

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту  
кафедра біотехнології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи ПБтм21(1,10з)-01  
спеціальності: 162 Біотехнології та біоінженерія  
освітньої програми Промислова біотехнологія  
Жанна ОСІНСЬКА

**Керівник:** завідувачка кафедри біотехнології, д.фарм.н.,  
професорка Наталя ХОХЛЕНКОВА

**Рецензент:** завідувачка кафедри аптечної технології ліків,  
д. фарм. н, професорка Лілія ВИШНЕВСЬКА

## АНОТАЦІЯ

У роботі проведено експериментальні мікробіологічні дослідження у процесі фармацевтичної розробки стоматологічного гелю для лікування запальних захворювань пародонту. Проаналізовано літературні джерела, щодо класифікації, етіології та сучасних підходів до терапії захворювань пародонту. Дослідженнями антимікробної активності та антиоксидантної активності методом біотестування дозволили обґрунтувати концентрацію екстракту алое у складі гелю.

Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновку. Загальний обсяг роботи 51 сторінок, кількість таблиць 4, рисунків 6, джерел літератури 36, додатків 1.

*Ключові слова:* стоматологічні захворювання, гелеутворювачі, антимікробна активність, біотестування.

## ANNOTATION

Experimental microbiological studies in the process of pharmaceutical development of a dental gel for the treatment of inflammatory periodontal diseases were carried out. Literary sources on the classification, etiology and modern approaches to the treatment of periodontal diseases were analyzed. Studies of antimicrobial activity and antioxidant activity by biotesting allowed to substantiate the concentration of aloe extract in the gel.

The work consists of an introduction, three chapters, and a conclusion. The total volume of the work is 51 pages, the number of tables is 4, figures is 6, references are 36, and appendices are 1.

*Keywords:* dental diseases, gelling agents, antimicrobial activity, biotesting..

## ЗМІСТ

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

<b>ВСТУП</b> .....	4
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	6
1.1. Класифікація, етіологія та патогенез запальних захворювань порожнини рота .....	6
1.2. Принципи терапії захворювань пародонту .....	12
1.3 Лікарські рослини в терапії захворювань пародонту.....	21
Висновки до розділу 1.....	26
<b>РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	27
2.1.Об’єкти дослідження.....	27
2.2. Методи дослідження.....	30
Висновки до розділу 2.....	38
<b>РОЗДІЛ 3. МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	
<b>СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ АЛОЕ</b> .....	39
3.1 Характеристика гелів як мукозoadгезивних систем .....	39
3.2. Дослідження антимікробної активності зразків гелю.....	45
3.3 Дослідження антиоксидантних властивостей гелю.....	46
Висновки до розділу 3.....	50
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b> .....	51
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ</b> .....	52
<b>ДОДАТКИ</b> .....	56

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Захворювання тканин пародонта посідають провідне місце серед усіх стоматологічних захворювань, що зумовлено значною поширеністю, складністю діагностики, а іноді й відсутністю довготривалих позитивних результатів лікування. Поширеність захворювань тканин пародонта, зокрема хронічного пародонтиту, починається у пацієнтів старше 30 років, які звернулися за стоматологічною допомогою, і, за даними деяких авторів, досягає 30 %, збільшуючись у пацієнтів старших вікових груп. На сучасному етапі розвитку комплексне лікування пародонтиту різного ступеня резорбції кісткової тканини має кілька методів лікування, які поєднують застосування найсучасніших фармацевтичних препаратів у поєднанні з терапевтичними та хірургічними методами, що в подальшому дозволяє отримати досить хороший і стабільний результат [1]. Пародонтит вважається другим за поширеністю видом стоматологічних захворювань у всьому світі після карієсу [2].

Ротова та щелепно-лицьова область виконує різні важливі функції людського тіла, такі як жування, ковтання, мова та зовнішній вигляд. Здоров'я порожнини рота має вирішальне значення для загального здоров'я пацієнтів. Отже, профілактика та лікування захворювань порожнини рота має життєво важливе значення для покращення якості життя пацієнтів.

**Метою дослідження** є мікробіологічні дослідження гелю для лікування захворювань пародонту.

### **Завдання дослідження:**

- проаналізувати дані наукової літератури, етіології, патогенезу та принципів лікування захворювань пародонту;
- узагальнити інформацію щодо застосування лікарських рослин при лікуванні запальних захворювань ротовою порожниною;
- провести вибір об'єктів та методів дослідження;
- обґрунтувати вміст екстракту алое сухого на підставі вивчення антимікробної активності зразків гелю;

– провести дослідження антиоксидантної активності гелю з екстрактом алое на тест-об'єкті *Paramecium caudatum*.

**Предмет дослідження.** Мікробіологічні дослідження при фармацевтичній розробці гелю з екстрактом алое для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

**Об'єкти дослідження.** Екстракт алое сухий, карбопол, триметамол, модельні зразки гелів з різним вмістом екстракту алое.

**Методи дослідження.** Органолептичні, фармако-технологічні, мікробіологічні.

**Практичне значення отриманих результатів.** В результаті проведених досліджень обґрунтовано кількісний вміст екстракту алое у складі гелю на підставі вивчення антимікробних та антиоксидантних властивостей.

#### **Апробація результатів дослідження і публікації.**

Osinska Z.V., Khokhlenkova N.V. Microbiological studies of dental gel with plant extracts. Проблеми та досягнення сучасної біотехнології: матеріали III міжнародної наук.-практ. інтернет-конф. (24 березня 2023 р., м. Харків). – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2023. – С. 66.

#### **Структура та обсяг кваліфікаційної роботи**

Робота складається зі вступу, трьох розділів: літературний огляд, об'єкти та методи досліджень, мікробіологічні дослідження, висновку. Загальний обсяг роботи 51 сторінок, кількість таблиць 4, рисунків 6, джерел літератури 36, додатків 1.

## РОЗДІЛ І. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Класифікація, етіологія та патогенез запальних захворювань порожнини рота

Захворювання ротової порожнини можна розділити на кілька категорій залежно від їх причин, особливостей та клінічних проявів. Ось кілька найпоширеніших класифікацій:

#### **Інфекційні захворювання:**

- Бактеріальні інфекції: Карієс (руйнування зубів), пародонтоз (захворювання ясен), зубний абсцес тощо.
- Вірусні інфекції: Вірус простого герпесу (застуда), вірус папіломи людини (ВПЛ), кандидоз ротової порожнини (молочниця) тощо.
- Грибкові інфекції: Кандидоз порожнини рота (молочниця), оральна волосиста лейкоплакія та ін.

#### **Запальні захворювання:**

- Гінгівіт: Запалення ясен, часто спричинене поганою гігієною порожнини рота.
- Пародонтит: Запущене захворювання ясен, що характеризується запаленням і руйнуванням підтримуючих тканин навколо зубів.
- Виразки в ротовій порожнині: Афтозні виразки, герпетичні виразки тощо.
- Мукозит: Запалення слизової оболонки порожнини рота, зазвичай пов'язане з хіміотерапією або променевою терапією.

#### **Захворювання розвитку та вроджені вади:**

- Розщілина губи та піднебіння: Вади розвитку, що виникають під час внутрішньоутробного розвитку.
- Анкілоглосія (зав'язка язика): Обмеження руху язика через аномально коротку вуздечку.

- Дентигенні кісти: Наповнені рідиною кісти, які утворюються навколо коронки зуба, що не прорізався.

### **Неопластичні (ракові та неракові) стани:**

- Плоскоклітинний рак порожнини рота: найпоширеніший вид раку порожнини рота.
- Лейкоплакія: Білі плями на слизовій оболонці порожнини рота, які можуть бути передраковими.
- Фіброма порожнини рота, папілома або інші доброякісні пухлини.
- Пухлини слинних залоз, такі як мукоепідермоїдна карцинома або плеоморфна аденома.

### **Травматичні ушкодження:**

- Травми зубів: Переломи, вивихи, вирвані зуби або інші ушкодження зубів.
- Рвані рани порожнини рота: Порізи або розриви слизової оболонки порожнини рота.
- Захворювання скронево-нижньощелепного суглоба: Захворювання, що впливають на щелепний суглоб та навколишні структури.

### **Системні захворювання, що проявляються в ротовій порожнині:**

Оральні прояви системних захворювань, таких як ВІЛ/СНІД, діабет, аутоімунні розлади (наприклад, вовчак) або гематологічні захворювання (наприклад, лейкемія).

Важливо зазначити, що це не вичерпний перелік, і в межах кожної класифікації можуть існувати додаткові підкатегорії або специфічні захворювання.

Захворюванням ротової порожнини сприяють різні фактори ризику, зокрема погана гігієна порожнини рота, нездорове харчування, тютюнопаління, зловживання алкоголем та відсутність доступу до стоматологічної допомоги.

До найпоширеніших захворювань ротової порожнини належать карієс (руйнування зубів), пародонтоз (запалення ясен) і кандидоз ротової порожнини (молочниця).

### **Карієс зубів**

*Етіологія:* Карієс зубів спричиняється насамперед взаємодією бактерій, в першу чергу *Streptococcus mutans*, з вуглеводами (цукрами), що піддаються бродінню в ротовій порожнині. Бактерії виробляють кислоти як побічний продукт метаболізму вуглеводів, що демінералізує зубну емаль і призводить до утворення карієсу.

*Патогенез:* З часом кислоти, що виробляються бактеріями, роз'їдають емаль, створюючи каріозні порожнини в зубах. Якщо не лікувати карієс, він може прогресувати в дентин і пульпу зуба, викликаючи біль, інфекцію і потенційну втрату зуба.

### **Пародонтоз**

*Етіологія:* Захворювання пародонту спричинені тривалим накопиченням зубного нальоту, біоплівки, що складається з бактерій та продуктів їх життєдіяльності, на зубах і яснах. Накопичення зубного нальоту викликає запальну реакцію, що призводить до запалення ясен і руйнування тканин.

*Патогенез:* Спочатку накопичення зубного нальоту викликає гінгівіт, який характеризується почервонінням, набряком і кровоточивістю ясен. Якщо його не лікувати належним чином, він може перейти в пародонтит, коли запалення поширюється на опорні структури зубів, включаючи ясна, пародонтальні зв'язки та альвеолярну кістку. Пародонтит може призвести до рецесії ясен, рухливості зубів і втрати зубів.

### **Кандидоз ротової порожнини (молочниця):**

*Етіологія:* Кандидоз порожнини рота викликається надмірним розмноженням грибка *Candida*, в першу чергу *Candida albicans*, який є нормальним мешканцем ротової порожнини. Фактори, які можуть сприяти його розмноженню, включають ослаблену імунну систему, погану гігієну порожнини рота,



тривале вживання антибіотиків, куріння та деякі системні захворювання (наприклад, діабет).

*Патогенез:* Надмірний ріст грибка *Candida* може виникнути при дисбалансі мікробної флори ротової порожнини. Грибок утворює білі кремоподібні плями на слизовій оболонці рота, язика або піднебіння, які легко стираються, залишаючи червону запалену поверхню. У важких випадках інфекція може поширитися на стравохід та інші частини тіла у людей з ослабленим імунітетом.

### **Етіологія та патогенез захворювань пародонту**

Захворювання пародонту є одним із найпоширеніших хронічних запальних захворювань у людини, яким страждає до 90% населення світу [1, 2]. Це патологічний процес, що вражає пародонт. Відповідно до рекомендацій Американської академії пародонтології (AAP) і Європейської федерації пародонтології (EFP), захворювання і стани пародонта класифікуються за такими категоріями:

- здоров'я пародонта,
- захворювання ясен і стани;
- пародонтит;
- та інші захворювання, що впливають на пародонт.

За ступенем тяжкості та складності пародонтоз можна додатково класифікувати на I–IV стадії [3, 4].

Найпоширенішими формами захворювань пародонту є гінгівіт і пародонтит. Ці стани охоплюють групу ротових патогенів, які можуть утворювати біоплівки на поверхні зуба та в пародонтальній кишені та викликати запальну реакцію організму.

Гінгівіт, викликаний зубною біоплівкою, включає накопичення зубної біоплівки і клінічно характеризується набряком, почервонінням і кровоточивістю тканин [5]. У хворих на гінгівіт альвеолярна кістка та періодонтальні зв'язки зазвичай не ушкоджуються [6].

На противагу цьому пародонтит характеризується руйнуванням альвеолярної кістки та періодонтальних зв'язок [5]. Клінічні прояви пародонтиту

охоплюють пародонтальну кишеню, ідеальне місце для колонізації бактерій [7].

### **Етіопатогенез пародонтиту**

Пародонтит — це хронічне імунізапальне захворювання, при якому мікробіологічні детермінанти, а також індивідуальні (генетичні та епігенетичні) фактори господаря мають вирішальне значення. Дегенерація тканин, що підтримують зуби/імпланти (втрата кісткової тканини та тканин), є результатом неспецифічної запальної відповіді організму на періопатогени [21]. Немає жодного конкретного виду бактерій, відповідальних за цей процес, хоча можна виділити групу грамнегативних анаеробних паличок, пов'язаних із осередками захворювання [22]. Разом з розвитком метагеноміки значно ускладнилося питання про локальну участь бактерій у патогенезі пародонтиту. Встановлена на даний момент етіологічна модель визнає майже постійну присутність бактерій на тканинах порожнини рота. У здорових людей зубна біоплівка незріла і постійно зменшується за допомогою гігієни порожнини рота. Він здебільшого нешкідливий для господаря і визначається як еубіотична біоплівка. Він складається переважно з грампозитивних стафілококів і стрептококів, а також інших бактерій, які раніше входили до так званих жовтих і фіолетових кластерів або комплексів [23]. Хоча концепція бактеріальних комплексів вважається застарілою, вона допомагає зрозуміти природу дозрівання біоплівки та необхідність появи певних бактерій перед тим, як інші зможуть вижити в ротовій середовищі. Пародонтит, з іншого боку, пов'язаний з дисбіотичною біоплівкою. Досі дискутується, чи дисбактеріоз посилює запалення та прогресування захворювання, чи навпаки [24].

Основні оральні збудники, які сприяють ініціації та прогресуванню пародонтиту, включають *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* та *Treponema denticola*. Ці бактерії відомі як червоний комплекс, оскільки вони зустрічаються разом у пародонтальних кишнях, де очевидне велике пошкодження тканин пародонту [8]. Інші бактерії, пов'язані з пародонтитом, включають *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* і

*Prevotella intermedia* [9]. Окрім патогенних бактерій, на прогресування захворювання впливають фактори ризику, характерні для хазяїна та зовнішнього середовища (рис. 1.1).

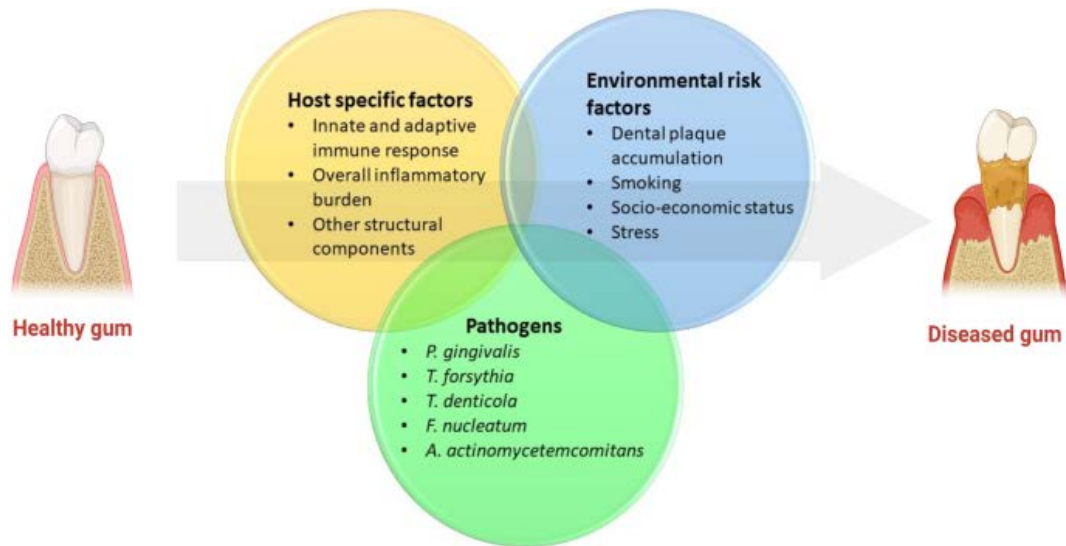


Рис. 1.1 Фактори ризику, що впливають на розвиток запальних захворювань пародонту

Існує багато факторів, що сприяють патогенності пародонтит-асоційованих бактерій. Мікроорганізми, як патогенні, так і непатогенні, потребують різних факторів, які сприяють їх адгезії в процесі колонізації ротової порожнини. До них відноситься спорідненість бактеріальних адгезинів (таких як ліпополісахариди (ЛПС), фімбрії або капсули) до рецепторів на клітинах ротової порожнини господаря [25]. Нижче та в таблиці 1 ми описуємо фактори, які особливо важливі для вказаних типів бактерій. Ці фактори збільшують вірулентність і здатність до поширення бактерій, а також безпосередньо пошкоджують тканини порожнини рота (ферменти, такі як гіалуронідаза та бета-глюкуронідаза, що в основному стосується *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* і *Clostridium histolyticum* [25]) і втручаються в імунну відповідь. Наприклад, дентилізін з *T. denticola* сприяє виробленню прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (IL-6)), а потім руйнує їх, що може спричинити довготривалі інфекції

[26]. Цитруліновані білки, що виникають під впливом пептидил-аргініндеімінази (PAD) з *P. gingivalis*, є потужними антигенами, які можуть призводити до розвитку аутоімунних захворювань, асоційованих із хронічним пародонтитом [27]. Токсичні фактори, які виробляє *P. gingivalis*, такі як LPS, пілі та гінгіпаїни (цистеїнові протеази), не тільки безпосередньо пошкоджують тканини, але й перешкоджають імунній відповіді хазяїна, впливаючи на імунні клітини в ротовій порожнині через різні TLR (Toll-подібні рецептори). ), викликаючи вторинне пошкодження [28]. Цікаво, що фосфорилування виявляється вирішальним у процесингу факторів вірулентності *P. gingivalis* [29]. Деякі бактерії, зокрема *P. gingivalis*, можуть уникати імунної відповіді, уникати фагоцитозу макрофагами [30]. Більше того, як білки зовнішньої мембрани бактерій, так і похідні від них ЛПС можуть сильно впливати на порушення секреції антимікробних пептидів у ротовій порожнині. Одним із таких прикладів є надмірна експресія людського  $\beta$ -дефензину 2 (hBD-2) епітелієм порожнини рота, що призводить до загострення запалення [31]. Сірководень, що виробляється бактеріями (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* або *F. nucleatum*), індукує імунну відповідь і вивільнення прозапальних цитокінів, таких як IL-1 $\beta$  та IL-18 моноцитами, а також апоптоз клітин фібробластів ясен. Крім того, здатність бактерій (таких як *Streptococcus spp.* або *Fusobacterium nucleatum*)

## 1.2. Принципи терапії захворювань пародонту

Протокол лікування запальних захворювань пародонту може варіюватися в залежності від стану пацієнта і ступеня тяжкості захворювання. Однак, основні етапи лікування включають наступні процедури:

- Оцінка стану пародонту: Стоматолог проводить детальний огляд і оцінку стану пародонту, включаючи вимірювання кишеньок, рівня прикріплення, оцінку кровоточивості ясен та огляд рентгенівських знімків.
- Гігієна порожнини рота: Пацієнту надається інструкція з правильної гігієни порожнини рота, включаючи техніку чищення зубів, використання нитки для чищення міжзубних проміжків та інших засобів гігієни.

- Чищення зубного нальоту та каменю: Зубний нальот та зубний камінь, які накопичуються на поверхні зубів і нижче ясен, очищаються за допомогою професійного чищення зубів, включаючи скреїпінг та полірування.
- Полірування корневих поверхонь: Якщо необхідно, полірування корневих поверхонь зубів проводиться для видалення бактеріального нальоту та згладження нерівностей, що сприяє зменшенню запалення та поліпшенню прикріплення.
- Кюретаж: Це процедура, під час якої зубні кюрети видаляють захворілу м'яку та тверду тканину зуба та його корневих поверхонь для покращення здоров'я пародонту та зменшення запалення.
- Лікування антибіотиками: У деяких випадках можуть призначатися антибіотики для боротьби з бактеріями.

На додаток до широко використовуваної хірургічної обробки або введення антибіотиків, з'явилися інноваційні, менш інвазивні терапевтичні засоби, такі як пробіотики, які спрямовані на взаємодію між мікробіотою та господарем, що сприяє розвитку захворювання.

Пробіотики також долають проблему резистентності до антибіотиків, яка виникла внаслідок невибіркового використання протимікробних препаратів і підриває лікування пародонтиту у важких випадках [1], [2].

Пробіотики це живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях приносять користь здоров'ю господаря [3]. Кілька клінічних випробувань, які використовували пробіотики як допоміжний засіб, були проведені з багатообіцяючими результатами, хоча жодних твердих висновків не було зроблено з систематичних оглядів [7], [8].

Понад десять років тому було виявлено, що бактерії не повинні бути життєздатними для господаря, щоб отримати пробіотичні переваги; специфічними антимікробними та імуномодулюючими властивостями володіють також неживі мікроорганізми та їх продукти, які називають постбіотиками [9].

Доказів терапевтичної ефективності постбіотиків при пародонтиті все ще мало, і вони в основному отримані з результатів досліджень *in vitro*, які не відображають етіологічної складності захворювання пародонту.

Пародонтит є складним захворюванням, яке викликається одночасною взаємодією кількох генів і факторів зовнішнього середовища [11]. За гомеостатичних умов у тканинах періодонту спостерігається контрольоване запалення, яке поєднується з резидентною мікробіотою, буферизуючи постійні мікробні атаки контрольованим чином. У сприйнятливого хазяїна ця імунна придатність втрачається, а ріст селективних патогенів призводить до дисбактеріозу та посилення імунної відповіді, що призводить до руйнування тканин пародонта [12]. Дисбактеріозом називають дисбаланс між патогенними і непатогенними мікроорганізмами в мікробіоті.

До бактерій, що складають дисбіотичну біоплівку при пародонтиті, належать *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [13].

В даний час збудники пародонту поділяються на ключові збудники і патобіонти. Ключові патогени – це ті патогени, які навіть у невеликій кількості можуть підірвати імунну систему та керувати поведінкою інших мікробів, що призводить до деструктивного запалення, наприклад *P. gingivalis* [14]. У цьому контексті навіть звичайні непатогенні резидентні бактерії, відомі як симбіонти, можуть переключитися на патобіотичний профіль, сприяючи захворюванню та зберігаючи запалення [14] (рис. 1.2).

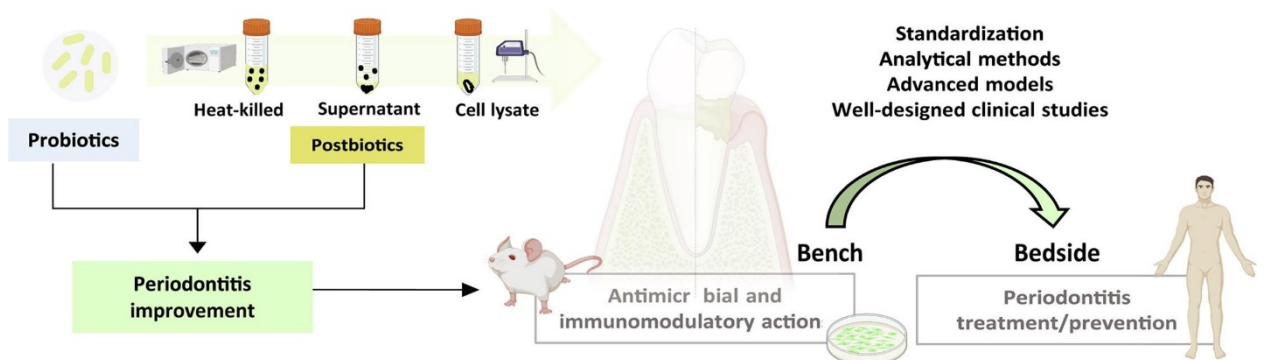


Рис. 1.2 Вплив патогенів на розвиток пародонтиту

Ці патогени та їхні продукти, такі як ліпополісахариди (LPS) і пептидоглікани, взаємодіють з toll-подібними рецепторами (TLR) на поверхні клітин-господарів (епітеліальних клітин, тучних клітин, моноцитів/макрофагів і дендритних клітин), ініціюючи запальну реакцію вивільнення вазоактивних амінів і фактора некрозу пухлин (TNF)- $\alpha$ , що призводить до підвищення проникності судин і залучення нейтрофілів до ураженої ділянки, де вони виділяють лізосомальні ферменти, які сприяють деградації тканин. Крім того, розпізнавання збудників та їх продуктів інфламмасомами призводить до прямої активації каспази-1, яка згодом індукує інтерлейкін-1 $\beta$  та інтерлейкін-18 [15].

Постбіотичні ефекти є специфічними для штаму, демонструючи різні ефекти проти різних патогенів. Це було показано в дослідженні, в якому низка вбитих теплом *Lactobacilli* мінімально пригнічувала ріст *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, одночасно пригнічуючи *P. gingivalis* і *Fusobacterium nucleatum subsp. Polymorphum* [64].

Крім того, деякі пробіотичні безклітинні супернатанти зменшували масу біоплівки *P. gingivalis* ATCC 33277, але не штаму W83, і це зменшення також було пов'язане з умовами навколишнього середовища (моно- або багатовидова біоплівка) [65].

Мікробний склад (тобто моно- або багатовидова біоплівка) і біогеографія природних мікробних спільнот є важливими для міжвидової комунікації, яка може бути антагоністичною або кооперативною [67], [68]. Це спостереження було підтверджено *in vivo*, експерименти на тваринних моделях показали підвищену патогенність для полімікробних інфекцій порівняно з моновидовою інфекцією [13], [69], [70].

Одним з критичних аспектів, який впливає з доступної літератури, є те, що не завжди використовуються належні засоби контролю. Наприклад, у дослідженні постбіотиків важливо використовувати живі пробіотики як контроль; інакше важко оцінити, чи мають живий пробіотик і постбіотик еквівалентні

ефекти. Кілька досліджень, у яких порівнювали як живі пробіотики, так і постбіотики, показали, що навіть незважаючи на те, що кінцевий ефект може бути порівняним, модульовані шляхи не однакові [59], [60], [63], [71], [72].

Дослідницька група під керівництвом Джеральдо та ін. (2020) оцінили вплив *L. reuteri* Prodentis® на планктонний ріст *P. gingivalis* (ATCC 33277). Автори не оцінювали мертві клітини в дослідженні *in vitro*, але вони показали, що як живі, так і вбиті теплом *L. reuteri* Prodentis® підвищують виживаність личинок *Galleria mellonella*, безхребетних, які демонструють подібну вроджену реакцію до хребетних, інфікованих *P. gingivalis*; хоча й через різні механізми. У той час як живі клітини збільшували кількість гемоцитів, еквівалент лейкоцитів у людини, убитий теплом *L. reuteri* цього не зробив, що показує, що інактивовані бактерії збільшували виживання личинок іншими механізмами, які зараз досліджуються [72]. В іншому дослідженні антимікробну дію *L. reuteri* Prodentis® живих, убитих теплом і безклітинних супернатантів на *F. nucleatum* і *A. actinomycetemcomitans* перевіряли *in vitro*. Усі препарати зменшували кількість *F. nucleatum*, тоді як лише живі *L. reuteri* зменшували ріст *A. actinomycetemcomitans*. Ці результати були перевірені *in vivo* з використанням *G. mellonella*. Усі обробки зменшували ріст пародонтопатогенних бактерій у личинковій гемолімфі, а супернатант підвищував виживаність личинок, інфікованих *F. nucleatum*, більше, ніж обробка живими *L. reuteri*. Жодні препарати не діяли на інфікованих *A. actinomycetemcomitans* личинок [71]. В іншому дослідженні з використанням моделі щурів ми показали, що використання вбитого теплом *L. reuteri* Prodentis® під час розвитку пародонтиту призвело до покращення мікроархітектурних та гістоморфометричних параметрів порівняно з живими пробіотиками [44]. Ці спостереження демонструють, що імуномодулююча дія постбіотиків є важливою для їх впливу на патогенез захворювання.

Дійсно, це спостереження підтверджується моделями на тваринах, які показали пригнічення пародонтиту за допомогою протизапальних стратегій лікування (наприклад, використання резолвінЕ1, антагоніста С5аR та антитіл



проти IL-17A або IL-23p19), що також зменшувало бактеріальне навантаження пародонту та зворотний дисбактеріоз [73], [74], [75]. Однак більшість досліджень *in vivo* з використанням постбіотиків не досліджували запальну відповідь і лише показали покращення клінічних параметрів, що створює труднощі в розумінні фактичних механізмів дії (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

**Фактори вірулентності, які є особливо важливими для зазначених типів бактерій.**

Вид бактерій		Вплив фактора вірулентності
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	пептидил-аргінін деіміназа (PAD)	адаптація бактерій до виживання в кислому середовищі
	гінгіпаїни (цистеїнові протеази)	пошкодження тканин; втручання в імунну систему людини
	інтерналіновий білок InlJ	розвиток біоплівки
<i>Treponema denticola</i>	флагеллін, компонент джгутиків	здатність до руху; стимуляція імунної системи
	секреторна система III типу	позаклітинна секреція інших факторів вірулентності (переважно білків)
	дентилізін (протеаза)	стимуляція продукції з подальшою деградацією IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$
	багатий на лейцин повторний білок LrgA	зв'язування з епітеліальними клітинами людини та проникнення в них; коагуляція з <i>T. forsythia</i>
<i>Tannerella forsythia</i>	Білок BspA, збагачений лейцином	розвиток біоплівки; коагуляція з <i>P. gingivalis</i>

Aggregatibacter actinomycetemcomitans	карилізин	дисемінація ФНП-α з макрофагів; деградація антимікробних пептидів
	Адгезини	зв'язування зі специфічними рецепторами в ротовій порожнині
	інвазини	проникнення бактерій у клітини хазяїна
	лейкотоксин LtxA	лізис клітин; дегрануляція лейкоцитів людини

Фізичне видалення біоплівки і зубного каменю шляхом нарощування було найбільш широко використовуваним клінічним варіантом лікування захворювань пародонта [10]. У той час як гінгівіт, спричинений зубною біоплівкою, можна усунути шляхом покращення гігієни порожнини рота та видалення зубного нальоту на яснах, хірургічні пародонтологічні процедури виконуються при більш пізніх стадіях пародонтозу. Протимікробні препарати, такі як хлоргексидин і системні антибіотики, іноді використовуються в поєднанні з хірургічним лікуванням захворювань пародонту. Найбільш часто використовуваними системними антибіотиками включають амоксицилін або метронідазол і доксициклін пролонгованої дії. Антибіотики часто призначають пацієнтам з профілактичною метою після інвазивних пародонтальних операцій. Однак, відповідно до сучасної тенденції зростання протимікробної резистентності патогенів людини, резистентність до антибіотиків зростає в пацієнтів із пародонтозом за останні роки [11]. Унікальне пародонтальне середовище та утворення біоплівки роблять ці бактерії менш чутливими до антибіотиків [12]. Для захворювань пародонту потрібні нові терапевтичні стратегії.

Кілька нових терапевтичних і профілактичних підходів до захворювань пародонту з'явилися в останні роки завдяки прогресу в розумінні патогенезу бактерій, мікробіому людини та взаємодії хазяїн-мікроб.

Антивірулентна терапія бореться з патогенами пародонту, нейтралізуючи їх вірулентні властивості, що є багатообіцяючою альтернативою антибіотикотерапії [13].

Імуномодуляція організму за допомогою фітосполук і підходів, що базуються на мікробіомах, таких як заміна мікробіоти порожнини рота, є захоплюючими новими розробками для лікування та профілактики захворювань пародонту.

### **Антибіотикотерапія та лікарська резистентність бактерій пародонту**

Антибіотики використовуються для лікування інфекцій у ротовій порожнині та даються за певних обставин з профілактичною метою під час процедур, коли очікується бактеріємія [14].

Місцеве введення означає, що антибіотики поміщають безпосередньо в уражену пародонтальну кишеню, а антибіотики для системного введення зазвичай вводять перорально.

Резистентність пародонтальних бактерій до протимікробних засобів викликає все більше занепокоєння в усьому світі. Бактеріальні патогени стають стійкими до антибіотиків за допомогою кількох центральних механізмів, включаючи деградацію антибіотиків, зміну мішеней антибіотиків і активне виведення ліків із клітини [15].

Патогени стають стійкими до антибіотиків, що містять  $\beta$ -лактамі кільця, продукуючи  $\beta$ -лактамази, які можуть руйнувати або модифікувати  $\beta$ -лактамі антибіотики [16]. Дослідження показали продукцію  $\beta$ -лактамази пародонтальними патогенами, включаючи види *Porphyromonas*, *Prevotella* та *Fusobacterium* [17]. Для *P. gingivalis* швидкість виробництва  $\beta$ -лактамази (на основі амоксициліну) в клінічних ізолятах становить близько 7,6% [18]. Walker та ін. повідомили, що з 406 проб, взятих із ясенної ямкової рідини пацієнтів із захворюваннями пародонту, властивість  $\beta$ -лактамази була виявлена у 64% пацієнтів із пародонтом [19].  $\beta$ -лактамази часто можна знайти в пародонтальних кишнях глибиною понад 3 мм [19].

Ферес та ін. продемонстрували, що види бактерій з підясенного зубного нальоту показали стійкість до метронідазолу та амоксициліну [20]. Повідомлялося, що 21,6% ізолятів *P. gingivalis* від пацієнтів з пародонтитом були резистентними до метронідазолу [21]. Також повідомлялося про різні рівні резистентності до антибіотиків у *A. actinomycetemcomitans* залежно від географічного поширення [22].

Відомо, що ген *tet* відповідає за стійкість до тетрацикліну. Більшість генів *tet* походять від пародонтальних патогенів, таких як *P. gingivalis* і *F. nucleatum* [23]. Відсоток резистентних до тетрацикліну ізолятів бактерій, пов'язаних із зубним нальотом, високий у дітей із Південної Азії та Японії [24]. Також повідомлялося про ізоляти *T. denticola*, стійкі до тетрацикліну [25]. Стійкість до тетрацикліну є частим супутнім маркером серед пеніцилінрезистентних видів перорального походження [26]. Стійкість до еритроміцину зазвичай виникає внаслідок придбання двох значущих генів, *ermF* і *erm*. Основні пародонтальні бактерії, такі як *T. forsythia* і *P. gingivalis*, можуть нести як гени стійкості до *erm*, так і *tet* [27]. Стійкість до кліндаміцину демонструє високу поширеність серед пародонтальних ізолятів *F. nucleatum* (36%), *P. gingivalis* (23%) і *Prevotella melaninogenica* (22%) у Колумбії [22].

Бактерії, пов'язані з пародонтозом, природним чином утворюють біоплівки. Утворення біоплівки також сприяє резистентності пародонтозу до антибіотиків.

Дослідження продемонстрували посилений обмін генами, що кодують антибіотикорезистентність, у біоплівках [28], що спричиняє поширення антибіотикорезистентності серед пародонтальних бактерій [29]. Матрикс біоплівок зазвичай містить позаклітинні полімерні речовини (ЕПС), які перешкоджають поширенню антибіотиків у бактеріальні біоплівки [30]. Організована структура біоплівки та її матриця також надають антибіотикам інгібування реакції дифузії, що призводить до стійкості до антибіотиків. Сублетальні концентрації антибіотиків у біоплівках також можуть призвести до селекції стійкості до ліків [31]. Повільний ріст деяких бактеріальних клітин у біоплівках і наявність

персистентних клітин є основними факторами, що сприяють зниженню чутливості біоплівки до антибіотиків. Повідомлялося, що клітини бактерій у біоплівці можуть бути в 1000 разів більш стійкими до антибіотиків, ніж клітини планктону [32].

Враховуючи високий рівень резистентності мікроорганізмів до антибіотиків актуальним є використання лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини для застосування у терапії стоматологічних захворювань.

### **1.3 Лікарські рослини в терапії захворювань пародонту**

Фітотерапія, як форма альтернативної медицини, може запропонувати ряд переваг у лікуванні захворювань пародонту порівняно з синтетичними препаратами. Ось деякі потенційні переваги:

- **Природний і цілісний підхід:** фітотерапія наголошує на використанні натуральних речовин, отриманих з рослин. Це узгоджується з цілісним підходом до охорони здоров'я, розглядаючи людину в цілому та сприяючи загальному благополуччю. Фітопрепарати для лікування захворювань пародонту часто спрямовані не лише на усунення симптомів, але й на основні причини, підтримуючи природні процеси загоєння організму.

- **Менше побічних ефектів:** фітопрепарати, як правило, мають менше побічних ефектів порівняно з синтетичними препаратами. Вони отримуються з природних джерел і часто проходять мінімальну обробку, що знижує ризик побічних реакцій. Однак важливо зазначити, що лікарські трави можуть взаємодіяти з певними ліками та викликати алергічні реакції у деяких людей.

- **Широкий спектр дії:** багато рослинних засобів, які використовуються для лікування захворювань пародонту, мають широкий спектр дії. Вони можуть володіти протимікробними, протизапальними, антиоксидантними та імуномодулюючими властивостями, впливаючи на кілька аспектів захворювання одночасно. Такий комплексний підхід може сприяти загальній ефективності фітотерапії в лікуванні захворювань пародонту.

▪ Традиційні знання та історичне використання: фітотерапія має довгу історію використання в різних культурах для лікування захворювань ротової порожнини. Традиційні знання та емпіричні дані, накопичені століттями, можуть дати цінну інформацію про ефективність певних трав у лікуванні захворювань пародонту. Це історичне використання служить основою для поточних досліджень і клінічних застосувань.

• Потенційні синергетичні ефекти: рослинні лікарські засоби часто містять кілька активних сполук, які можуть діяти синергетично. Комбінована дія різних фітохімічних речовин у рослині може посилити терапевтичні ефекти, покращити біодоступність і забезпечити більш збалансовану відповідь порівняно з окремими синтетичними препаратами. Ця синергетична взаємодія може сприяти ефективності фітотерапії в лікуванні пародонтальних захворювань.

Також слід зазначити широкий спектр фармакологічної активності багатьох фітопрепаратів:

- Протизапальні властивості: багато лікарських рослин, які використовуються у фітотерапії захворювань пародонту, мають природні протизапальні властивості. Вони можуть допомогти зменшити запалення ясен, яке є ознакою пародонтозу. Зменшуючи запалення, фітотерапевтичні засоби можуть полегшити такі симптоми, як почервоніння, набряк і біль у яснах.
- Антимікробна дія: кілька лікарських рослин мають антимікробні властивості, які можуть допомогти боротися з ростом і активністю ротових патогенів, пов'язаних із захворюваннями пародонту. Ці рослини можуть пригнічувати ріст бактерій, грибків та інших мікроорганізмів у ротовій порожнині, таким чином допомагаючи запобігти або контролювати інфекцію та сприяти здоров'ю порожнини рота.
- Сприяння загоєнню ран і регенерації тканин. Було виявлено, що деякі фітотерапевтичні засоби сприяють загоєнню ран і регенерації тканин

ясен. Вони можуть підтримувати регенерацію пошкоджених тканин, полегшувати закриття ясенних кишень і покращувати загальне відновлення тканин при захворюваннях пародонту.

- Модуляція імунної системи: деякі лікарські рослини, які використовуються у фітотерапії, мають імуномодулюючі властивості, тобто вони можуть допомогти регулювати та збалансувати імунну відповідь. При захворюваннях пародонту імунна дисрегуляція відіграє роль у прогресуванні та тяжкості стану. Фітотерапевтичні агенти можуть допомогти модулювати імунну відповідь у ротовій порожнині, сприяючи більш сприятливому середовищу для загоєння та зменшуючи надмірне імуноопосередковане пошкодження тканин.

Багато лікарських рослин традиційно використовувалися для лікування захворювань пародонту та зміцнення здоров'я ротової порожнини. Ось кілька прикладів разом із їхнім складом і властивостями:

*Алое вера:*

Склад: Гель алое віра містить полісахариди, вітаміни, мінерали, ферменти та інші біоактивні сполуки.

Властивості: Алое віра має протизапальні, антимікробні та ранозагоювальні властивості. Це може допомогти зменшити запалення ясен і сприяти загоєнню тканин при захворюваннях пародонту.

*Нім (Azadirachta indica):*

Склад: листя, кора та олія німу містять різні активні сполуки, такі як німбідин, азадірахтин та катехін.

Властивості: Нім має антибактеріальну, протигрибкову та протизапальну дію. Це може допомогти контролювати ріст бактерій, зменшити запалення та сприяти загальному здоров'ю порожнини рта.

*Олія чайного дерева (Melaleuca alternifolia):*

Склад: Олія чайного дерева містить терпени, в основному терпінен-4-ол, що відповідає за її лікувальні властивості.

Властивості: олія чайного дерева має протимікробні та протизапальні властивості. Це може допомогти зменшити ріст пародонтальних патогенів і полегшити запалення в тканинах ясен.

*Ромашка (Matricaria chamomilla):*

Склад: Квітки ромашки аптечної містять флавоноїди, терпеноїди та інші біоактивні сполуки.

Властивості: ромашка має протизапальні, антимікробні та антиоксидантні властивості. Це може допомогти зменшити запалення ясен, сприяти загоєнню ран і полегшити дискомфорт у ротовій порожнині.

*Шавлія лікарська (Salvia officinalis):*

Склад: Листя шавлії містять ефірні олії, флавоноїди, фенольні сполуки.

Властивості: шавлія має антибактеріальні, протизапальні та антиоксидантні властивості. Це може допомогти контролювати ріст бактерій, зменшити запалення ясен і підтримувати здоров'я порожнини рота.

*Куркума (Curcuma longa):*

Склад: Куркума містить біоактивну сполуку під назвою куркумін, яка надає їй характерного жовтого кольору.

Властивості: куркумін має протизапальні, антимікробні та антиоксидантні властивості. Це може допомогти зменшити запалення та боротися з патогенними мікроорганізмами порожнини рота, пов'язаними із захворюваннями пародонту.

*Мирра (Commiphora myrrha):*

Склад: Смола мирри містить фітонциди, сесквітерпени та інші сполуки.

Властивості: Мирра має антимікробні, протизапальні та в'язучі властивості. Це може допомогти контролювати ріст бактерій, зменшити запалення ясен і сприяти загоєнню тканин.

*Ехінацея (Echinacea purpurea):*

Склад: коріння і надземна частина ехінацеї містять полісахариди, флавоноїди, алкаміди.



Властивості: ехінацея має імуномодулюючі, протимікробні та протизапальні властивості. Це може допомогти зміцнити імунну відповідь, боротися з ротовими патогенами та зменшити запалення, пов'язане із захворюваннями пародонту.

*Прополіс:*

Склад: Прополіс - це смолиста речовина, що збирається бджолами з бруньок і соку рослин. Містить флавоноїди, фенольні кислоти та інші біоактивні сполуки.

Властивості: прополіс має протимікробні, протизапальні та антиоксидантні властивості. Це може допомогти пригнічувати ріст бактерій, зменшувати запалення та підтримувати здоров'я ясен.

*М'ята перцева (Mentha piperita):*

Склад: Листя м'яти перцевої містять ефірні масла, в тому числі ментол і ментон.

Властивості: м'ята перцева має протимікробні, болезаспокійливі та протизапальні властивості. Це може допомогти контролювати ротові патогени, полегшити біль і зменшити запалення ясен.

*Журавлина (Vaccinium macrocarpon):*

Склад: журавлина багата на проантоціанідини, флавоноїди та інші поліфеноли.

Властивості: Журавлина має антибактеріальну та антиадгезійну дію. Вони можуть допомогти пригнічувати прилипання ротових бактерій до зубів і ясен, знижуючи ризик захворювань пародонту.

*Гвоздика (Syzygium aromaticum):*

Склад: Бутони гвоздики містять евгенол, потужну біоактивну сполуку.

Властивості: гвоздика має антибактеріальну, протизапальну та болезаспокійливу дію. Це може допомогти боротися з бактеріями ротової порожнини, зменшити запалення ясен і полегшити зубний біль.

*Гранат (Punica granatum):*

Склад: Гранат містить поліфеноли, в тому числі пунікалагіни та елагову кислоту.

Властивості: Гранат має антибактеріальні та антиоксидантні властивості. Це може допомогти пригнічувати ріст ротових патогенів, зменшити запалення та сприяти загальному здоров'ю порожнини рота.

*Зелений чай (Camellia sinensis):*

Склад: Зелений чай містить катехіни, флавоноїди та поліфеноли.

Властивості: зелений чай має протимікробні, протизапальні та антиоксидантні властивості. Це може допомогти контролювати ротові бактерії, зменшити запалення ясен і забезпечити здоров'я порожнини рота.

*Календула (Calendula officinalis):*

Склад: Квітки календули містять флавоноїди, тритерпеноїди, ефірні олії.

Властивості: календула має протизапальну, протимікробну, ранозагоювальну дію. Це може допомогти зменшити запалення ясен, підтримати загоєння тканин і забезпечити заспокійливу дію.

### **Висновки до розділу 1**

1. Розглянуто загальну класифікацію захворювань порожнини рота, їх етіологію та патогенез.
2. Проведено аналіз літературних джерел щодо підходів до лікування захворювань пародонту.
3. Узагальнено інформацію щодо лікарських рослин, що застосовуються при лікуванні запальних стоматологічних захворювань.

## РОЗДІЛ II

### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Об'єкти досліджень

*Екстракт алое сухий* (ЄФ 5.0) Екстракт отримують зі *Aloe barbadensis* або *Aloe saopensis* (або їх суміші) обробкою киплячою водою. Вміст гідроксиантраценпохідних в перерахунку на барбалоїн в субстанції має бути від 19,0 % до 21,0 %. Аморфний порошок світло-коричневого кольору зі специфічним запахом. Надземна частина рослини містить полісахариди, флавоноїди, катехіни, дубильні речовини, органічні кислоти (яблучна, щавлева, лимонна, ізолимонна, оцтова), ферменти (дегідратаза яблучної кислоти, карбоксилаза щавлевої і оцтової кислот), аскорбінова кислота, макро- і мікроелементи (алюміній, магній, кальцій, мідь, силіцій, марганець, залізо).

Із метою обґрунтування технології гелю використовували різні допоміжні речовини, які дозволено застосовувати у медичній практиці.

*Вода очищена* (ДФУ 2.0, том 2, С. 129) – прозора безбарвна рідина без смаку і запаху.

*Гліцерин* (ДФУ 2.0, том 2, С. 162).

Сиропоподібна рідина, масляниста на дотик, прозора, безбарвна, без запаху. Температура кипіння – 290 °С; показник заломлення – 1,4740. Змішується з водою, етанолом, метанолом, мало розчинна в ацетоні, нерозчинний у хлороформі і ефірі, практично не розчинна у жирних і ефірних оліях. Поглинає вологу з повітря (до 40 % за масою). При змішуванні гліцерину з водою виділяється тепло відбувається контракція (зменшення об'єму).

*Карбомер 934 Р* (ДФУ 1.1, с. 215, USP 24, NF 19 та ЄФ 4 вид. монографія Carbowomers, торгова назва - карбопол). Високомолекулярні поперечнозшиті полімери акрилової кислоти. Містить не менш 56 % та не більше 68% карбоксильних груп (-COOH) в перерахунок на суху речовину.

Білий, рихлий, гігроскопічний порошок. Після диспергування набухає у воді та інших полярних розчинниках. Для отримання властивостей гелеутворювача необхідне перетворення кислотної форми в лужну.

Після нейтралізації водної дисперсії карбомеру нейтралізуючими агентами (розчини гідроксидів лужних металів, органічні аміни, розчин аміаку) утворює прозорі, безбарвні гелеві системи. Механізм нейтралізації карбомеру зображений на рис. 2.1.

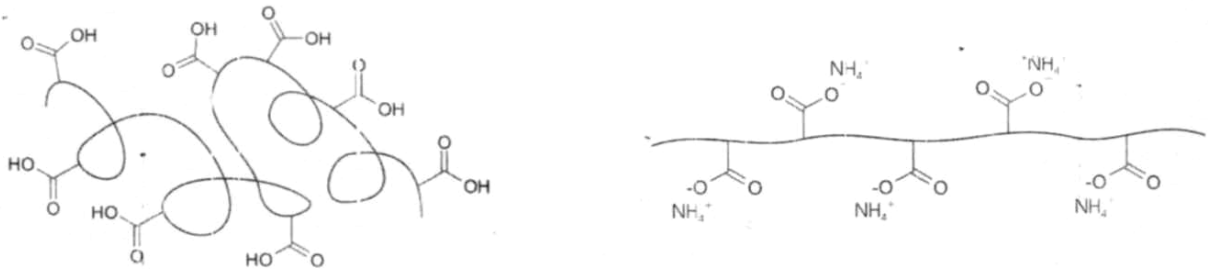


Рис. 2.1. Молекула карбомеру в згорнутому та розгорнутому (нейтралізованому) стані

Вміст води не більше 2 %. Показник рН 0,5 % водної дисперсії 2,5-3,0. Після нейтралізації можливе досягнення рН від 5 і вище. Широко використовується в технології фармацевтичних препаратів як гелеутворювач (в гелях, суспензіях, емульсіях). Карбомер ефективний в широких межах рН середовища (від 5 до 9).

Даний гелеутворювач утворює гелеву систему – стійку до температурних перепадів. Залежно від призначення, молекулярної маси, частоти зшивки та структури полімеру класифікується за марками. Американська Фармакопея, на відміну від Європейської, містить монографії на кожен окрему марку - 910, 934 P, 934, 940, 941 та 1342. Карбомер з індексом «Р» використовується у складі лікарських препаратів, призначених для орального застосування на слизові оболонки.

В якості об'єкта досліджень нами був обраний карбопол марки 934 P.

*Трометамол* (2-аміно-2-(гідроксиметіл)-1,3-пропандиол) (ДФУ 2.0, том 2, С. 638). Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали. Легко розчинний у воді, помірно розчинний в етанолі, дуже мало розчинний в етилацетаті. Водний розчин має рН від 10,0 до 11,5.

*Сахарин натрію* (ЄФ, с. 2850). Білий, без запаху, дуже солодкий на смак з металевим присмаком кристалічний порошок. Має щільність 0,9 – 1,2 г/см<sup>3</sup>, рН 6,6, при нагріванні розкладається. Розчиняється у воді, етиловому спирті, буферних розчинах, пропіленгліколі. В фармацевтичній технології застосовується як інтенсивний підсолоджувач. У стоматологічних пастах/гелях застосовується в концентраціях 0,12–0,3%.

*Метилпарагідроксибензоат* (ніпагін, метил-4-гідроксибензоат, метил-парабен) (ДФУ 2.0, том 2, С. 444).

Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали. Дуже мало розчинний у воді (~2,5 г/л), легко розчинний у 96 % етанолі та метанолі. Температура плавлення від 125 °С до 128 °С. Активний при рН 2,0 - 7,0. Використовують у концентраціях 0,01 - 0,2 % як антимікробний консервант для м'яких лікарських форм, а також для пероральних та ін'єкційних розчинів, очних і назальних препаратів тощо.

*Пропілпарагідроксибензоат* (Propylis parahydroxybenzoas) (ніпазол, пропіл-4-гідроксибензоат, пропілпарабен) (ДФУ 1 вид., с. 442-443) [24].

Кристалічний порошок білого кольору, дуже мало розчиняється у воді, легко розчиняється у 96 % етанолі та метанолі. Температура плавлення – від 96 до 99 °С, активний при рН 4,0-8,0.

*Натрію бензоат* (*Natrii benzoatis*) (ДФУ 1 вид., с. 404-409) [24].

Білі гігроскопічні кристали або гранули без запаху чи зі злегка специфічним запахом. рН 10 % р-ну – близько 8.

Легко розчиняється при 24 °С у воді, мало – у 96 % етанолі, не розчиняється в органічних розчинниках. Густина – 1,497-1,527 г/см<sup>3</sup> при 24 °С, Тпл. – від 122 °С.

## 2.2 Методи досліджень

**Дослідження антимікробної активності.** В експериментальних дослідженнях для вивчення антимікробної дії використовувались еталонні та клінічні тест-штами:

- грампозитивний мікроорганізм *Staphylococcus aureus* ATCC 25293,
- спорова культура *Bacillus subtilis* ATCC 6633,
- грамнегативні культури *Escherichia coli* ATCC 25922 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,
- дріжджоподібний гриб *Candida albicans* ATCC 885-653.

Мікробне навантаження складало 10 мікробних клітин на 1 мл середовища і встановлювалось за стандартом мутності McFarland. Дослідження проводились методом дифузії в агар [10].

Принцип метода базується на прямо пропорційній залежності розмірів зон пригнічення тест-мікроорганізмів, які використовуються у досліді, від логарифму концентрації (дозы) антибіотику у розчині. Головним моментом при проведенні дослідження є якість стандарт-ного зразка, так як активність антибіотику оцінюють по відношенню до активності стандартного зразка. Кількість антибіотику, що дає біологічний ефект, відповідна кількості стандартного зразка. Кількість активної діючої речовини у лікарській формі тісно пов'язана з активністю антибіотику, то-му якщо її визначення не достатньо точне, у майбутньому можливі побочні ефекти при використанні такого препарату. На сьогодні перелік антибіотичних препаратів, чутливість до яких рекомендовано визначати у різноманітних мікроорганізмів наступний:

- перша група, яка підлягає дослідженню у першу чергу. Оцінка чутливості до препаратів цієї групи дозволяє отримати мінімально необхідну інформацію для встановлення раціональної терапії інфекції, яка викликана досліджуваним мікроорганізмом;
- друга група (додаткова).

При роботі з чашками Петрі необхідно дотримуватися наступних правил:

- 1) чашки повинні бути одного розміру;
- 2) встановлюють чашки на горизонтальну поверхню;
- 3) у кожен чашку наливають однакову кількість агарового середовища та рівномірно розподіляють (горизонтальна поверхня, однаковий об'єм середовища та її глибина у чашках зменшує варіацію зон у різних чашках);
- 4) лунки чи циліндри встановлюють на поверхню агару, строго вертикально, на рівній відстані від центра та краю чашки. Від центру приблизно 2,8 см для чашок діаметром 100 мм. Зони повинні бути круглими для рівномірної дифузії антибіотика по усьому діаметру;
- 5) в лунки або циліндри поміщають однакові об'єми випробовуваних розчинів;
- 6) розчини стандартного зразка та випробовуваного антибіотика вносяться з найменшим проміжком часу;
- 7) для зменшення впливу коливань у часі між закапуванням розчинів, рекомендовано витримувати чашки при кімнатній температурі протягом 1-2 годин [17].

На розміри зон впливають багато факторів:

- чутливість тест-штаму мікроорганізмів до антибіотика, що досліджується;
- однорідність та щільність мікробного посіву, склад та кількість живильного середовища;
- хімічна природа антибіотика та його доза, що використовується при виконанні дослідження [12].

Процедура є надзвичайно трудомісткою та залежить від складу живильного середовища, тест-штамів мікроорганізмів, кваліфікації стандартних зразків, хімічної природи антибіотика.

При роботі з посівним матеріалом необхідно дотримуватися ряду умов:

- тест-мікроорганізми не повинні бути контаміновані сторонньою мікрофлорою;
- для нетривалого зберігання робочих контрольних штамів мікроорганізмів їх вирощують у пробірках зі скошеним агаром та зберігають у холодильній камері при температурі 2-8 °С;
- у випадку контамінації робочих штамів мікроорганізмів або при неточних даних при визначенні чутливості антибіотиків, це може пояснюватися як порушення методики. Такий штам повинно відразу замінити на свіжий з банку контрольних штамів;
- при тривалому зберіганні найкращими умовами є знаходження тест-культури у холодильній камері при температурі -70 °С або у рідкому азоті. Інший метод зберігання – у ліофілізованому вигляді;
- мікробна суспензія повинна мати постійну щільність, бо це має важливе значення при розрахунку посівної дози, яка підбирається експериментально [12].

Дослідженню підлягають чисті культури мікроорганізмів або матеріал ізольованих колоній з щільних живильних середовищ після первинного посіву зразка клінічного матеріалу. При виявленні на щільних живильних середовищах після первинного посіву змішаної культури досліджувати чутливість препаратів до ідентифікації і оцінки етіологічної значимості окремих мікроорганізмів недоцільно. Слід приділяти особливу увагу визначенню чутливості мікроорганізмів до новітніх препаратів, для яких характерна висока частота поширення набутої резистентності [12].

Метод проводиться з дотриманням усіх правил асептики у наступній послідовності:

- 1) у скляні або пластмасові чашки Петрі розміром 20×100 мм або 20×90 мм, встановлені на столиках, розливають розплавлені живильні середовища певного складу в один або два шари. Для нижнього шару використовують стерильні незасіяні середовища, для верхнього або одного шару – стерильне агарове середовище, яке попередньо засіяне тест-мікроорганізмом. Якщо



культура являє собою суспензію вегетативних клітин, то температура середовища, до якого вносять тест-штам, повинна бути 49 °С; при використанні суспензії спор – від 65 до 70 °С;

2) до середовища додають таку кількість суспензії вегетативних клітин або спор, яке забезпечує оптимальний ріст тест-мікроорганізму та чіткість зон пригнічення його зростання. Кількість посівної дози визначають дослідним шляхом, починаючи з об'єму суспензії мікроорганізмів;

3) стерильні циліндри (6 штук) повинні бути єдиного розміру та маси, висотою ( $10,0 \pm 0,1$ ) мм та внутрішнім діаметром 6 мм з нержавіючої сталі або алюмінію. Їх розставляють на поверхні засіяного середовища на рівній відстані один від одного і від краю чашки. Замість циліндрів можуть бути використані лунки діаметром від 6 до 8 мм, зроблені в товщі агару;

4) у циліндри або лунки кожної чашки вносять рівні об'єми робочих розчинів стандартного та досліджуваного зразків антибіотика. Основні розчини стандартних і випробуваних зразків готують в стерильних розчинниках з оптимальною концентрацією 1 мг/мл;

5) потім з основних розчинів готують робочі розчини трьох або однієї концентрації випробуваного зразка і розчини трьох або п'яти концентрацій стандартного зразка;

6) робочі розчини досліджуваних зразків готують з основних розчинів таким чином, щоб їх концентрації не мали суттєвих відмінностей від концентрацій розчину стандартного зразка;

7) для зменшення впливу коливань у часі між закапуванням розчинів, використовуваних у досліді, рекомендується після внесення витримувати їх в чашках при кімнатній температурі протягом 1-2 години. Потім чашки інкубують при оптимальній температурі 36 °С.

Оптимальними розмірами зон пригнічення росту тест-штамів мікроорганізмів вважають діаметри зон не менше ніж 14 мм для мінімальної концентрації та не більше 25 мм для максимальної. Для досягнення цього необхідним

є підтримування постійної температури у термостаті та дотримування тривалості інкубації. Зменшення товщини агару сприяє збільшенню зон, а збільшена товщина середовища – до зменшення зон.

Розміри зон можуть бути збільшені чи зменшені концентрацією стандартного зразка, або антибіотика. Таким чином, метод дифузії в агар застосовується для визначення активності лікарських препаратів групи антибіотиків та вимагає строгої стандартизації умов проведення досліджень на усіх етапах аналізу. Якщо відсутня інформація про активність випробовуваного антибіотика, або змінюються умови проведення досліду, то виконується серія попередніх визначень у широкому діапазоні для встановлення області, у якій залежність між логарифмом концентрації та розміром зон пригнічення тест-штамів мікроорганізмів є лінійною.

При дотримуванні усіх умов та правил метод дифузії в агар забезпечує високу чутливість та точність результатів. Метод дифузії в агар є універсальним методом, рекомендованим для кількісного визначення таких антибіотиків та їх лікарських форм, активність яких неможливо оцінити за допомогою хімічних методів. зниження активності антибіотиків приводить до змін, які неможливо виявити саме хімічними методами, тому біологічні або мікробіологічні дослідження рекомендовані у якості стандартних методів при зменшенні активності антибіотиків.

Використання даної методики є незамінною процедурою у мікро-біологічних і біологічних дослідженнях, та дозволяє дослідити перспективні по відношенню до інфекційних захворювань новітні препарати.

### ***Дослідження антиоксидантної активності методом біотестування***

У біотестуванні використовували інфузорії *Paramecium caudatum* як біологічний об'єкт.

*Клас: Ciliophora*

*Родина: Parameciidae*

*Вид: Paramecium*



Рис. 2.2 Інфузорія-туфелька (лат. *Paramecium caudatum*)

### **Морфологічні характеристики:**

**Форма:** Туфелька має симетричну подовжену форму тіла, що нагадує вигляд туфлі або лодки.

**Розміри:** Зазвичай довжина тіла становить від 50 до 300 мікрметрів, залежно від виду та умов середовища.

Тіло інфузорії туфельки має більш-менш симетричну форму.

Зовнішня оболонка інфузорій складається з покривного шару, який включає в себе багато війок, відомих як трихокісти. Ці трихокісти розташовані рівномірно по всьому тілу і забезпечують рух інфузорії.

Під покривним шаром знаходиться пелікула, що утворює другий шар зовнішньої оболонки. Пелікула допомагає контролювати рух інфузорії та забезпечує її захист.

Інфузорії мають два ядерця, одне більше інше менше. Вони знаходяться в передній частині тіла, близько до цитостоми (уста).

Ядерця відповідають за управління багатьма клітинними процесами, такими як реплікація ДНК та транскрипція генетичної інформації.

Цитоплазма інфузорій містить численні вакуолі, які виконують роль внутрішньоклітинного травлення та осмотичного регулювання. Вакуолі допомагають контролювати водний баланс в клітині.

У цитоплазмі також розташовані органели, такі як мітохондрії, рибосоми та ендоплазматична сітка. Ці органели відповідають за багато клітинних функцій, включаючи енергетичний обмін та біосинтез білків.

В задній частині тифельки розташована ситовидна апаратура. Ситовидна апаратура складається з ряду вузьких порів, через які протікає їжа. Вона допомагає відокремлювати поживні речовини від непотрібних частинок та забезпечує їх поглинання клітиною.

Інфузорії мають багато війок (цилій), які розташовані по всьому тілу. Війки забезпечують рух інфузорії та створюють течії, які допомагають здійснювати переміщення та направленість руху.

У лабораторних умовах *Paramecium caudatum* (Р.с) культивують на середовищі Лозина-Лозинського. Для підкормки цієї культури використовують дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* або *Rhodotorula gracilis*. Як альтернативне джерело харчування можуть використовуватись сінний відвар, зерна злакових культур, ґрунтові та водні бактерії, такі як *Klebsiella pneumoniae*. Оптимальна температура для росту культури знаходиться в діапазоні 20-25 °С.

Р.с може виживати при широкому діапазоні значень рН - від 4,7 до 9,7, але оптимальним для неї є кисле рН (4,7-6,7), оскільки це відповідає її природному середовищу проживання. Внутрішньоклітинний рН у Р.с становить 6,80. Вона також виживає в умовах недостатнього кисню.

Розмноження Р.с відбувається шляхом ділення клітини 1-2 рази на добу. Ця культура також проявляє кон'югацію, статевий процес, при якому відбувається обмін гаплоїдними статевими ядрами, що утворюються з мікронуклеусів двох клітин.

Інфузорія Р.с є чутливим біооб'єктом завдяки наявності війок по всій поверхні клітини, які виконують роль хеморецепторів і реагують на розчинені хімічні речовини. Її постійний рух дозволяє легко спостерігати навіть найменші зміни руху під впливом шкідливих факторів. Рухова активність Р.с залежить від роботи іонних каналів, вбудованих у мембрану війок, і відображає функціональний стан клітини. Зниження мембранного потенціалу клітини

призводить до повільнішого руху або обертання на місці.

У Р.с є дві скоротливі вакуолі, які викидають вміст у навколишнє середовище через екскреторну пору. Частота скорочень вакуолей залежить від температури навколишнього середовища. При наявності токсичних речовин в середовищі вони швидко потрапляють всередину клітини через всю її поверхню. Ці речовини можуть порушити життєдіяльність клітини і впливати на видільну систему, зменшуючи кількість скорочень видільних вакуолей аж до їх повної блокади. При повному припиненні скорочень вакуолей, їх об'єм значно збільшується, що може спричинити грубі морфологічні зміни в клітинній стінці, включаючи утворення округлих виростів («вакуолізація» клітинної стінки), які потім розриваються, а вміст клітини виходить у навколишнє середовище.

Адаптогенна активність досліджуваних речовин може бути опосередковано визначена за їх здатністю підвищувати толерантність Р.с до клітинних отрут.

Ступінь токсичності досліджуваного об'єкту можливо оцінити відразу після його введення за такими реакціями клітин:

- зміна швидкості та траєкторії руху;
- позитивний або негативний хемотаксис;
- зміна ритму скорочень вакуоль;
- вакуолізація цитоплазми;
- формування бульбашок на клітинній мембрані (блебінг клітин);
- порушення рухової здатності війок;
- зупинка цитокінезу;
- зміни морфології клітин [20].

Інфузорії були поміщені в поживне середовище Лозина-Лозинського з рН 6,2-7,8 і температурою 20-26 °С. Для живлення інфузорій використовували живі дріжджі *Rhodotorula gracilis* з додаванням пшеничного борошна.

Таблиця 2.1

**Склад поживного середовища Лозина – Лозинського**

Назва компоненту	Кількість
NaCl	1 мл
KCl	1 мл
MgSO <sub>4</sub>	1 мл
CaCl <sub>2</sub> *2H <sub>2</sub> O	1 мл
NaHCO <sub>3</sub>	1 мл
Вода очищена	1 л

Для вивчення антиоксидантної (мембраностабілізуючої) дії досліджуваних зразків проводили гострий дослід, оцінюючи їх вплив на тривалість активності інфузорій у середовищі, якому додавали токсичні речовини. В якості токсикантів використовували 1% розчин пероксиду водню, що розщеплюється на перекисні радикали і пошкоджує ліпідну частину мембрани, а також 14% етиловий спирт, який пошкоджує білкові структури біомембрани.

Для експерименту готували 1% розчини (суміші) досліджуваних зразків з очищеною водою і визначали їх рН, який повинен бути в межах від 6,2 до 7,8 для забезпечення нормальної життєдіяльності інфузорій. У контрольній групі на предметне скло наносили 2 краплі культурального середовища (інтактні мікроорганізми), до другої краплі додавали краплю розчину відповідного токсиканту. У експериментальних зразках до другої краплі, крім токсиканту, додавали краплю приготовленого 1% розчину (суміші). Під мікроскопом оцінювали тривалість рухової активності інфузорій до їх зупинки.

## РОЗДІЛ III

### МІКРОБІОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ З ЕКСТРАКТОМ АЛОЕ

#### 3.1 Характеристика гелів як мукоадгезивних систем

В останні роки мукоадгезивне місцеве нанесення на слизову оболонку викликало значний інтерес серед дослідників рецептур передових систем доставки ліків. Його було визначено як потенційний шлях для місцевої та системної доставки ліків. Для подолання недоліків, пов'язаних зі звичайним місцевим препаратом, у композицію зазвичай вводять мукоадгезивний агент. Ці недоліки включають низький час перебування лікарського засобу на місці застосування внаслідок руху язика та вимивання слини у внутрішньоротовому препараті, мукоциліарний кліренс при інтраназальному застосуванні та швидке прекорнеальне виведення у внутрішньоочному препараті.

Мукоадгезія є характеристикою лікарської форми, яка може взаємодіяти зі слизовим шаром, що покриває епітеліальні клітини слизової (Ahmed & Bhaduri, 2017). Він відіграє важливу роль у всмоктуванні та біодоступності ліків (Ahmed et al., 2020). Крім того, ця властивість також важлива для збереження високого рівня ліків у місці застосування та запобігання викиду препарату.

Наприклад, у букальному пластирі або букальній плівці адекватна мукоадгезія є необхідною умовою для оптимальної ефективності, оскільки низька мукоадгезія призведе до спльовування або ковтання складу (Kumria et al., 2016).

За властивість мукоадгезії у складі гелів відповідають гелеутворювачі. Сучасні гелеутворювачі - це речовини, які використовуються для створення та стабілізації гелевих рецептур у різних галузях промисловості, включаючи фармацевтичну, косметичну та харчову. Ці агенти забезпечують в'язкість, текстуру та стабільність гелів, дозволяючи їм зберігати бажану форму та консистенцію.

1. Карбомер: це синтетичні полімери, які можуть поглинати та утримувати велику кількість води. Вони широко використовуються в гелях, таких як пероральні гелі, для забезпечення в'язкості та покращення стабільності гелю. Карбомери можуть утворювати прозорі гелі і часто використовуються у фармацевтичних і косметичних цілях.

Карбомер - це мукоадгезивний полімер, який широко вивчається для місцевої доставки фармацевтичних агентів на слизову оболонку.

Повідомлялося про сильну мукоадгезію композиції, що містить карбопол, у різних типах композицій, таких як буккальний пластрин, буккальна плівка, буккальна пластина, пероральний гель, назальний гель *in situ*, вагінальний гель та гель для очей *in situ* (Ahmed et al., 2020; Choudhury & Roy).

Мукоадгезивний ефект карбополу пояснюється сильною взаємодією, яка існує між карбоксильною групою (COOH) карбополу та компонентом слизової оболонки, який називається муцином. Муцин є глікопротеїном, який утворюється епітеліальними мембранами та є компонентом слизових виділень, які покривають епітеліальний шар.

Mohamad Hamdi et al. (2023) *Journal of Pharmacy*, 3(1), XX-XX

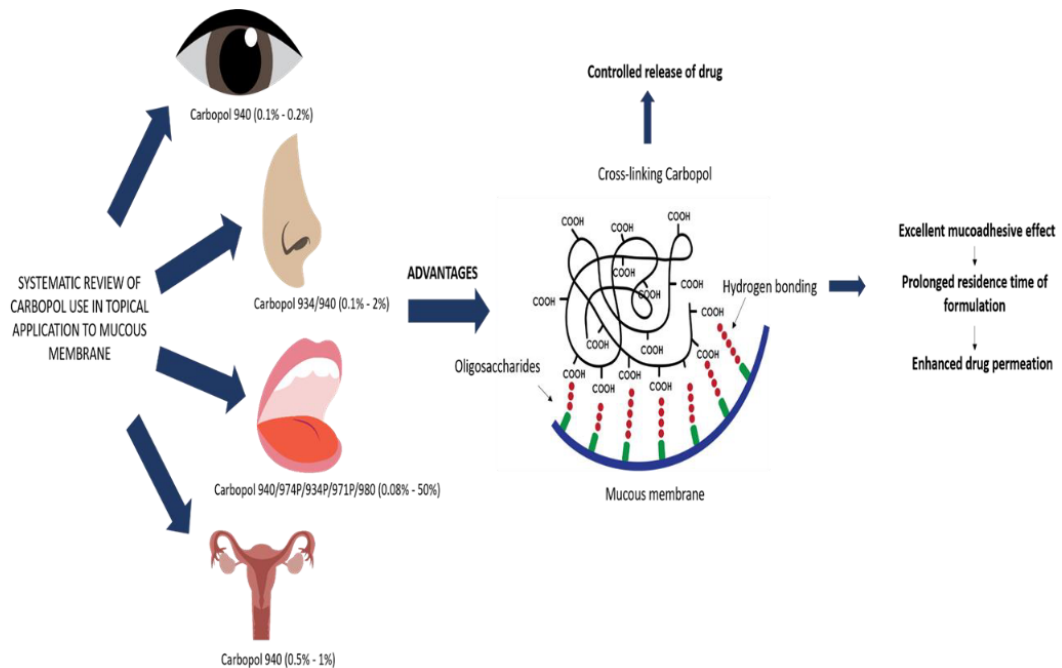


Рис. 3.1 Напрямки застосування гелів на основі карбомеру



Муцин має білкове ядро з вуглеводним бічним ланцюгом і є мішенню для покращення утримання ліків. З хімічної точки зору полімер Карбопол, що має велику кількість карбоксильних груп, має тенденцію до утворення водневих зв'язків з амідною групою муцину як групи, що приймає протон (Shelke et al., 2016). Крім того, дослідження показали, що мукоадгезія препарату була прямо пропорційною концентрації карбополу в складі (Ayoub et al., 2016).

Правдоподібне пояснення полягає в тому, що при вищій концентрації карбополу утворюється більше взаємодій зі слизовою оболонкою, що призведе до збільшення сили мукоадгезії (Shelke et al., 2016). Однак занадто сильний мукоадгезив може пошкодити слизову оболонку (Kouchak et al., 2019).

При високій концентрації карбополу утворюється більш компактна гра-тчаста структура та більше водневих зв'язків, що призведе до збільшення мукоадгезивної міцності. Висока мукоадгезивна міцність подовжує утримування ліків і, зрештою, покращує всмоктування препарату слизовою оболонкою (Ayoub та ін., 2016; Malekar та ін., 2017).

При пероральному застосуванні час утримання буккальної пластини преднізолону, що містить 1,5% карбополу, у дослідженні *ex vivo* був довшим, тобто приблизно на 5 годин, порівняно з композицією з нижчою концентрацією карбополу (Pham et al., 2017). Подібним чином, інше дослідження показало, що склад мукоадгезивних плівок для ротової порожнини з використанням карбополу має більшу мукоадгезивну ретенцію порівняно з без вмісту карбополу (Kumria et al., 2016). Розчинення буккальної плівки впливає на час утримання плівки. Висока в'язкість карбополу уповільнює розчинення плівки та згодом збільшує час утримання плівки (Kumria та ін., 2016).

При назальному застосуванні важлива адекватна мукоадгезивна сила, оскільки це може допомогти покращити назальну доставку ліків, оскільки запобігає дренажу з порожнини носа (Malekar et al., 2017).

В офтальмологічному препараті час перебування препарату відіграє важливу роль у рецептурі, оскільки це може впливати на ефективність препа-

рату. Тривалий час перебування може призвести до тривалого зниження внутрішньоочного тиску і підвищити ефективність гелю *in situ*. Додавання Carbopol 940 (0,1 w/v) і НРМС (0.1% мас./об.) для *in situ* гелю дорзоламідум НСІ продемонстрував більш тривалу та вищу дію на зниження внутрішньоочного тиску порівняно з розчином дорзоламідум та проданими краплями. Подовжений час перебування препарату пояснюється його високою в'язкістю та слизово-адгезивними властивостями полімерів. Це згодом збільшує біодоступність і зменшує частоту введення (Kouchak et al., 2019).

Кілька досліджень показали, що концентрація карбополу покращує біодоступність і проникнення препаратів у певних композиціях для перорального та назального застосування (Ayoub та ін., 2016; Kumria та ін., 2016; Mohamad та ін., 2019). Застосування букоклеєвих таблеток ціанокобаламіну з 20% -50% Carbopol 971Р у поєднанні з полімером НРМС продемонструвало значне збільшення загальної кількості ціанокобаламіну, який потрапляє в системний кровообіг, що відображено значенням оціненої площі під кривою (AUC) (Mohamad et al. , 2019). Подібним чином повідомлялося про посилення швидкості та всмоктування преднізолону в дослідженні букальної плівки преднізолону, у якій використовується комбінація НРМС і 50 мг Карбополу 940. Більше значення AUC у 2 рази спостерігалось при букальному шляху порівняно з пероральною суспензією преднізолону. (Кумрія та ін., 2016).

2. Гідроксипропілметилцелюлоза (НРМС є напівсинтетичним полімером, отриманим з целюлози. Він зазвичай використовується як гелеутворювач у фармацевтичних композиціях, включаючи пероральні гелі. Гелі НРМС виявляють гарну стабільність і можуть забезпечувати властивості тривалого вивільнення для доставки ліків.

3. Ксантанова камедь є природним полісахаридом, який утворюється в результаті ферментації вуглеводів бактерією *Xanthomonas campestris*. Він широко використовується як гелеутворювач, стабілізатор і загусник у різних галузях промисловості. Ксантанова камедь утворює в'язкі та псевдопластичні

гелі та зазвичай міститься в гелях для ротової порожнини, косметичних продуктах і харчових продуктах.

4. Геланова камедь - це мікробний полісахарид, що виробляється бактерією *Sphingomonas elodea*. Він утворює високопрозорі та термічно оборотні гелі. Геланова камедь використовується в різних цілях, у тому числі в пероральних гелях, як стабілізатор і загусник.

5. Альгінат натрію - отримують з бурих морських водоростей і використовують як гелеутворювач і загусник у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості. Він утворює гелеподібні структури в присутності іонів кальцію і зазвичай використовується в пероральних гелях і пов'язках для ран.

6. Поліакрилова кислота – це синтетичний полімер, який використовується як гелеутворювач і загусник у різних композиціях. Він може поглинати та утримувати воду, утворюючи гелі з високою в'язкістю. Поліакрилова кислота зазвичай використовується в пероральних гелях, місцевих композиціях і засобах особистої гігієни.

7. Карагенан - це природний полісахарид, видобутий з червоних морських водоростей. Він широко використовується як гелеутворювач і загусник у різних сферах застосування, включаючи їжу, фармацевтику та косметику. Карагенан утворює гелі з різною текстурою залежно від використовуваного типу, наприклад, каппа-, йота- та лямбда-карагенан.

8. Желатин це білок, отриманий з колагену, який зазвичай отримують з тваринних джерел. Він зазвичай використовується як гелеутворювач у продуктах харчування, фармацевтиці та деяких косметичних засобах. Желатин утворює термічно оборотні гелі і часто використовується в десертних гелях, капсулах і як матеріал для покриття.

9. Полоксамер: полуксамери, також відомі як плуроніки, є неіонними блок-сополімерами, що складаються з блоків полі(етиленоксиду) і полі(пропіленоксиду). Вони використовуються як гелеутворювачі, солюбілізатори та

емульгатори в різних галузях промисловості. Полоксамери можуть утворювати термооборотні гелі і часто використовуються в місцевих композиціях, включаючи пероральні гелі та офтальмологічні продукти.

10. Гідроколоїди - відносяться до групи природних або синтетичних речовин, які можуть утворювати гелі при диспергуванні або розчиненні у воді. Деякі широко використовувані гідроколоїди включають агар, пектин, гуарову камедь і камедь ріжкового дерева. Ці гелеутворювачі широко використовуються в харчовій промисловості, а також можуть знайти застосування у фармацевтичних і косметичних композиціях.

11. Силікагелі отримують з діоксиду кремнію і зазвичай використовуються як гелеутворювачі в косметиці та засобах особистої гігієни. Вони забезпечують унікальну текстуру гелю і можуть використовуватися для стабілізації емульсій і суспензій. Силікагелі часто використовуються в гелях для догляду за шкірою, гелях для волосся та зубних пастах.

12. Полімерні гелеутворювачі. Існують різні полімерні гелеутворювачі, які використовуються у фармацевтичній і косметичній промисловості, включаючи полівініловий спирт (PVA), поліетиленгліколи (PEG) і поліетиленоксид (PEO). Ці полімери можуть утворювати гелі з різною в'язкістю та текстурою та використовуються в ряді застосувань, включаючи оральні гелі, місцеві препарати та системи контрольованої доставки ліків.

### **3.2. Дослідження антимікробної активності зразків гелю**

Антибактеріальну та протигрибкову активність модельних зразків мазі визначали в досліджах *in vitro* методом дифузії в агар у модифікації «колодязів».

Метод заснований на здатності активних речовин дифундувати в попередньо засіяне тест-культурою агаризоване середовище. Результати досліджень дозволяють характеризувати як антимікробну активність препарату, так і вивільнення антимікробних речовин з основи, бо зони затримки зростання мікроорганізмів утворюються внаслідок дифузії цих речовин у щільне живильне середовище [2, 3].

Для оцінювання активності зразків орієнтувались на такі загальноприйнятні характеристики:

- відсутність зон затримки зростання мікроорганізмів навколо лунки, а також зона затримки діаметром до 10 мм свідчать про те, що мікроорганізм не чутливий до внесеного у лунку зразка;
- зони затримки зростання діаметром 10-15 мм свідчать про низьку чутливість культури;
- зони затримки зростання діаметром 15-25 мм розцінювали як показник чутливості мікроорганізмів до досліджуваного зразка;
- зони затримки зростання діаметром понад 25 мм – як показник високої чутливості мікроорганізмів до досліджуваного зразка [4].

Встановлення концентрації СЕА у гелі проводили за результатами мікробіологічних досліджень. З цією метою були приготовані модельні зразки гелю із вмістом СЕА від 1 до 6 %. Визначення антимікробної активності модельних зразків проводили методом дифузії в агар (розділ 2) по зонах затримки росту мікроорганізмів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

**Антимікробна активність модельних зразків гелів і  
з різним вмістом ГЕКД**

Вміст СЕА, %	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
	Staphylococcus aureus ATCC 25923	Escherichia coli ATCC 25922	Bacillus subtilis ATCC 6633	Candida albicans ATCC 885/653
1	15,75± 0,75	13,98±0,63	12,75±0,49	10,70± 0,76
2	17,26± 0,61	14,10± 0,59	14,10± 0,47	18,21±0,83
3	17,74± 0,59	17,6±0,54	17,04±0,49	24,20±0,82
4	17,85± 1,09	18,38±0,61	19,21±0,50	27,09± 0,50
5	19,88± 0,85	20,15±0,46	19,80±0,63	29,30± 0,41
6	19,98± 0,83	20,14±0,41	19,40±0,70	29,20± 0,24

Примітки:  $n = 6$ ;  $P = 95\%$

Отримані експериментально дані свідчать про те, що найбільш високу активність до еталонних штамів грампозитивних культур *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 P і грибів роду *Candida albicans* ATCC 885/653 виявив зразок із вмістом СЕА 5 %. При підвищенні концентрації понад 5 % антимікробна активність збільшується незначною мірою.

### **3.3 Дослідження антиоксидантної активності гелю**

Біотестування є методом визначення токсичності речовин або продуктів за допомогою живих організмів. У контексті дослідження токсичності ЛП, біотестування може використовуватися для оцінки можливих негативних впливів МЛЗ на живі системи, зокрема на шкіру або інші органи тіла.

Зазвичай, при біотестуванні МЛЗ використовуються живі тварини, такі як щурі, свині, кролики або свіжоізольовані тканини. Такі організми або тканини піддаються впливу крему або його компонентів, і визначаються наслідки цього впливу.

У біотестуванні МЛЗ можуть використовуватися різні методи оцінки, включаючи визначення рівня токсичності, оцінку впливу на життєві показники організмів, аналіз змін в біохімічних і фізіологічних показниках, вимірювання рівня запальних або імунологічних відповідей, а також спостереження за зовнішніми ознаками токсичності, такими як зміни в шкірі чи волоссі.

Важливо зазначити, що використання тварин у біотестуванні є етично складним питанням, і розвиваються альтернативні методи, такі як використання клітинних культур або комп'ютерні моделі, щоб зменшити або замінити використання тварин у таких дослідженнях.

Біотестування на мікроорганізмах є методом оцінки токсичності речовин або продуктів за допомогою живих мікроорганізмів, таких як бактерії, гриби або інфузорії. Цей метод дозволяє швидко та ефективно визначити потенційний вплив речовин на живі системи.

Основна ідея біотестування на мікроорганізмах полягає в тому, що речовина або продукт наносять на середовище, в якому знаходяться мікроорганізми, і спостерігають за їх реакцією на цю речовину. Зміни в рості, розмноженні, руховій активності, морфології або інших параметрах мікроорганізмів можуть свідчити про наявність токсичного впливу.

Одним з прикладів біотестування на мікроорганізмах є використання бактерій для визначення токсичності речовини. Наприклад, можна використовувати бактерії роду *Escherichia coli* або *Bacillus subtilis* і спостерігати зміни в їх рості або виживанні після впливу речовини. Якщо речовина є токсичною, то вона може спричинити зниження росту або навіть загибель бактерій.

Для визначення токсичності також можуть бути використані гриби. Наприклад, можна використовувати гриби роду *Saccharomyces cerevisiae* (пивні дріжджі) і оцінювати їх ріст та розмноження після впливу досліджуваної речовини.

Інфузорії також можуть бути використані для біотестування. Наприклад, можна спостерігати за руховою активністю інфузорій після впливу речовини. Зміна тривалості активності може свідчити про токсичний вплив речовини на ці мікроорганізми.

Біотестування на мікроорганізмах має свої переваги, такі як швидкість, висока чутливість та відносно низькі витрати. Проте, варто пам'ятати, що результати такого тестування можуть бути лише початковими показниками токсичності і вимагають подальшого дослідження на більш складних моделях або живих організмах.

Використання інфузорій (наприклад, *Paramecium caudatum*) при біотестуванні має кілька переваг:

1. Чутливість: Інфузорії є досить чутливими організмами і можуть швидко реагувати на зміни у своєму середовищі. Це дозволяє виявити потенційну токсичність крему навіть у низьких концентраціях.

2. Простота використання: Інфузорії легко вирощувати в лабораторних умовах і їх можна легко утримувати та культивувати в поживних середовищах. Це робить їх зручними для використання при біотестуванні.

3. Візуальна спостереження: Спостереження за руховою активністю інфузорій під мікроскопом дозволяє визначити зміни у їх поведінці, такі як зниження активності, зупинка руху чи загибель. Це дає можливість швидко оцінити токсичний ефект крему на мікроорганізми.

4. Варіативність: Інфузорії є різноманітними видами з різними особливостями та чутливістю до різних речовин. Це дозволяє використовувати різні види інфузорій для визначення специфічної токсичності різних компонентів крему.

5. Економічність: Використання інфузорій для біотестування є відносно економічним методом, оскільки не потребує складних обладнань або дорогих матеріалів.

Враховуючи ці переваги, інфузорії можуть бути корисними моделями для визначення токсичності МЛЗ і оцінки їх впливу на живі організми.

Біотестування проводилось на основі аналізу зростання популяції інфузорій та порівняння їх реакцій на підвищені концентрації речовин у досліджуваних пробах, що містять дослідну та контрольну популяції. Для вивчення антиоксидантної дії зразків проводили гострий дослід, методика якого наведена у розділі 2, з використанням загальноживаних клітинних отрут: 1 % розчину пероксиду водню, функція якого як токсиканта у клітині пов'язана із пошкодженням ліпідного шару клітинних мембран перекисними радикалами, та 14% етиловий спирт, функція якого як токсиканта у клітині пов'язана із пошкодженням білків мембран.

У даній серії дослідів готували зразки гелю із різним вмістом екстракту алое 1-6 %. Для вибору оптимальної концентрації екстракту алое готували базові розчини експериментальних зразків із концентраціями від 1 до 6,0 % із шагом 1,0%. Сконструйовані базові розчини були піддані вивченню протекти-



вної (антиоксидантної та мембраностабілізуючої) дії, а саме, нами було вивчено їх вплив на тривалість періоду активності інфузорій у середовищі з додаванням клітинних отрут: розчину спирту етилового (14%) та розчину водню пероксиду (1 %).

Вплив різних концентрацій екстракту алое у складі гелю на тривалість фізіологічної активності клітин *Paramecium caudatum* (*P.c.*) у середовищі клітинних отрут наведено на рис. 3.2

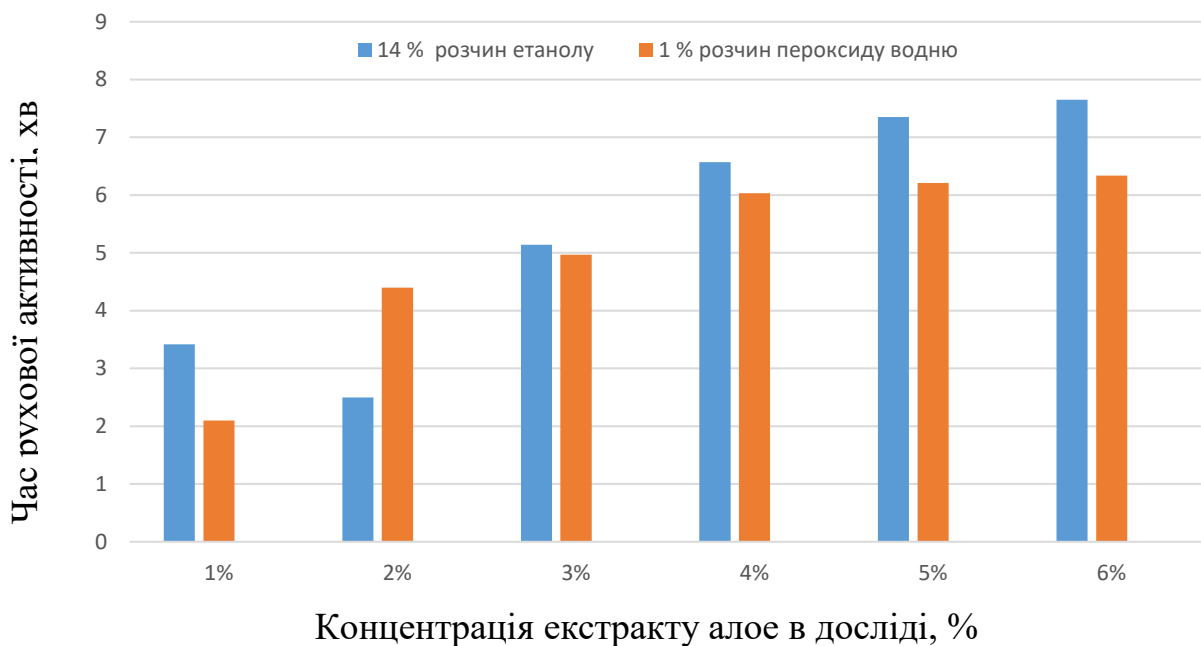


Рис. 3.2 Вплив різних концентрацій СЕА у складі гелю на тривалість фізіологічної активності клітин *Paramecium caudatum*

Аналіз даних рис. 3.2 демонструє позитивний вплив СЕА при застосуванні 1 % розчину пероксиду водню, так і 14 % розчину спирту етилового. Слід зазначити, що базові розчини гелю із вмістом 5 % екстракту алое показали максимальний протективний ефект на клітини *P.c.*

Вплив 5% екстракту алое із одночасним додаванням 1 % розчину пероксиду водню призвело до збільшення часу зупинки руху інфузорій у 3,8 рази у порівнянні з контролем (час зупинки клітин під дією 1 % розчину пероксиду водню 1,6 хв (контроль), а при одночасному впливу 1 % розчину пероксиду водню з розчинами гелю – 6,2 хв), а при впливу 14 % розчину етилового спирту

фізіологічна активність *P.c.* збільшувалась у 2,3 рази (час зупинки клітин під дією 14 % розчину етанолу 3,15 хв (контроль), а при одночасній дії 14% розчину етанолу з базовими розчинами гелю – 7,35 хв).

Результати досліджень впливу експериментальних розчинів зразків із різним вмістом екстракту алое на тривалість збереження рухової активності інфузорій після додавання клітинних токсикантів наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Дослідження впливу на тривалість збереження рухової активності клітин *Paramecium caudatum* після додавання клітинних токсикантів**

Концентрація екстракту алое у базовому розчині зразку	Тривалість рухової активності парамецій, хв	
	у 14 % розчині етанолу	у 1 % розчині перексиду водню
3 %	5,14 ± 0,15	4,97 ± 0,06
4 %	6,57 ± 0,25	6,03 ± 0,30
5 %	7,35 ± 0,23	6,21 ± 0,15
Контроль	3,15 ± 0,25	1,67 ± 0,22

Примітки: n = 5; P = 95 %; (M±m) – довірчий інтервал.

Додавання розчинів зразків із екстрактом алое призвело до збільшення періоду активності інфузорій під впливом клітинних токсикантів в порівнянні з контролем. За результатами даної серії дослідів, запропоновано концентрацію екстракту алое 5 %.

**Висновки до розділу 3**

1. Дана характеристика гелів як мукоадгезивної лікарської форми.
2. На підставі вивчення антимікробної активності обґрунтовано кількісний вміст екстракту алое сухого у складі стоматологічного гелю.
3. Вивчення антиоксидантної активності модельних зразків гелю методом біотестування на *Paramecium caudatum* підтвердило доцільність використання СЕА у складі гелю у кількості 5%.

## ВИСНОВКИ

1. Вивчено класифікацію, причини виникнення та підходи до лікування запальних захворювань пародонту.
2. Систематизовано інформацію про сучасні гелеутворювачі.
3. Визначено предмет та методи для проведення дослідження .
4. Дослідженнями антимікробної активності обґрунтовано концентрацію сухого екстракту алое у складі гелю – 5%.
5. Вивчено антиоксиданту активність гелю з екстрактом алое методом біотестування, доведено, що найбільш високою антиоксидантною активністю володіють зразки із 5% екстракту алое сухого.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амінова М. З. Антибактеріальні та протизапальні властивості лікарської рослини шавлія. *Біологія та інтегративна медицина*. 2018. № 27. С. 41–55 .
2. Державна Фармакопея України : в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
4. Державна Фармакопея України : в 3-х т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
5. Заболотний Т. Д. Генералізований пародонтит. Львів : ГалДент, 2011. 240 с.
6. Компендіум: лікарські препарати. URL: <http://compendium.com.ua>.
7. Кузнецова Є. Д. Застосування сучасних адгезивних систем в клінічній стоматології. *Молодий вчений*. 2019. № 44. С. 143–147.
8. Лукашів О. І. Дослідження асортименту лікарських засобів на рослинній основі для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 1. С. 146–151.
9. Перцев І. М., Рубан О. А. Допоміжні речовини у виробництві ліків–2. К., 2015. 14 с.
10. Фармакотерапія захворювань слизової оболонки порожнини рота і тканин пародонта: навчальний посібник (ВНЗ IV р. а.). А. В. Борисенко, М.

Ф. Данилевский, М. А. Мохорт та ін.; за ред. А. В. Борисенка. Київ : Медицина, 2018. 504 с.

11. Федоровська М. І., Половко Н. П., Стрілець О. П. Вивчення антиоксидантних властивостей дерматокосметичних засобів з рослинними субстанціями на біологічній моделі *Paramecium caudatum*. Український біофармацевтичний журнал. 2018. Т. 2, № 55. С. 22-25.

12. Фізор Н. С., Кравченко Л. С., Науменко І. А. та ін. Застосування різних форм лікарських засобів при запальних захворюваннях пародонта і карієсі. Одеський мед. журн. 2020. № 6. С. 30–33.

13. Шульга Л. І. Концептуальні аспекти розробки фармакотерапевтичних засобів для стоматології та шляхи їх реалізації. *Запорозький мед. журн.* 2013. № 2 (77). С. 104–108.

14. Al-Malah, Kamal. Rheological Properties of Carbomer Dispersions. Kamal Al-Malah. Annual transactions of the nordic rheology society. 2018. Vol. 14. P. 321–330.

15. Aloe Vera: novel protagonist in periodontal healing. Mani Ameet, Mani Shubhangi, Shinde Sagar et all. *Unique Journal of Medical and Dental Sciences.* 2018. Vol. 1 (2). P. 11–16.

16. Bhattacharjee S. K. Handbook of Medicinal Plants. S. K. Bhattacharjee. India : Pointer Publishers, 2015. 540 p.

17. Effect of herbs on Periodontitis A serious gum infection. Neelufar Shama, K. R. Prasanna, A. Joshna et all.. *International journal of pharmacological research.* 2014. Vol. 21, № 1. P. 17–22.

18. Haga N., Haneda K. Paramecium as a bioassay system for elucidation of cytotoxicity and biocompatibility of nanoparticles: effects of carbon nanofibers on proliferation and survival. *Japanese Journal of Protozoology.* 2017. V. 40, № 2. pp. 113-121.

19. Heydarnejad M. S. Survival of *Paramecium caudatum* at Various pH Values and Under Normoxic and Hypoxic Conditions. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2018. V. 11. pp. 392-397.

20. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing–impaired wound dressings. K. Murakami, H. Aoki, S. Nakamura, M. Takikawa. *Biomaterials*. 2010. Vol. 31, № 1. P. 83–90.
21. Hydrogels in pharmaceutical formulations. N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000. Vol. 50. P. 27–46.
22. Jain, P., Pundir, R. Recent Trends in Prevention and Treatment of Dental Caries and Periodontal Disease by Natural Plant Products. *Recent Trends in Biotechnology and Therapeutic Applications of Medicinal Plants*. P.109-129. DOI:10.1007/978-94-007-6603-7\_6
23. Kawamoto K., Oashi T., Oami K., Liu W., Jin Y., Saito N., Sato I., Tsuda S. Perfluorooctanoic acid (PFOA) but not perfluorooctane sulfonate (PFOS) showed DNA damage in comet assay on *Paramecium caudatum*. *Journal of toxicological sciences*. 2010. V. 35, № 6. pp. 835–841.
24. Kim WJ, Soh Y, Heo SM. Recent Advances of Therapeutic Targets for the Treatment of Periodontal Disease. *Biomol Ther (Seoul)*. 2021. 29(3). P. 263-267. doi: 10.4062/biomolther.2021.001
25. Kingman, A. Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. *Albandar. Periodontol*. 2002. Vol. 29. P. 11–30.
26. Kryuchkova M., Danilushkina A., Lvovab Y., Fakhrullin R. Evaluation of toxicity of nanoclays and grapheme oxide in vivo: a *Paramecium caudatum* study. *Environmental Science: Nano*. 2016. V. 3. pp. 442-452.
27. Kwon T., Lamster I., Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *International Dental Journal*. 2021. Volume 71, Issue 6. P. 462-476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>
28. Matthew, Iroko Emamuzo. The use of phytomedicines in dentistry. Iroko Emamuzo Matthew, N. Khokhlenkova. *Research J. Pharm. and Tech*. 9(4) : April 2016. P. 1 6.

29. Mayne R., Morgan J., Whiting J., Phillips N., Adamatzky A. On measuring nanoparticle toxicity and clearance with *Paramecium caudatum* . Scientific reports. 2019. № 8957. 9 p. doi: 10.1038/s41598-019-45353-2
30. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017. 11. P. 72–80
31. Raoa, J.V. Acute toxicity bioassay using *Paramecium caudatum* , a key member to study the effects of monocrotophos on swimming behaviour, morphology and reproduction / J.V. Raoa [et al.] // *Toxicological & Environmental Chemistry*. – 2017. – Volume 89, Issue 2. – P. 307–317.
32. Treatment of Periodontal Disease A Herbal Approach. Bhushan.S.Kala, Chauhan Gunjan, Nagpal Disha, Prakash Shobha. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2018. Vol. 33(2). P. 126–136.
33. Uiterwaal S. F., Lagerstrom I. T., Luhring T. M., Salsbery M. E., DeLong, J. P. Trade-offs between morphology and thermal niches mediate adaptation in response to competing selective pressures. *Ecology and evolution*. 2020. V. 10, № 3. pp. 1368–1377.
34. Use of aloe in dentistry. Pravin Sundarkar, Ravindra Govindwar, Sanjai B Nyamati et all.. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*. 2011. Vol. 23, № 5. P. 389–391.
35. Van Dyke, T. E. The Management of Inflammation in Periodontal Disease. *J. Periodontol.* 2008. Vol. 8. –P. 1601–1609.
36. Vogler, B. K. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. B. K. Vogler, E. Ernst. *British Journal of General Practice*. 2018. Vol. 21. P. 823–828.

ДОДАТОК  
Публікації за темою роботи



III Міжнародна науково-практична  
інтернет-конференція

**ПРОБЛЕМИ  
ТА ДОСЯГНЕННЯ  
СУЧАСНОЇ  
БІОТЕХНОЛОГІЇ**

24 березня 2023 р.  
м. Харків, Україна



## Microbiological studies of dental gel with plant extracts

Osinska Z.V., Khokhlenkova N.V.

Department of biotechnology, National University of pharmacy, Kharkiv, Ukraine

hohnatal@gmail.com

Oral diseases are one of the biggest general health problems of life and are expensive to treat. Dental caries, gingivitis and periodontal disease in children and adults are among the most important preventable global infectious diseases in Ukraine.

Due to the side effects and the resistance that pathogenic microorganisms build against the common antibiotics, much recent attention has been paid to extracts and biologically active compounds isolated from plants used in herbal medicine.

Sage (*Salvia officinalis*) is one such product exhibiting multiple benefits and has gained considerable importance in clinical research. It reduces bleeding, inflammation and swelling of the gums. Drugs from *Urtica dioica* (Nettle) also are perspective for the treatment of dental diseases. Antiinflammatory, antimicrobial, hemostatic properties are represented from it pharmacological activity. The combination of extract *Salvia officinalis* with *Urtica dioica* in developed dental gel are provides comprehensive complex therapeutic effect.

The purpose of this work is to study antimicrobial activity of gel for treatment of dental disease.

The antimicrobial activity of gel determined by the diffusion method of "wells" with determining the diameter of the zones of growth inhibition microorganisms. The following test strains of microorganisms were used for evaluation of antimicrobial activity of medications: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Experimental data suggest that drug has a pronounced antibacterial activity against a number of microorganisms. Gel shows most high activity to standard strains of spore cultures *Bacillus subtilis*, gram-positive cultures *Staphylococcus aureus* and gram-negative *Pseudomonas aeruginosa* culture.

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра біотехнології

Ступінь вищої освіти другий магістерський

Спеціальність 162 Біотехнології та біоінженерія

Освітня програма Промислова біотехнологія

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувачка кафедри біотехнології**

**Наталя ХОХЛЕНКОВА**

«06» лютого 2023 року

**ЗАВДАННЯ  
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Жанні ОСІНСЬКІЙ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Мікробіологічні дослідження гелю для лікування захворювань пародонту»,

керівник кваліфікаційної роботи: Наталя ХОХЛЕНКОВА, д.фарм.н, професор  
затверджений наказом НФаУ від «6» березня 2023 року № 58

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: 14.06.2023 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: об'єкт дослідження – Екстракт алое сухий, карбопол, трометамол, модельні зразки гелів з різним вмістом екстракту алое, *Paramecium caudatum*

мета – Мікробіологічні дослідження при фармацевтичній розробці гелю з екстрактом алое для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

4.Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ; огляд літератури; об'єкти і методи досліджень; експериментальна частина; висновки

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень рис. - 6, табл. - 4

6. Дата видачі завдання: «06» лютого 2023 року

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Формування напряму наукового дослідження, постановка проблеми	Лютий 2023	виконано
2	Аналітичний огляд літератури	Березень 2023	виконано
3	Вибір об'єктів та методів дослідження	Березень 2023	виконано
4	Проведення досліджень	Квітень-травень 2023	виконано
6	Обробка результатів та оформлення кваліфікаційної роботи	Травень-червень 2023	виконано
8	Здача роботи до Екзаменаційної комісії	14 червня 2023	виконано

**Здобувач вищої освіти**

\_\_\_\_\_ **Жанна ОСІНСЬКА**  
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

**Керівник кваліфікаційної роботи**

\_\_\_\_\_ **Наталя ХОХЛЕНКОВА**  
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 58**  
по Національному фармацевтичному університету  
від 06 березня 2023 року

**Про затвердження тем кваліфікаційних робіт**

**Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 2 курсу, спеціальність – 162 Біотехнології та біоінженерія, освітня програма – Промислова біотехнологія, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 1 р. 10 міс., заочна форма здобуття освіти.**

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Осінська Жанна Володимирівна	Мікробіологічні дослідження гелю для лікування захворювань пародонту	Microbiological studies of the gel for the treatment of periodontal diseases	Завідувачка кафедри біотехнології, д.фарм.н, професор Хохленкова Н.В.	Завідувачка кафедри аптечної технології ліків, д.фарм.н, професор Вишнеvsька Л.І.

**В.о. ректора**

**Алла КОТВИЦЬКА**

Вірно:  
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



**Наталія ЖИВОРА**

Ф А2.8-47-110

**ВИСНОВОК****Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 115308 від «8» червня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Осінської Жанни Володимирівни, 2 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія, на тему: «Мікробіологічні дослідження гелю для лікування захворювань пародонту / Microbiological studies of the gel for the treatment of periodontal diseases», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,  
професор**

**Інна ВЛАДИМИРОВА****1%****18%**

**ВІДГУК**

керівника на кваліфікаційну роботу магістерського ступеня вищої освіти спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

Жанни ОСІНСЬКОЇ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: Мікробіологічні дослідження гелю для лікування захворювань пародонту

**Актуальність теми.** Запальні захворювання пародонту є однією з найбільш часто зустрічаються і складних патологій в стоматології. За даними ВООЗ, поширеність захворювань пародонту у віковій групі 35-44 років по всьому світу складає 94,3% і з віком ще більше зростає, а функціональні розлади зубощелепної системи, обумовлені втратою зубів від захворювань пародонту, розвиваються в 5 разів частіше, ніж при ускладненнях карієсу. Це визначає необхідність розробки комплексних підходів до їх лікування, у тому числі із застосуванням лікарських засобів рослинного походження, які володіють широким спектром терапевтичної дії, малою токсичністю, можливістю тривалого застосування, за рахунок вмісту в них різноманітних груп біологічно активних речовин.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Під час роботи магістрантом було проаналізовано дані літератури щодо етіології, патогенезу та клінічних проявів запальних захворювань пародонту, теоретично та експериментально обґрунтовано склад стоматологічного гелю, що дозволить розширити асортимент лікарських препаратів протизапальної дії рослинного походження і збільшити ефективність лікування запальних стоматологічних захворювань.

**Оцінка роботи.** У роботі розглянуто теоретичні питання та обґрунтовано актуальність досліджень, виконані заплановані мікробіологічні дослідження з обґрунтування кількісного вмісту екстракту алое. Зроблено висновки та запропоновано напрямки використання отриманих результатів.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Дана кваліфікаційна робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до вимог до кваліфікаційних робіт магістра та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «магістр з біотехнологій та біоінженерії».

Керівник

\_\_\_\_\_ (підпис)

Наталя ХОХЛЕНКОВА

\_\_\_\_\_ (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

" 28 " листопада 2022 р.

**РЕЦЕНЗІЯ**

---

**Жанни ОСІНСЬКОЇ**

(Ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

на тему: Мікробіологічні дослідження гелю для лікування захворювань пародонту

---

**Актуальність теми** За даними ВООЗ, більш 90% дорослого населення Землі схильні до захворювань пародонту, що призводить до втрати зубів, розвитку хронічних захворювань порожнини рота, значно погіршують здоров'я та якість життя. Місцеве медикаментозне лікування є важливою складовою комплексного лікування захворювань тканин пародонту. Тому для ефективної фармакотерапії захворювань пародонту та слизової оболонки ротової порожнини потрібно створення нових лікарських препаратів для місцевого застосування. Перспективним напрямком вважається розробка лікарських препаратів пролонгованої дії, які забезпечують локальне і рівномірний вивільнення діючої речовини з лікарської форми, створюючи його високу терапевтичну концентрацію в місці додатки без істотного впливу на рівень лікарської речовини в системній циркуляції.

**Теоретичний рівень роботи** У роботі проведено аналіз літератури щодо сучасних підходів до фармакокорекції запальних стоматологічних захворювань, застосування лікарської рослинної сировини при лікуванні даної патології, розглянуто характеристику гелів як мукоадгезивних систем, розглянуто асортимент полімерів, які застосовуються у складі стоматологічних гелів.

**Пропозиції автора по темі дослідження** Автором обрано об'єкт дослідження у вигляді гелю з сухим екстрактом алое, досліджено його антимікробну та антиоксидантну активність, обґрунтовано кількісний сухого екстракту алое у складі гелю.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість** На підставі досліджень обґрунтовано склад нового стоматологічного гелю з сухим екстрактом алое для лікування запальних захворювань пародонту. Підтверджено антимікробну та антиоксидантну активність гелю.

**Загальний висновок і оцінка роботи** Робота містить всі необхідні розділи, розрахунки та креслення, виконана відповідно до вимог та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії.

Рецензент \_\_\_\_\_

(підпис)

професор Лілія ВИШНЕВСЬКУ

(вчене звання, Ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

«29» листопада 2022 р.

**ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 12**

«14» червня 2023 року

м. Харків

**Засідання кафедри біотехнології**

**Голова:** завідувачка кафедри, доктор фармацевтичних наук, професор Наталя ХОХЛЕНКОВА.

**Секретар:** асистент закладу вищої освіти Аліна СОЛОВЙОВА.

**ПРИСУТНІ:** завідувачка кафедри Наталя ХОХЛЕНКОВА, професор закладу вищої освіти Леонід СТРЕЛЬНИКОВ, професор закладу вищої освіти Оксана СТРИЛЕЦЬ, доцент закладу вищої освіти Ольга КАЛЮЖНАЯ, доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО, доцент закладу вищої освіти Наталія ДВІНСЬКИХ, асистент закладу вищої освіти Аліна СОЛОВЙОВА.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії випускних кваліфікаційних робіт.

**I. СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП «Промислова біотехнологія» заочної форми навчання 2 курсу 1 групи Жанну ОСІНСЬКУ з доповіддю на тему «Мікробіологічні дослідження гелю для лікування захворювань пародонту» (керівник- завідувачка кафедри біотехнології Наталя ХОХЛЕНКОВА).

**УХВАЛИЛИ:**

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

**Голова**

Завідувачка кафедри,  
доктор фармацевтичних наук,  
професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

\_\_\_\_\_  
(підпис)**Секретар**

асистент закладу вищої освіти

Аліна СОЛОВЙОВА

\_\_\_\_\_  
(підпис)



Ф А2.2.1-32-042

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ****ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**Направляється здобувач вищої освіти Жанна ОСІНСЬКА  
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженеріяспеціальністю 162 Біотехнології та біоінженеріяосвітньою програмою Промислова біотехнологіяна тему: «Мікробіологічні дослідження гелю для лікування захворювань пародонту»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ Наталія ЖИВОРА

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Жанна ОСІНСЬКА рекомендується до захисту в Екзаменаційній комісії з кваліфікаційною роботою на тему: «Мікробіологічні дослідження гелю для лікування захворювань пародонту».

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_ Наталя ХОХЛЕНКОВА

«14» червня 2023 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Жанна ОСІНСЬКА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри біотехнології \_\_\_\_\_ Наталя ХОХЛЕНКОВА

«14» червня 2023 р.

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«16» червня 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

кандидат сільськогосподарських наук

\_\_\_\_\_ / Олена ЩЕРБАК /