 0,05$ . Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм STATISTICA (версія 6) (Руководство по експериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.:Ремедиум, 2005; Реброва О.Ю., 2006).

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

Дослідження ефективності настойки «Касдент» розпочинали на моделі експериментального гінгівіту у щурів (Пат. 31011 України, опубл. 25.03.2008, Бюл. № 6). Лікування настойкою «Касдент» протягом 5 днів у розведеннях дистильованою водою 1:1,5, 1:2 і 1:3 сприяло зникненню ознак запалення, проте не впливало на гіпертрофічне розростання епітелію. Для помітної регресії цієї ознаки необхідне тривале лікування аплікаціями настойки. Застосування настойки «Касдент» у розведеннях 1:1,5 і 1:3 було більш ефективним для відновлення рівноваги в системі ПОЛ/АОС (зниження ТБК-Р в 1,7 разу) і зменшення запально-деструктивних процесів в яснах і пародонті (зниження КФ в 2,1 разу) у порівнянні з групою ПК. Отже, було вибране розведення настойки 1:3 як більш ефективне, яке і було використане для подальшого визначення (рис.2).

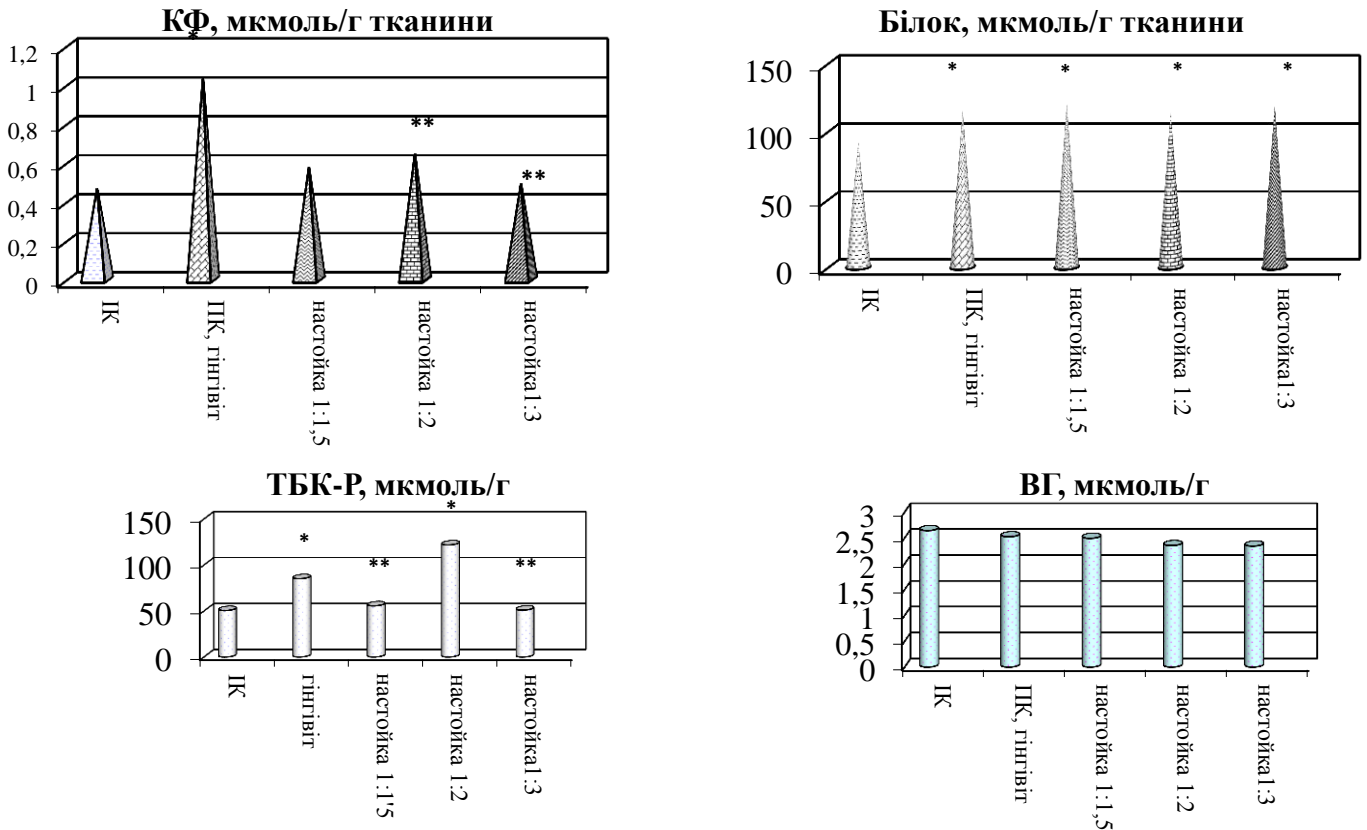


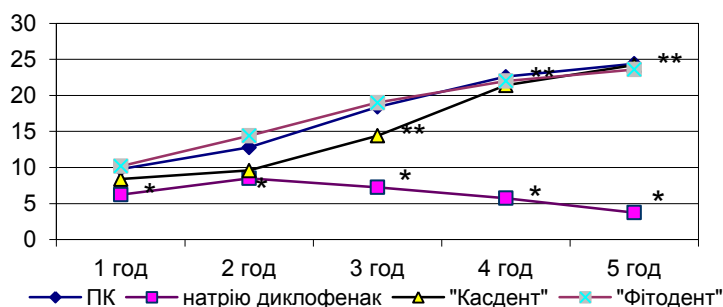
Рис.2. Визначення найбільш ефективного розведення настойки «Касдент» на процес запалення слизової оболонки присінку рота на моделі експериментального гінгівіту у щурів.

Примітка. \* – відхилення достовірно щодо групи ІК, при  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення достовірно щодо групи ПК у відповідний термін дослідження,  $p < 0,05$ .

Застосування настойки «Касдент» у розведенні 1:3 було найбільш ефективним для відновлення рівноваги в системі ПОЛ/АОЗ (зниження ТБК-Р та КФ до рівня показника групи ІК) і зменшення загально-деструктивних процесів в яснах і пародонті, що характеризує протизапальні та антиоксидантні властивості настойки «Касдент». Для подальших досліджень використовували розведення настойки 1:3.

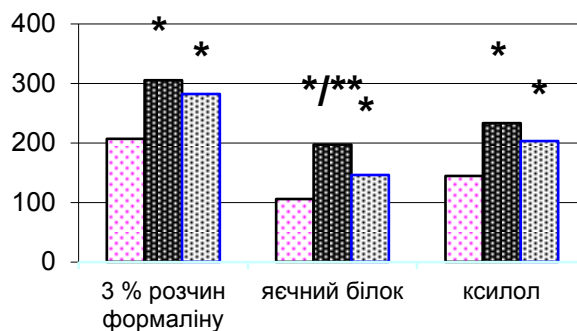
На другому етапі дослідження вивчали фармакодинаміку настойки «Касдент»: протизапальну, мембраностабілізуючу, капіляррозміцнюючу та ранозагоювальну дію засобу. Дослідженнями встановлено, що на моделі гострого ексудативного запалення лапи у щурів, викликаного карагеніном, спостерігали антиексудативну дію ДЗ у розведенні 1:3 протягом перших 3-х годин, що дозволяє припустити здатність настойки «Касдент» пригнічувати синтез медіаторів гострої фази запалення: гістаміну та серотоніну. Препарат порівняння, настойка «Фітодент», протизапальної активності не виявила (рис.3).

### Динаміка розвитку набряку стопи, ум. Од.



Примітка. \* – відхилення достовірно щодо групи ПК, \*\* – відхилення достовірно щодо групи диклофенак натрію,  $p < 0,05$ .

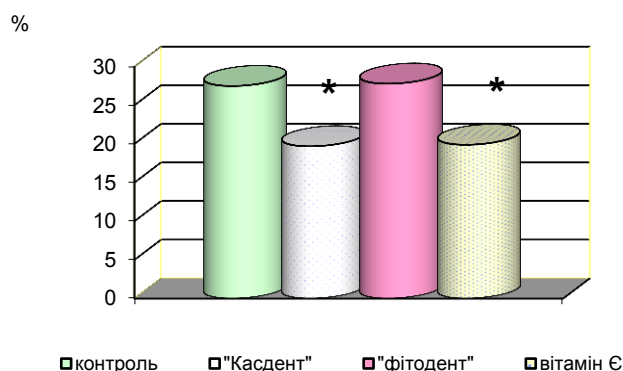
### Час прокрашування папули (с)



□ ПК ■ настойка "Касдент" ▨ настойка "Фітодент"

Примітка. \* – відхилення достовірно щодо групи ПК; \*\* – відхилення достовірно щодо групи "Фітодент",  $p < 0,05$ .

### Спонтанний гемоліз еритроцитів, %



### Швидкість загоєння ран

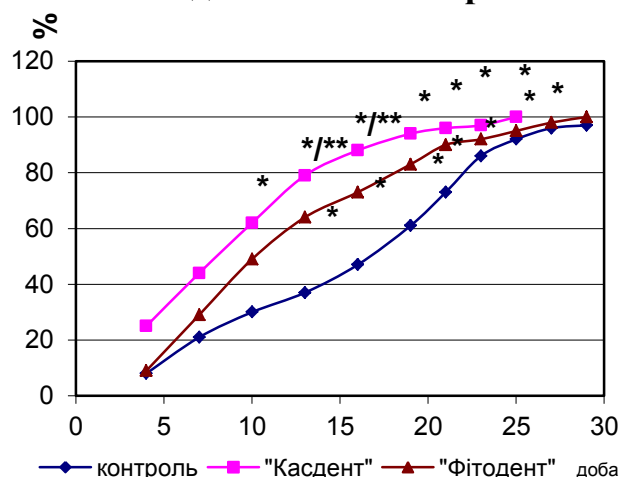


Рис.3 Результати вивчення фармакодинаміки настойки «Касдент» у порівнянні з настоянкою «Фітодент», vit С та ортофеном.

Примітки \* – відхилення достовірно щодо групи контролю, при  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення достовірно щодо групи ПП у відповідний термін дослідження,  $p < 0,05$ .

Особливо важливим елементом фармакодинаміки настойки «Касдент» є здатність зміцнювати стінки судин за рахунок збалансованого вмісту флавоноїдів, що встановлено на моделі вивчення проникності судин по Голікову П. П. (рис.4). Показано, що профілактично-лікувальне введення настойки в 1,1 разу сповільнює швидкість забарвлення формалінової папули у порівнянні з ПП «Фітодент», час забарвлення білкової папули в 1,3 разу достовірно сповільнюється у порівнянні з ПП «Фітодент», та ксилолової папули – майже в 1,2 разу сповільнює швидкість прокрашування папули у порівнянні з ПП «Фітодент». Досліджуваний засіб за цією дією достовірно перевищує ПП. Цей фармакологічний ефект засобу є важливим,

так як СОРП є багатою на мілкі судини, збільшення проникності яких відбувається при запаленні, що супроводжує гінгівіт, пародонтит і стоматит.

Поряд з протизапальними властивостями настойки «Касдент» встановлені її антиоксидантні властивості, додатковим підтвердженням останніх є результати вивчення мембранопротекторної дії за методом Ягера. Досліджувана настойка достовірно підвищувала стабільність мембран еритроцитів на 28% і, таким чином, перешкождала спонтанному гемолізу. У порівняльному аспекті активність настойки «Касдент» не поступалась вітаміну С (28%) та перевищувала активність другого ПП, настойки «Фітодент». За даними Барабой В. А. зі співав. (1991р.) спроможність стабілізувати біомембрани клітин є результатом антиоксидантної дії поліфенолів (Барабой В.А., Шнайдер С.А., 2011).

Наступним фрагментом нашої роботи було дослідження репаративних властивостей настойки «Касдент» на моделі асептичного запалення шкіри. Як показали проведені спостереження, починаючи з 4-го дня лікування, площа виразок у групі, що приймала настойку «Касдент», активно зменшувалась.

Створення нових ЛЗ передбачає як вивчення фармакодинаміки, так і можливих токсичних властивостей, серед яких дослідження гострої та підгострої токсичності. Встановлено, що настойка «Касдент» відноситься до VI класу токсичності ( $LD_{50} > 20$  мл/кг) – практично нетоксичні речовини (Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М., 2001).

Таким чином, аналіз отриманих результатів на першому та другому етапах дослідження обґрунтовує комплексну антиоксидативну, протизапальну, мембраностабілізуючу, капіляррозміцнюючу та ранозагоювальну дію засобу, яка може забезпечити ефективне лікування при стоматологічних захворюваннях, що й стало метою подальшого експериментального вивчення настойки «Касдент».

Вищевикладене вказує на те, що основним інтегральним патологічним механізмом, навколо якого формується каскад метаболічних та гемодинамічних порушень при захворюваннях СОРП (Воскресенский О.Н., Ткаченко Е.К., 1991) є посилення процесів ПОЛ. Дисбаланс в системі ПОЛ/АОЗ є важливим компонентом у розвитку головних патогенетичних механізмів стоматологічних захворювань людини (Ярова С.П., Осипенкова Т.С., 2001).

Результати поглиблених досліджень на моделі гінгівіту у щурів показали: щоденні аплікації настойкою «Касдент» протягом 9-ти діб приводили до зниження клінічних проявів запалення СОРП щурів – зменшилися загальний набряк ясен і гіперемія, зменшилася в об'ємі ясенева борозенка. Запальний стан СО в обидва періоди дослідження у групі «Касдент» зменшився від 2,3 до 13,7 разу, у групі «Фітодент» – від 1,5 до 2,3 разу проти показників групи ПК. У ході проведених досліджень встановлено, що використані корегуючі чинники проявили однаковий вплив на рівень лейкоцитів, знижували їх значення до рівня значень групи ІК. Встановлено, що у групі «Касдент» ШОЕ було достовірно нижчим за показник у групі з ПП «Фітодент» на 20 % ( $p < 0,05$ ) на 5-ту добу і 80 % ( $p < 0,05$ ) на 9-ту добу досліду. При подальшому дослідженні настойка «Касдент» позитивно впливала на процес запалення в РП, на що вказує зменшення активності КФ на 55 % ( $p < 0,05$ ) та ЛФ на 63 % ( $p < 0,05$ ) у гомогенаті СО нижньої щелепи щурів.

Застосування настойки «Касдент» призвело до вірогідних змін у гомогенаті СО: спостерігали зниження ТБК-Р на 43 % ( $p < 0,05$ ) та підвищення рівня ВГ на 32 % ( $p < 0,05$ ) проти групи ПК, що у двічі вище від рівня у групі тварин ПП «Фітодент» (16 %,  $p < 0,05$ ). Застосування настойки «Касдент» відновлювало рівень даних показників до рівня ІК (рис.4).

### Клінічні ознаки запального процесу СО, у балах

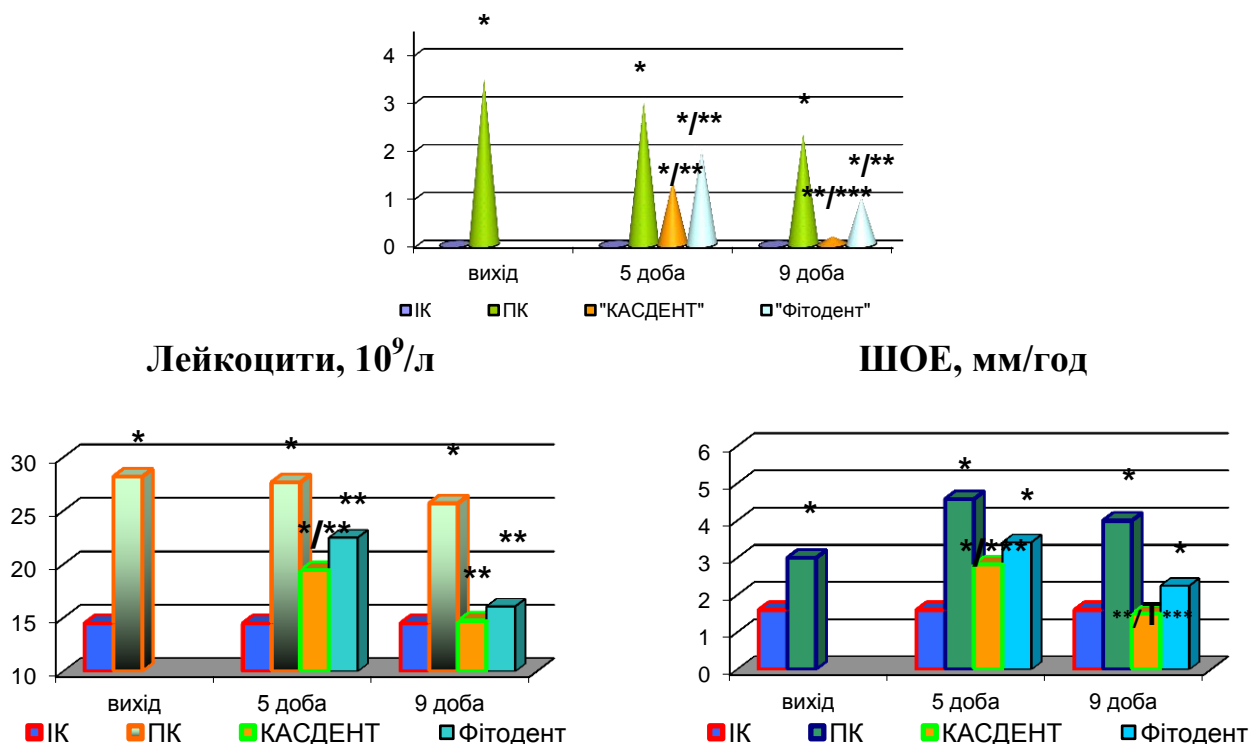


Рис.4. Біохімічні показники та динаміка гістоструктури СОРП, що характеризують ПОЛ/АОЗ та запалення під дією настойки «Касдент» та ПП настойки «Фітодент».

Примітка. \* – відхилення достовірно щодо групи ІК, при  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення достовірно щодо групи ПК у відповідний термін дослідження,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – відхилення достовірно щодо групи ПП у відповідний термін дослідження,  $p < 0,05$ ; Т – відхилення наближаються до достовірного,  $0,05 < p < 0,10$ .

Результати дослідження морфоструктури СОРП показали, що лікування стоматологічною настоянкою «Касдент» сприяло зниженню запальних змін та гіпертрофічного розростання епітеліального пласта СО присінку ротової порожнини у всіх тварин групи на моделі гінгівіту. По ефективності лікувальної дії ДЗ перевершував показник у групі, що отримувала ПП «Фітодент», де лише у 40 % тварин була встановлена позитивна динаміка (рис.5).

Застосування настойки «Касдент» за умови ХГП у різні терміни дослідження значуще зменшило ознаки запалення СО ясен, виразність яких змінилась з 2,6 до 21,6 разів проти групи ПК. Результатом фармакологічної дії ДЗ став той факт, що ефективність настойки «Касдент» була у 1,4 разу (на 41-й день експерименту) та 2,9 разів (на 52-й день) вищою за ПП «Фітодент».

За результатами проведеного дослідження встановлено, що розвиток ХГП характеризується змінами гематологічних показників: підвищується рівень лейкоцитів та ШОЕ. Так, 4-5 кратне щоденне застосування настойки «Касдент» у щурів достовірно знижує рівень лейкоцитів у 1,3 та 1,45 рази проти групи ПК у різні терміни дослідження, за ефективністю переважає ПП «Фітодент» на 14 % та 27 % відповідно. Настойка «Касдент» виявила позитивний вплив на рівень ШОЕ. В динаміці цей показник змінювався мінімально в 1,8 та максимально в 3,0 рази у порівнянні з групою ПК, у порівняльному аспекті щодо групи ПП «Фітодент» відмінності мали достовірний характер на 52-гу добу експерименту і перевищували значення останньої групи в 1,3 рази (на 41-шу добу) та у 2,0 рази (на 52-гу добу) ( $p < 0,05$ ) (рис.5).

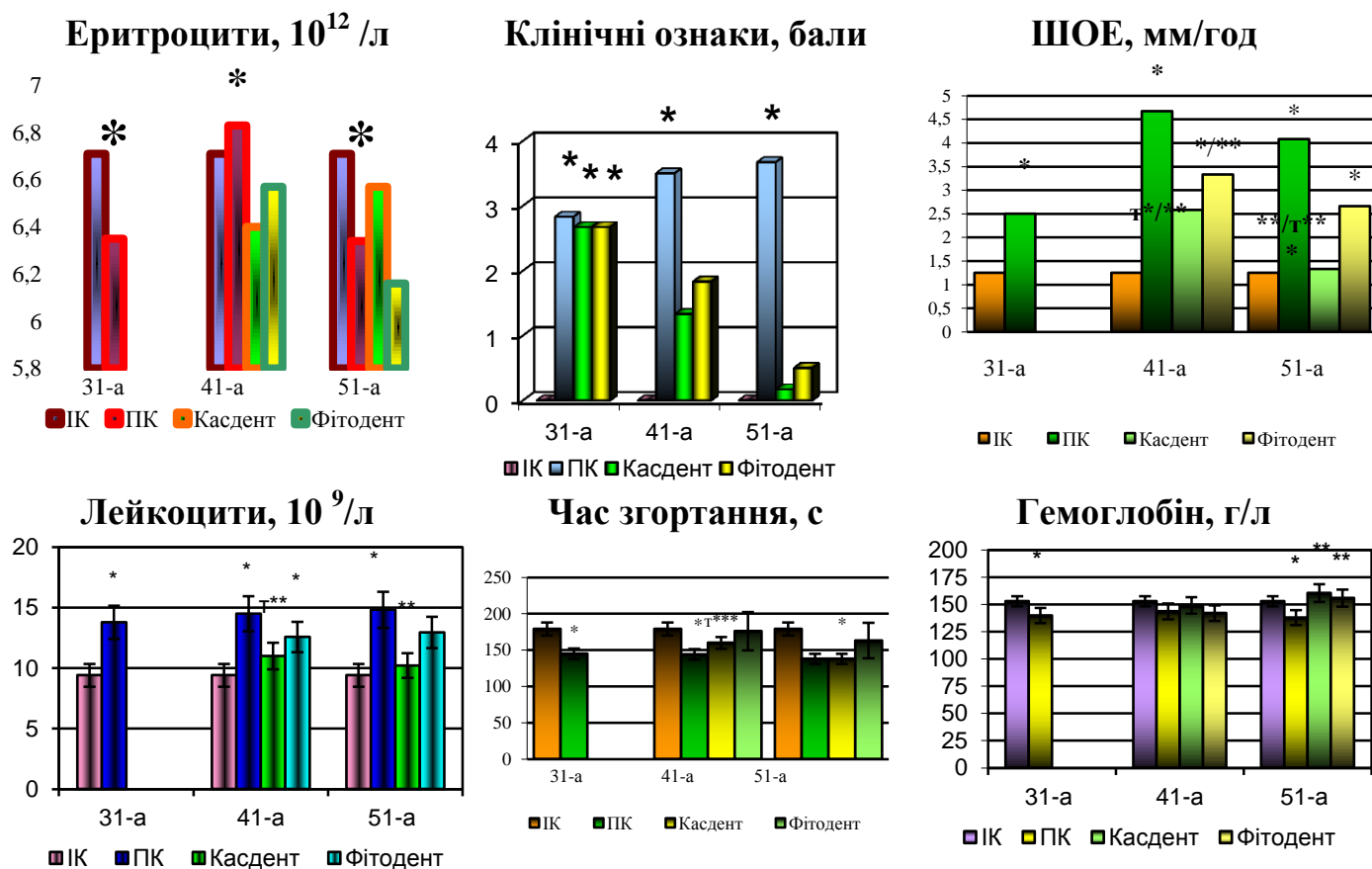


Рис.5. Гематологічні та клінічні показники запального процесу тканин при ХГП.

Примітки: \* - відхилення достовірно щодо групи ІК,  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення достовірно щодо групи ПК,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – відхилення достовірно щодо групи ПП,  $p < 0,05$ ; Т\*/Т\*\*/Т\*\*\* – відхилення прямує до достовірного стосовно групи ІК, ПК або ПП,  $0,05 < p < 0,010$ .

Під дією настойки «Касдент» на 52-гу добу спостерігали відновлення балансу у системі ПОЛ/АОС як сироватки крові, так і в гомогенаті ясен: вміст ТБК-Р та активність каталази не відрізнялися від ІК, відновлювався пул ВГ. У той же час під дією настойки «Фітодент» вміст ТБК-Р та активність каталази у сироватці крові залишалися на рівні тварин ПК, проте вміст ВГ в гомогенаті тканин ясен



був достовірно вищим за рівень у групі ПК та достовірно не відрізнявся від такого у групі ІК, що свідчить про активацію АОЗ організму щурів групи ПП. Настойка «Касдент» була достовірно ефективнішою за ПП «Фітодент» по впливу у гомогенаті ясен на показники ВГ і каталази як на 10-ту, так і на 21-шу добу експерименту (рис.6).

Лікування настойкою «Касдент» покращувало морфометричні показники.

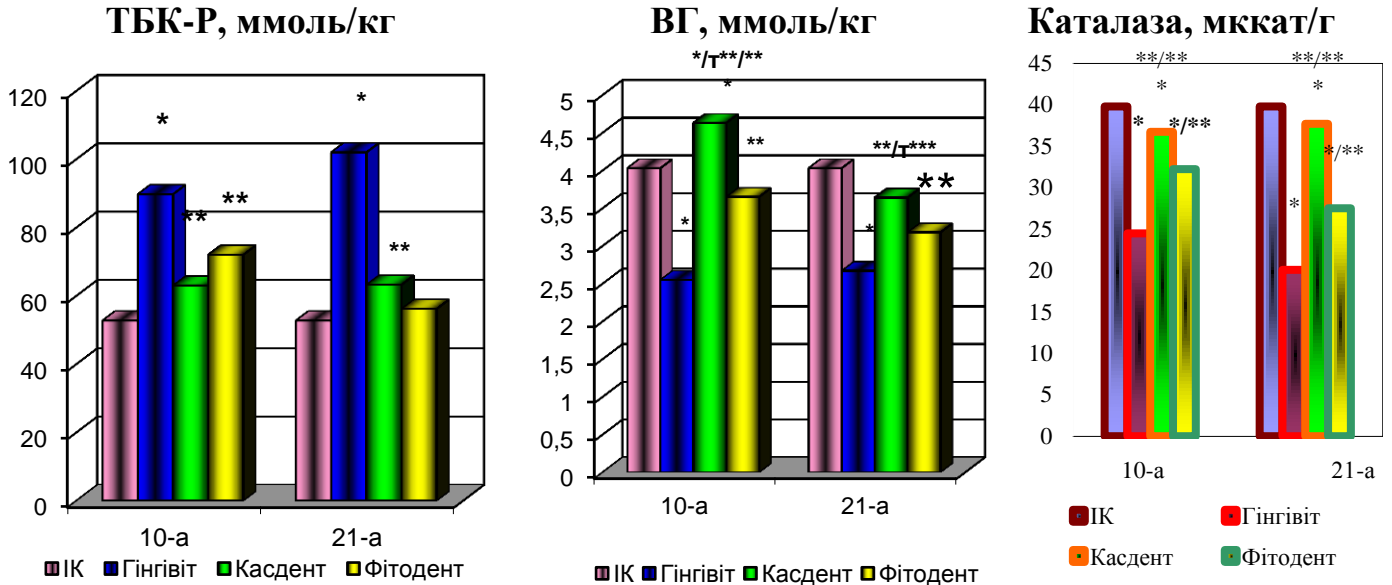


Рис. 6 Біохімічні показники в гомогенаті ясен під дією ДЗ і ПП на моделі ХГП.

Примітки: \* – відхилення достовірно щодо групи ІК, при  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення достовірно щодо групи ПК,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – відхилення достовірно щодо групи ПП,  $p < 0,05$ ; Т\*/Т\*\* – відхилення наближаються до достовірного щодо групи ІК або ПК,  $0,05 < p < 0,10$

Періодонт не змінений, співвідношення між клітинними і волоконними елементами в ньому відповідає нормі.

Настойка «Касдент», яку застосовували в лікувальному режимі, має більш виражений фармакологічний ефект за настойку «Фітодент», спрямований на всі патогномонічні ланки: знижує темпи резорбції кісткової тканини (активність 40 % проти 27 %), нормалізує стан мікроциркуляторного русла та епітеліального пласту (24 % проти 18 %) і, як наслідок, запобігає руйнуванню кругової зв'язки та утворенню пародонтальних кишень (активність відносно ПК обох ДЗ відповідно 69 % проти 10 %).

На моделі хімічного ураження СОРП, яке за класифікацією захворювань РП відносять до стоматитів (John V., Algallaf H., De Bedout T., 2016), було вивчено ефективність лікування стоматологічною настойкою.

Репаративні процеси, які відбувалися під впливом настойки «Касдент», у динаміці зменшували клінічні ознаки патології стосовно групи ПК та гематологічні показники: спостерігали зниження ШОЕ та лейкоцитів порівняно з групою ПК, час згортання крові достовірно збільшився (рис.7).

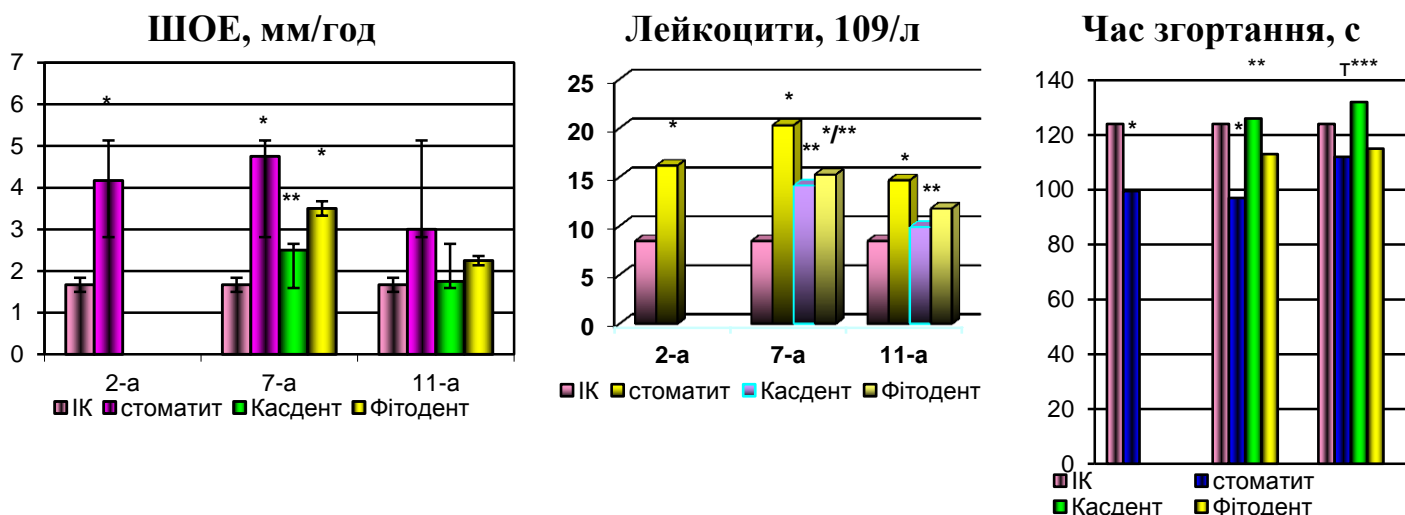


Рис. 7. Динаміка гематологічних показників під впливом настойки «Касдент» та ПП «Фітодент» на моделі експериментального стоматиту у щурів.

Примітки: \* – відхилення достовірно щодо групи ІК,  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення достовірно щодо групи ПК,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – відхилення достовірно щодо групи ПП,  $p < 0,05$ ; Т\*/Т\*\* – відхилення прямує до достовірного стосовно групи ІК або ПК,  $0,05 < p < 0,010$ .

Лікування СОРП стоматологічною настоянкою «Касдент» за умови стоматиту сприяло зменшенню виразності деструктивно-запальних змін, прискорювало загоєння дефектів СО та заміщення їх еластичним рубцем. Лікувальний ефект настойки «Касдент» на даній експериментальній моделі дещо перевищував лікувальну дію ПП «Фітодент».

Монотерапія настоянкою «Касдент» виявилася більш ефективною, ніж настоянкою «Фітодент». На моделях гінгівіту, пародонтиту та стоматиту у тварин, які отримували аплікації настоянкою «Касдент» у лікувальному режимі, відзначали більш виразне поліпшення клінічних, біохімічних та морфологічних показників, ніж під дією ПП.

Таким чином, настоянка «Касдент», яку застосовували у лікувальному режимі, виявляє протизапальну дію за умови експериментальних моделей стоматологічних захворювань на різні ланки запального процесу. Динаміка показників ПОЛ була спрямована на відновлення їх фізіологічного рівня: вірогідно знижувався вміст ТБК-реактантів і підвищувався рівень ВГ, що свідчить про виразні антиоксидантні властивості та глутатіонзберігаючу дію досліджуваного засобу.

Проведено вивчення безпеки лікарського засобу «Касдент» у розведеннях 1:2 та 1:3. При повторних внутрішньошлункових введеннях на щурах встановлено, що введення препарату щурам протягом 28 днів не викликає суттєвих порушень функціонального стану органів і систем тварин та не змінює морфоструктуру внутрішніх органів.

За повторних внутрішньошлункових введенень у розведеннях 1:2 та 1:3 протягом 28 днів настоянка «Касдент» не викликає подразнювальної дії на СО щоки, язика та слизову оболонку ШКТ щурів, не виявляє гастротоксичних

властивостей.

Настойка «Касдент» при внутрішньошлунковому введенні не викликає розвиток алергічних реакцій, що розвиваються за механізмами негайного та сповільненого типу.

Таким чином, результати проведених фармакологічних досліджень, дозволили встановити виразну лікувальну дію настойки «Касдент» на експериментальних моделях у щурів: гінгівіт, пародонтит та стоматит, що характеризуються запальними та ерозивно-деструктивними ураженнями СОРП. Ефективність досліджуваної настойки перевищує дію ПП, настойки «Фітодент». Високий рівень безпечності використання ДЗ та фармакологічної ефективності обґрунтовують перспективність його поглибленого клінічного вивчення та подальшого впровадження в медичну практику.

## **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі теоретично обґрунтована доцільність створення нового рослинного засобу, настойки «Касдент», та експериментально доведена перспективність використання її у стоматологічній практиці. Аналіз результатів проведених досліджень дозволяє зробити висновок, що ефективність настойки «Касдент», що містить поліфенольні БАР, обумовлена її комплексним механізмом дії і забезпечує корекцію виявлених метаболічних порушень. На експериментальних моделях ураження СОРП, за результатами вивчення фармакологічної дії настойки «Касдент» встановлені антиоксидантні, протизапальні, мембраностабілізуювальні, репаративні, капіляррозміцнюючі властивості.

1. Скринінгові дослідження на моделі гінгівіту у щурів показали, що ефективно розведення настойки «Касдент» за протизапальною активністю та позитивним впливом на біохімічні та морфологічні показники було 1:3 (настойка: дистильована вода), яке і було використане надалі в даному дослідженні.

2. Встановлено, що настойка «Касдент» виявляє антиоксидантні, мембраностабілізуювальні на рівні вітаміну С, капіляррозміцнюючі, протизапальні та репаративні властивості, що перевищують ефективність за вказаними видами дії ПП «Фітодент» і характеризують фармакодинаміку нового засобу та обґрунтовують перспективи його застосування при захворюваннях СОРП.

3. За умови експериментального гінгівіту у щурів настойка «Касдент» зменшує інтенсивність запалення, про що свідчать зниження набряку і гіперемії, позитивно впливає на клінічні та біохімічні показники, відновлює рівновагу процесів ПОЛ і АОС. За виразністю фармакологічних властивостей настойка «Касдент» у цілому є більш ефективною у порівнянні з активністю препарату порівняння «Фітодент», а за деякими параметрами (антиоксидантною, капіляррозміцнюючою, протизапальною, репаративною дією) його переважає. Так, настойка «Касдент» зменшує запальний стан СОРП в 13,7 разу в порівнянні з КП, а ПП «Фітодент» – тільки в 2,3 разу відповідно; настойка «Касдент» знижує рівень ТБК-Р в СО на 43% та підвищує рівень ВГ на 32%., в той час як ПП «Фітодент» збільшує останній показник тільки на 16%.

4. Настойка «Касдент» у лікувальному режимі за умови хронічного генералізованого пародонтиту зменшує інтенсивність запалення, про що свідчать зниження набряку, гіперемії, темпів резорбції кісткової тканини, нормалізація стану мікроциркуляторного русла та епітеліального пласту і, як наслідок, запобігає руйнуванню кругової зв'язки та утворенню пародонтальних кишень. За пародонтопротекторною дією і впливом на процеси ПОЛ настойка «Касдент» переважає препарат порівняння «Фітодент» на другий термін дослідження у 2,9 разу (52-й день досліду).

5. Використання настойки «Касдент», що містить комплекс БАР, у тварин при лікуванні експериментального стоматиту показало, що вона сприяє регенерації СОРП. Процес загоєння виразок за 11 діб лікування настойкою «Касдент» відбувся у 83% тварин (5 тварин з 6), препарату порівняння – у 67% щурів (4 тварини з 6), у тварин з групи позитивного контролю процес епітелізації тривав повільніше (лише у одного щура (17%) були помічені ознаки одужання). Настойка «Касдент» переважає препарат порівняння «Фітодент» за антиоксидантною, протизапальною і репаративною активністю на даній моделі.

6. За токсикологічними параметрами при внутрішньошлунковому введенні настойка «Касдент» відноситься до VI класу токсичності (практично нетоксичні речовини). Вивчення нешкідливості настойки «Касдент» у розведеннях 1:2 та 1:3 за повторних введень на щурах протягом 28 діб не викликає суттєвих порушень функціонального стану органів і систем тварин та не змінює морфоструктуру внутрішніх органів, не викликає подразнювальної дії на СОРП, слизову оболонку ШКТ щурів, не виявляє гастротоксичних та алергічних властивостей.

7. Доведені в експериментальному дослідженні протизапальні, антиоксидантні, мембраностабілізуювальні та репаративні властивості нової настойки «Касдент» забезпечили їй терапевтичну ефективність на моделях ушкодження СОРП, що відповідають захворюванням людини – гінгівіту, генералізованому пародонтиту та стоматиту, відкривають перспективи подальшого вивчення засобу з метою впровадження в промислове виробництво та стоматологічну практику.

## **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Яковлева Л.В., Стефанів І.В. Вивчення специфічної фармакологічної активності стоматологічної настоянки «Касдент» на моделі експериментального гінгівіту в щурів. *Медична хімія*. 2013. Т.15, № 3(56). С.52-54 (Особистий внесок – брав участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

2. Яковлева Л.В., Лар'яновська Ю.Б., Стефанів., І.В.. Морфологічні дослідження впливу настоянки «Касдент» на стан слизової оболонки присінку рота у щурів в умовах експериментального гінгівіту. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. Науково-практичний журнал. 2013. №2 (19). С.226-229 (Особистий внесок – брав участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

3. Стефанів І.В., Яковлева Л.В., Гращенкова С.А. Дослідження лікувальної дії стоматологічної настойки «Касдент» на моделі стоматиту у щурів. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2014. №1, 2 (22-23). С.23-29 (Особистий внесок – брав участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

4. Стефанів І.В., Яковлева Л.В., Гращенкова С.А. Вплив стоматологічної настойки «Касдент» на перебіг генералізованого пародонтиту у щурів. *Клінічна фармація*. 2015. № 19, №3. С. 56-61 (Особистий внесок – брав участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

5. Стефанів І. В., Яковлева Л. В., Гращенкова С. А., Лар'яновська Ю. Б. Вплив стоматологічної настойки «Касдент» на стан слизової оболонки у щурів на моделі гінгівіту. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2015. № 3-4. С. 40-45(Особистий внесок – брав участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

6. Iakovlieva L., Stefaniv I. Analysis of drugs for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity in Ukraine in 2017-2019. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. № 52/2020, Vol.2. P. 35-38

7. Стефанів І.В., Яковлева Л.В., Гращенкова С.А. Исследование токсических характеристик новой стоматологической настойки. *Рецепт*. 2015. №2. С.137-143 (Особистий внесок – брав участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

8. Стефанів І.В., Яковлева Л.В., Гращенкова С.А. Экспериментальное исследование фармакодинамики стоматологической настойки «Касдент». *Вестник фармации* (Беларусь). 2016. №4 (74). С.89-93 (Особистий внесок – брав участь в плануванні та проведенні експерименту, узагальненні результатів та підготовці статті).

9. Нагірний Я.П., Стефанів І.В., Горбань Є.М. Основні тенденції у розробці нових препаратів для лікування пародонти ту і гінгівіту (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2011. №4. С. 22-26 (Особистий внесок – брав участь у підготовці статті).

10. Стефанів І.В., Гращенкова С.А., Яковлева Л.В., Шульга Л.І, Пімінов О.Ф. Застосування стоматологічної настойки «Касдент» для лікування запальних захворювань ротової порожнини: пат. 89076 Україна. № u 2013 12876; заявл. 05.11.2013; опубл. 10.04.2014, Бюл. №7 (Особистий внесок – брав участь у патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень та оформленні заявки на патенту).

11. Яковлева Л.В., Стефанів І.В., Філіпенко Ю.В. Експериментальне дослідження антиоксидантної активності настоянки «Касдент». *Хімія природних сполук*: мат. IV Всеукраїнської науково-практичної конференції, Тернопіль, 29-30 жовтня 2011 р. Тернопіль, «Укрмедкнига», 2011. С.238.

12. Яковлева Л.В., Стефанів І.В. Альтернативні тенденції в розробці нових фармакологічних препаратів для лікування пародонту. *Хімія природних сполук*: мат. III Всеукраїнської науково-практичної конференції, Тернопіль, 30-31 жовтня 2012 р. Тернопіль, «Укрмедкнига», 2012. С.100.

13. Стефанів І.В., Гращенкова С.А. Дослідження динаміки розвитку експериментального гінгівіту у щурів. *Ліки – людині: мат. XXX науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 23 травня 2013 р. Харків, «Укрмедкнига», 2013. С. 105.*

14. Яковлева Л.В., Гращенкова С.А., Стефанів І.В.. Вивчення гострої токсичності стоматологічної настойки «Касдент». Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: мат. 5-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю 27-28 вересня 2013 року Тернопіль, «Укрмедкнига», 2013. С.405-406.

15. Стефанів І.В. Экспериментальное исследование противовоспалительной эффективности настойки «Касдент». *Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых: мат. VIII Международной (XVII всероссийской), Москва, 21 марта 2013 г. С.115.*

16. Шульга Л.І., Яковлева Л.В., Гращенкова С.А., Стефанів І.В. Клініко-біохімічна оцінка нової стоматологічної настойки у підгострому експерименті на функціональний стан нирок у щурів. *Сучасні проблеми біологічної хімії: мат. науково-практичної конференції. Український біофармацевтичний журнал. №4 (27). 2013 р. С.14-15.*

17. Стефанів І. В., Яковлева Л.В., Гращенкова С.А. Вплив стоматологічної настойки «Касдент» на перебіг пародонтиту зі зниженою жувальною функцією у щурів у порівнянні з настойкою «Фітодент». *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. VII наук.- практ. internet-конф., м. Харків, 20 листопада 2014 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2014. С. 140-141.*

18. Стефанів, І. В. Вивчення ранозагоювальної дії нової стоматологічної настойки «Касдент». *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. VII наук.- практ. internet-конф., м. Харків, 20 листопада 2014 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2014. С. 139.*

19. Стефанів І.В., Гращенкова С.А., Яковлева Л.В., Шульга Л.І. Дослідження місцеводразнювальної дії стоматологічної настойки «Касдент» на слизову оболонку порожнини рота та ділянку губ у щурів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: мат. II Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, Харків, 12-13 листопада 2015 рік. Х.: Вид-во НФаУ, 2015.С.230.*

20. Яковлева Л.В., Гращенкова С.А., Стефанів І.В. Дослідження сенсibiliзуючих властивостей настойки «Касдент» у тесті «кон'юнктивальна проба». *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. VIII науково-практична конференція. м. Харків, 26-27 листопада 2015 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2015. С. 147.*

21. Стефанів І.В., Яковлева Л.В., Гращенкова С.А., Лебединець І.О. Дослідження впливу стоматологічної настойки «Касдент» на перебіг гострого ексудативного запалення, викликаного карагеніном. *Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: II Міжнародна науково-практична internet-конференція, Харків, 21-23 березня 2016 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2016. С. 229.*

22. Стефанів І.В., Гращенкова С.А., Яковлева Л.В. Дослідження алергізуючої дії стоматологічної настойки «Касдент» in vitro. *Фармакоекономіка в Україні:*

стан та перспективи розвитку: мат. ІХ науково-практичної конференції, Харків, 23 березня 2017 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2017. С. 264.

23. Яковлева Л.В., Гращенкова С.А., Стефанів І.В., Юдкевич Т.К. Доклинические исследования токсических характеристик новой стоматологической настойки «Касдент». Современные тенденции и перспективы развития фармацевтического образования и науки в России и за рубежом: мат. научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 21-23 ноября 2013 г. Пермь, ПГФА, 2013. С.183-185.

24. Стефанів І.В., Гращенкова С.А., Пімінов О. Ф., Шульга Л. І. Засіб рослинного походження для лікування запальних захворювань пародонту. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*: мат. Х науково-практичної конференції, Харків, 21 трвня 2018 р. Х.: Вид-во НФаУ, 2018. С. 117-119.

25. Стефанів І.В., Яковлева Л.В., Гращенкова С.А. Новий протизапальний рослинний препарат «Касдент» для лікування запальних захворювань ротової порожнини – К., 2019. – 4 с. – Інформаційний лист № 19-2019.

26. Нагірний Я. П., Стефанів І. В., Горбань Є. М.. Основні тенденції у розробці нових препаратів для лікування пародонтиту і гінгівіту (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2011. №4. С.22-26.

## АНОТАЦІЯ

**Стефанів І.В. Фармакологічна характеристика нового рослинного препарату «Касдент» для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки ротової порожнини. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – «Фармакологія». – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному вивченню нового рослинного препарату, настойки «Касдент», призначеного для лікування запальних захворювань пародонту та СОРП. Цей комбінований засіб у вигляді 40% спиртової настойки на основі кореневищ і коренів Родовика (*Sanguisorbae rhizomata et radices*), кореневищ Аїру (*Calami rhizomata*) та коренів Солодки (*Glycyrrhizae radices*). На моделі експериментального гінгівіту у щурів із трьох розведень було вибрано як найбільш ефективно розведення з дистильованою водою 1:3, яке і використовували для подальших досліджень. Було визначено основні фармакологічні властивості настойки «Касдент»: протизапальна, антиоксидантна, капіляррозміцнююча, мембраностабілізуюча та ранозагоювальна. Поглиблені дослідження настойки «Касдент» проводили на експериментальних моделях СОРП у щурів, які характеризуються запальним процесом як у СО, так і в пародонті. Були використані такі моделі: гінгівіт, хронічний генералізований пародонтит та стоматит. За умови гінгівіту щоденні 4-5 кратні аплікації ДЗ протягом 9 днів уповільнюють запальні процеси в СО нижньої щелепи у щурів: знижують клінічні ознаки запалення більш ніж у 2 рази, відновлюють гематологічні (лейкоцити –  $(14,75 \pm 0,56) \times 10^9$  од./л проти  $(25,71 \pm 1,24) \times 10^9$  од./л у групі ПК, ШОЕ –  $(1,50 \pm 0,18)$  мм/год проти  $(4,0 \pm 0,92)$

мм/год) та знижують біохімічні показники (ЛФ у 2,7 разу, КФ у 2,2 разу, а ТБК-р – в 1,7 разу; рівень ВГ підвищують у 1,5 рази). За результатами мікроскопії встановлено, що настойка «Касдент» сприяла зниженню запальних змін та розростанню епітеліального пласта СО присінку рота.

За умови хронічного генералізованого пародонтиту настойка «Касдент» у лікувальному режимі зменшує інтенсивність запалення, про це свідчить зниження ознак запального процесу у 2,6 і більше разів. Кількість лейкоцитів знижується в 1,3 і 1,5 рази, ШОЕ – в 1,8 і 3,1 рази.

Настойка «Касдент» за токсикологічними параметрами при внутрішньошлунковому введенні відноситься до VI класу токсичності (практично нетоксичні речовини).

Крім того, вивчено нешкідливість настойки «Касдент» у розведеннях 1:2 та 1:3 за повторних введень на щурах протягом 28 діб. ДЗ не викликає суттєвих порушень функціонального стану органів і систем тварин та не змінює морфоструктуру внутрішніх органів, не викликає подразнювальної дії на СОРП, слизову оболонку ШКТ щурів, не виявляє гастротоксичних та алергічних властивостей.

Результати досліджень відкривають перспективи подальшого вивчення засобу з метою впровадження в промислове виробництво та стоматологічну практику.

**Ключові слова:** корені та кореневища; Родовик лікарський; Аір звичайний; Солодка гола; біологічно активні речовини; настойка; гінгівіт; пародонтит; стоматит; щури; фармакологічна дія; антиоксидантна активність; гостра токсичність.

## АННОТАЦИЯ

**Стефанов И.В. Фармакологическая характеристика нового растительного препарата «Касдент» для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки ротовой полости. - На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 - Фармакология. – Национальный фармацевтический университет МОЗ Украины, Харьков, 2021.

Диссертационная работа посвящена экспериментальному изучению нового растительного препарата, настойки «Касдент», созданной для лечения воспалительных заболеваний пародонта и СОРП. Это комбинированное средство в виде 40% спиртовой настойки на основе корневищ и корней кровохлебки (*Sanguisorbae rhizomata et radices*), корневищ аира (*Rhizomata Calami*) и корней солодки (*Glycyrrhizae radices*). На модели экспериментального гингивита у крыс из трех разведений было выбрано как наиболее эффективное разведение с дистиллированной водой 1:3, которое использовали для дальнейших исследований.

Были определены основные фармакологические свойства настойки «Касдент»: противовоспалительные, антиоксидантные, капилляроукрепляющие, мембраностаби-лизирующие и ранозаживляющие. Углубленные исследования



настойки «Касдент» проводили на экспериментальных моделях СОРП у крыс, которые характеризуются воспалительным процессом, как в СО, так и в ткани пародонта. Были использованы такие модели: гингивит, хронический генерализованный пародонтит и стоматит. В условиях гингивита ежедневные 4-5 кратные аппликации исследуемого средства в течение 9 дней замедляют воспалительные процессы в СО в нижней челюсти у крыс: снижают проявление клинических признаков воспаления более чем в 2 раза, восстанавливают гематологические (лейкоциты –  $(14,75 \pm 0,56) \times 10^9$  ед/л против  $(25,71 \pm 1,24) \times 10^9$  ед/л в группе ПК СОЭ –  $(1,50 \pm 0,18)$  мм/час) и снижают биохимические показатели (ЩФ–в 2,7 раза, КФ–в 2,2 раза, а ТБК-Р–в 1,7 раза, уровень ВГ повышают в 1,5 раза). По результатам микроскопии установлено, что настойка «Касдент» способствовала снижению воспалительных изменений и разрастанию эпителиального пласта СО в преддверии ротовой полости. В условиях хронического генерализованного пародонтита настойка «Касдент» в лечебном режиме уменьшает интенсивность воспаления, о чем свидетельствует снижение признаков воспалительного процесса в 2,6 и более раз; количество лейкоцитов снижается в 1,3 – 1,5 раза, РОЭ – в 1,8 и 3,1 раза. Настойка «Касдент» по токсикологическим параметрам при внутрижелудочном введении относится к VI классу токсичности (практически нетоксические вещества).

Кроме того, изучена безвредность настойки «Касдент» в разведениях 1:2 и 1:3 при повторных введениях крысам в течение 28 суток. Исследуемое средство не вызывает существенных нарушений функционального состояния органов и систем животных и не влияет на морфоструктуру внутренних органов, не оказывает местнораздражающего действия на СОРП, слизистую оболочку ЖКТ крыс, не проявляет гастротоксических и аллергических свойств.

Результаты исследований открывают перспективы дальнейшего исследования средства с целью внедрения в промышленное производство и стоматологическую практику.

**Ключевые слова:** корни и корневища; кровохлебка; аир; солодка; биологически активные вещества; настойка; гингивит; пародонтит; стоматит; крысы; фармакологическое действие; антиоксидантная активность; острая токсичность.

## SUMMARY

**Stefaniv I.V. Pharmacological characteristics of the new herbal medicine «Kasdent» for the treatment of inflammatory diseases of periodontium and oral mucosa. - On the rights of the manuscript.**

Thesis for the Degree of PhD in Medical Sciences, speciality 14.03.05 «Pharmacology». - National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to the experimental study of the new herbal medicine, tincture «Kasdent,» created to treat inflammatory diseases of the periodontium and oral mucosa. This is a combination product in the form of a 40% alcoholic tincture based on burnet rhizomes and roots (*Sanguisorbae rhizomata et radices*), calamus rhizomes (*Rhizomata Calami*), and licorice roots (*Glycyrrhizae radices*). On a model of

experimental gingivitis in rats, a 1:3 dilution with distilled water was chosen from three dilutions as the most effective breeding for further research.

The tincture «Kasdent»'s main pharmacological properties were determined: anti-inflammatory, antioxidant, capillary strengthening, membrane stabilizing, and wound healing. In-depth studies of the tincture «Kasdent» were carried out on experimental models of the rats' oral mucosa, characterized by an inflammatory process, both in the mucous membrane and in the periodontal tissue. The following models were used: gingivitis, chronic generalized periodontitis, and stomatitis. Under conditions of gingivitis, daily 4-5 times applications of the investigational agent for nine days slow down the inflammatory processes in the mucous membrane of the rats lower jaw: reduce the manifestation of clinical signs of inflammation by more than two times, restore hematological parameters (leukocytes -  $(14,75 \pm 0,56) \times 10^9$  per l against  $(25,71 \pm 1,24) \times 10^9$  per l in a group of positive control; sed rate -  $(1,50 \pm 0,18)$  mm/h against  $(4,0 \pm 0,92)$  mm/h), and reduce biochemical parameters (alkaline phosphatase by 2.7 times; acid phosphatase by 2.2 times; TBARS by 1.7 times; the level of reduced glutathione is increased 1.5 times). According to the results of microscopy, it was found that the tincture «Kasdent» helped reduce inflammatory changes and growth of the epithelial layer of the mucous membrane of the oropharynx.

In chronic generalized periodontitis, tincture «Kasdent» in the treatment mode reduces inflammation intensity; this is evidenced by a decrease in signs of inflammation 2.6 or more times. The number of leukocytes is reduced by 1.3 and 1.5 times, sed rate - by 1.8 and 3.1 times.

Tincture «Kasdent» on toxicological parameters at intragastric administration belongs to the VI class of toxicity (practically nontoxic substances).

Also studied the safety of tincture «Kasdent» in dilutions of 1:2 and 1:3 with repeated injections in rats for 28 days. The investigational product does not cause significant violations of the functional state of animals' organs and systems, does not change the morphostructure of internal organs, does not cause irritation to the oral mucosa and the gastrointestinal mucosa of rats, does not show gastrototoxic and allergic properties.

The research results open up prospects for further study of the medicine for implementation in industrial production and dental practice.

**Key words:** roots and rhizomes; great burnet; calamus; licorice; biologically active substances; tincture; gingivitis; periodontitis; stomatitis; rats; pharmacological action; antioxidant activity; acute toxicity.

Підписано до друку 29.03.2021. Формат 60x84/16. Папір офсетний.  
Гарнітура Times ET. Умов. друк. арк. 0,9. Наклад 100 прим. Замов. № 0329/7-21.

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП Петров В. В.  
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.

Запис № 240000000106167 від 08.01.2009 р.  
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137,  
тел. (057) 778-60-34, e-mail:bookfabrik@mail.ua