

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Журенко Дмитро Сергійович

УДК 615.01:616.31:582.572.224:630.282.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**Дослідження фармакологічної активності нового комбінованого
гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus***

226 – Фармація
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня
доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело _____ Д.С. Журенко

Науковий керівник Цубанова Наталя Анатоліївна, доктор
фармацевтичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Журенко Д.С. Дослідження фармакологічної активності нового комбінованого гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню доцільності розробки нового гелю, що містить сухий екстракт алое та густий екстракт кори дуба для терапії деструктивно-запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Деструктивно-запальні захворювання пародонту (стоматит, гінгівіт та пародонтит) мають надзвичайно широке розповсюдження серед населення, негативно впливають на загальний функціональний та психологічний стан людини та є недооціненою проблемою сучасної медицини. Деструктивно-запальні захворювання пародонту у багатьох випадках є непереборною проблемою медицини та у більшості випадків позитивно корелюють із хронічними системними патологіями.

На сьогоднішній день актуальним є пошук нових лікарських засобів із полімодальною фармакологічною активністю з метою створення нового лікарського засобу, що буде чинити багатоспрямовану фармакологічну дію, не буде токсичним за умов тривалого застосування, із зручною лікарською формою, ефективний при лікуванні деструктивно запальних захворювань порожнини рота.

У роботі розглянуто *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus* як перспективні компоненти для розробки нового стоматологічного засобу при лікуванні деструктивно-запальних захворювань порожнини рота (ДЗЗП).

Обґрунтовано поєднання в одній лікарській формі двох компонентів: *Aloe arborescens*, що виявляє протизапальну і знеболюючу дію, є потужним

біогенним стимулятором, прискорює процеси регенерації, чинить антисептичну дію; *Cortex Quercus*, що має такі фармакологічні активності, як в'яжуча, протизапальна, антимікробна та противірусна, а також властивість уповільнювати процеси, пов'язані з клітинним «кворумом зондування» (QS).

На моделі спонтанного гемолізу за Jager F.C. встановлена оптимальна мембранопротекторна доза сухого екстракту алое 3 г/кг, яка зменшувала ступінь гемолізу еритроцитів у 1,8 разу ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології та вірогідно на 28 % ($p < 0,05$) перевищувала антиоксидантну та відповідно мембраностабілізуювальну дію еталонного антиоксиданта токоферолу ацетату.

Антимікробна активність густого екстракту кори дубу за впливом на розмноження еталонних тест-штамів (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653) була максимальною у дозі 5% на 100 г гелевої основи).

Вивчення фармакодинаміки нового гелю, що містить ГЕКД та СЕА, включало дослідження протизапальної, ранозагоювальної та антимікробної дії. На моделі гострого карагенінового набряку лапи у щурів доведено потужну протизапальну активність нового гелю, максимум якої припадає на перші години запалення.

Дослідження репаративної дії нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus* проведено на моделі лінійних різаних ран. Встановлено, що новий гель збільшує міцність рубця у 1,6 разу ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології та за репаративною активністю вірогідно перевищує на 23% препарат порівняння Календули мазь.

Досліджена фармакологічна активність нового гелю щодо впливу на референс-культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* NCTC 885-653 та специфічні патогени для порожнини рота *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 та *Staphylococcus mutans* ATCC35668. Підтверджена значна антимікробна активність нового гелю.

Встановлено оптимальний склад нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*, доведена його протизапальна, репаративна та антимікробна активності.

Встановлено, що новийгель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, вірогідно знижує клінічну симптоматику пародонтиту (гіперемія, набряк, ерозивно-некротичні зміни, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ) на рівні препарату порівняння Метрогіл дента. Значною перевагою нового гелю перед препаратом порівняння Метрогіл дента є його здатність впливати на активність еластази та відновлювати дисбаланс системи ПОЛ-АОС.

Новийгель, за умов протамінового пародонтиту чинить імуномодулюючий вплив та нормалізує вміст ЦІК середнього розміру до значень фізіологічної норми на відміну від препарату порівняння Метрогіл дента.

Значною перевагою нового гелю перед препаратом порівняння Метрогіл дента є його здатність нормалізувати функціональний стан нервової системи. Потужний позитивний вплив нового гелю на соматичні показники дозволив відновити фізіологічну діяльність нервової системи.

Новийгель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, чинить виражену пародонтопротекторну дію та позитивно впливає на всі провідні патогенетичні ланки пародонтиту.

Нанесення нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, у лікувальному режимі за умов експериментального афтозного стоматиту сприяло нормалізації всіх клінічних та біохімічних показників, зменшенню виразності деструктивно-запальних змін та більш швидкому загоєнню слизової оболонки порожнини рота.

Лікування новим гелем на тлі афтозного експериментального стоматиту перешкоджає розвитку деструктивно-запальних змін у слизовій оболонці нижньої губи та ясен у 83,3% щурів, виразкові пошкодження повністю загоєні. У яснах деструктивно-запальні зміни епітелію та власної

пластинки слизової оболонки також відсутні, або мали місце незначні залишки запальної реакції субепітеліально. Лікувальний ефект нового гелю на даній експериментальній моделі не тільки не поступався такому у препарату порівняння Метрогіл дента, а навіть дещо перевищував останній.

Новий гель на основі екстракту алое та екстракту кори дуба є перспективним для подальшого дослідження та розробки нового лікарського засобу для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота.

Встановлено, що новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, не чинить токсичного впливу на органи та системи дослідних тварин. Фармакологічно активні складові гелю екстракт кори дуба та екстракт алое за умов внутрішньошлункового введення належать до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини», для них неможливо встановити середньосмертельну дозу LD_{50} , тому що вона перевищує максимальну дозу для введення 15100 мг/кг. При внутрішньоочеревинному введенні досліджувані екстракти належать до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини», LD_{50} екстракту кори дуба становить 2580 (1930-3220) мг/кг, LD_{50} екстракту алое -2180 (1460-2900) мг/кг.

За показником гострої токсичності новий гель за умов внутрішньошлункового та наскірного нанесення належить до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини».

Встановлено, що новий гель, який містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов тривалого нанесення (1 місяць) у дозах 0,5мл та 5 мл не чинить токсичного впливу на функції життєво важливих органів та систем організму тварин. Поряд із встановленою раніше парадонтопротекторною, антимікробною та іншими активностями відсутність токсичної дії нового гелю за умов тривалого застосування є підставою для проведення поглиблених доклінічних досліджень з метою створення нового лікарського засобу парадонтопротекторної дії.

Ключові слова: гель, захворювання пародонту, стоматит, екстракт алое вера, екстракт кори дуба, слизова оболонка ротової порожнини

*Список публікацій за темою дисертації***Статті**

1. Цубанова Н.А. Дослідження ефективності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов протамінового парадонтиту / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 2 (43). – С.27-31.
2. Журенко Д.С. Дослідження антимікробної активності гелю “Алоедентал” для лікування захворювань парадонта / Д.С. Журенко, О.П. Стрілець, Н.В. Хохленкова, І.І. Метью // Ліки України плюс. – 2016. – № 3 (28). – С. 34-36.
3. Tsubanova N. Research of the toxicological profile of the new gel, which contains an extract of the oak bark and aloe extract / N. Tsubanova, D. Zhurenko, T. Sakharova // Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science». – 2018. – № 1 (11). – С. 21-25.
4. Tsubanova N.A. Screening Study for Finding the Optimal Combination Gel Composition for the Treatment of Periodontal Disease, Which Contains Extracts of Aloe Vera and Oak Bark / N.A. Tsubanova, D.S. Zhurenko, N.V. Khokhlenkova et al. // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – № 11(2). – P. 353-357. E-ISSN : 1998-409X.
5. Tsubanova N.A. The study of the effect of a new gel containing the extract of oak bark and aloe extract on the mucous membrane of the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis / N.A. Tsubanova, D.S. Zhurenko, T.S. Sakharova // Clinical Pharmacy. – 2018. – Vol. 22 № 3. – P. 4-10.
6. Tsubanova N. Pharmacological effect of a new gel, which contains oak bark extract and aloe extract under the condition of experimental stomatitis in rats / N. Tsubanova, D. Zhurenko // Ukrainian biopharmaceutical journal – 2018. – №. 4 (57). – P. 22-27.

Патент

1. Патент № 109792 України на корисну модель МПК А61К 36/49, А61К 36/889, А61К 129/00, А61Р 1/02; / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з пародонтопротекторною дією, заявник та патентовласник НФаУ. – № U 2016 01693; заяв. 23.02.2016; опубл. 12.09.2016, Бюл. № 17. – 5 с.

Тези

1. Журенко Д.С. Экстракт коры дуба как перспективный компонент в создании новых лекарственных препаратов / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку : матеріали І наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 258.

2. Журенко Д.С. Актуальність пошуку перспективної лікарської рослинної сировини з пародонтопротекторною дією / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конференції, м. Тернопіль, 16-17 березня 2017 р. – Тернопіль : ТДМУ, 2017. – С. 43.

3. Zhurenko D.S. Study of antimicrobial activity of new gel for treatment of periodontal diseases / D.S. Zhurenko, N.A. Tsubanova // Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 20, 2017 – Kh. : Publishing Office NUPh 2017. – P. 385.

4. Журенко Д.С. Влияние нового стоматологического геля, на основе экстракта коры дуба и экстракта алое на клинические показатели при экспериментальном протаминовом пародонтите / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Роль молодежи в развитии медицинской науки : материалы

ХІІ наук.-практ. конференції молодих учених з міжнародним участям, г. Душанбе, 28 квітня 2017 г. – С.299.

5. Журенко Д.С. Дослідження дозозалежної мембрано-стабілізуючої дії екстракту алое / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова, Т.В. Севаст'янова // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали І міжнар. наук.-практ. конф., в 2-х т., м. Харків, 30-31 березня 2017 р., – Х. : НФаУ, 2017. – Т. 2. – С. 116.

6. Журенко Д.С. Скринінгові дослідження з пошуку оптимального складу нового гелю для лікування захворювань пародонту, що містить екстракти *aloe arborescens* та *cortex quercus* / Д.С. Журенко // "BIMCO Journal" – Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, BIMCO 2018 – С. 421.

7. Журенко Д.С. Вивчення токсичності гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, на щурах за умов тривалого введення / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова, Л.І. Шульга // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали ІІ Міжнар. наук.-практ. конф. (28-29 березня 2018 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2018. – Т. 2. – С. 360.

8. Журенко Д.С. / Перспективи розробки нового препарату для лікування пародонтиту / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матер. ІІ наук.-практ. інтернет-конф. з між нар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р. / ред. кол. : О.Ф. Пімінов та ін. – Х. : НФаУ, 2018. – С. 464.

9. Zhurenko D.S. Toxicological study of the new gel, which contains an extract of aloe and extract of oak bark / D.S. Zhurenko // Topical issues of new drug development: Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student – Kharkiv: NUPh, April 2018. – P. 554.

10. Zhurenko D.S. Study of the effect of a new dental gel on the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis / D.S. Zhurenko, N.A. Tsubanova // Lithuanian University of Health Sciences, 9th International Conference Of Pharmacy Science And Practice – Kaunas Lithuania; 2018, 9th of November – P. 76.

11. Zhurenko D.S. Aloe as promising object for the creation of new drugs / D.S. Zhurenko // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали III міжнар. наук.-практ. internet-конф. – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. – С. 241.

12. Журенко, Д. С. Аналіз фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів на основі лікарської рослинної сировини / Д. С. Журенко, Н. А. Цубанова // Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 2. – С. 213-214.

13. Журенко Д.С. Влияние нового геля на основе растительных экстрактов в условиях экспериментального стоматита / Д.С. Журенко // Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : матеріали наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. – Харків : НФаУ, 2019. – С. 279-281.

Інформаційний лист

Перспективи використання нового гелю із парадонтопротекторною дією, що містить екстракти алое та кори дуба / Н. А. Цубанова, Д.С. Журенко. – Інформаційний лист № 187. – 2017. – К., 2017. – 4 с.

SUMMARY

Zhurenko D.S. Study of the pharmacological activity of a new combined gel containing extracts of *Aloe arborescens* and *Cortex Quercus*. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis for the Doctor of Philosophy degree in Pharmaceutical sciences in specialty 226 Pharmacy (22 – Health care). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The thesis is devoted to the theoretical and experimental substantiation of the expediency of developing a new gel containing dry aloe extract and thick oak bark extract for the treatment of destructive-inflammatory diseases of the periodontium and oral mucosa.

The study consider *Aloe arborescens* and *Cortex Quercus* as promising components for the development of a new dental tool in the treatment of destructive inflammatory diseases of the oral cavity.

The combination of two components in one dosage form: *Aloe arborescens*, which has anti-inflammatory and analgesic effects, is a powerful biogenic stimulant, accelerates regeneration processes, has an antiseptic effect; *Cortex Quercus*, which has pharmacological activities such as astringent, anti-inflammatory, antimicrobial and antiviral.

In a model of spontaneous hemolysis of erythrocytes by Jager F.C. the optimal membrane-protective dose of dry aloe extract 3 g / kg was established, which reduced the degree of hemolysis of erythrocytes by 1.8 times ($p < 0.001$) relative to the control group, and probably 28% ($p < 0.05$) exceeded the antioxidant and membrane-stabilizing effect reference antioxidant tocopherol acetate.

The antimicrobial activity of the thick extract of oak bark by the effect on the reproduction of reference test strains (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* at baseline of max.

The study of the pharmacodynamics of a new gel included studies of anti-inflammatory, wound-healing and antimicrobial action. In the model of acute carrageenan edema of the paw in rats, a strong anti-inflammatory activity of the new gel was proved, the maximum of which occurs in the first hours of inflammation.

The study of the reparative action of a new gel containing extracts of *Aloe arborescens* and *Cortex Quercus* was performed on a model of linear cut wounds. It was found that the new gel increases the strength of the scar by 1.6 times ($p < 0.001$) relative to the group of control pathology, and in terms of reparative activity probably exceeds by 23% the comparison drug Calendula ointment.

The pharmacological activity of the new gel in relation to the effect on the reference cultures of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* NTCC Pathocyanis and pathogens ATCC35668. Significant antimicrobial activity of the new gel has been confirmed, which exceeds the effect of the comparison drug Metrogil dent in the effect on specific pathogens for the oral cavity.

The optimal composition of the new gel containing extracts of *Aloe arborescens* and *Cortex Quercus* was established, its anti-inflammatory, reparative and antimicrobial activity was proved.

It was found that the new gel, containing oak bark extract and aloe extract, probably reduces the clinical symptoms of periodontitis (hyperemia, edema, erosive-necrotic changes, leukocytosis) at the level of the comparison drug Metrogil dent. A significant advantage of the new gel over the comparison drug Metrogil dent is its ability to affect the activity of elastase and restore the imbalance of the POL-AOC system.

The new gel, under the conditions of protamine periodontitis, has an immunomodulatory effect and normalizes the content of the CEC of medium size to the values of the physiological norm in contrast to the comparison drug Metrogil dent.

A significant advantage of the new gel over the comparison drug Metrogil dent is its ability to normalize the functional activity of the nervous system activity, which confirms: experimental protamine periodontitis has acquired the psychosomatic nature of the disease; the powerful positive effect of the new gel on somatic parameters allowed to restore the physiological activity of the nervous system.

The new gel, which contains oak bark extract and aloe extract, has a pronounced periodontal-protective effect and has a positive effect on all leading pathogenetic links of periodontitis.

The application of a new gel containing oak bark extract and aloe extract in the treatment regimen under conditions of experimental aphthous stomatitis helped to normalize all clinical and biochemical parameters, reduce the severity of destructive-inflammatory changes and faster healing of the oral mucosa.

Treatment with a new gel on the background of aphthous experimental stomatitis prevents the development of destructive-inflammatory changes in the mucous membrane of the lower lip and gums in 83.3% of rats, ulcers are completely healed. In the gums, destructive-inflammatory changes of the epithelium and its own plate of the mucous membrane are also absent, or there were minor remnants of the inflammatory reaction subepithelially. The therapeutic effect of the new gel in this experimental model not only did not yield to that in the comparison drug Metrogil dent, but even slightly exceeded the latter.

The new gel based on aloe extract and oak bark extract is promising for further research and development of a new drug for the treatment of diseases of the oral mucosa.

It was established that the new gel containing oak bark extract and aloe extract does not have a toxic effect on the organs and systems of experimental animals. The pharmacologically active components of the gel, oak bark extract and aloe extract under intragastric administration belong to the VI class of toxicity "Relatively harmless substances", for which it is impossible to set the average lethal dose LD₅₀, because it exceeds the maximum dose for 15100 mg / kg. When

administered intraperitoneally, the studied extracts belong to the V class of toxicity "Practically non-toxic substances", LD50 of oak bark extract is 2580 (1930-3220) mg / kg, LD50 of aloe extract -2180 (1460-2900) mg / kg.

According to the study of acute toxicity, the new gel under the conditions of intragastric and dermal application belong to the VI toxicity class "Relatively harmless substances".

It was found that the new gel, which contains oak bark extract and aloe extract under conditions of long-term application (1 month) in doses of 0.5 ml and 5 ml does not have a toxic effect on the functions of vital organs and body systems of experimental animals. Along with the previously established periodontal, antimicrobial and other activities, the absence of toxic effects of the new gel under conditions of long-term use is the basis for in-depth preclinical studies to create a new drug with periodontal action.

Key words: gel, periodontal diseases, stomatitis, extract of Aloe vera, Extract of Oak bark, mucous membrane of the oral cavity

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ НОВИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ	26
1.1 Сучасні уявлення щодо етіопатогенезу захворювань пародонту	26
1.2 Особливості фармакотерапії захворювань пародонту. Аналіз ринку лікарських препаратів	39
1.3 Лікарські рослини та їх біологічно активні речовини, що чинять пародонтопротекторну дію. Обґрунтування застосування <i>Aloe</i> <i>arborescens</i> та <i>Cortex Quercus</i> у терапії захворювань пародонту	50
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	67
РОЗДІЛ 3 СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ НОВОГО ГЕЛЮ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТИ <i>ALOE ARBORESCENS</i> ТА <i>CORTEX QUERCUS</i> . ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОДІНАМИКИ НОВОГО ГЕЛЮ	80
3.1. Пошук оптимальної дози екстракту <i>Aloe arborescens</i> за мембраностабілізуючою дією	80
3.2 Вибір ефективної концентрації екстракту <i>Cortex Quercus</i> за антимікробною дією	82
3.3 Вивчення протизапального ефекту нового гелю, що містить екстракти <i>Aloe arborescens</i> та <i>Cortex Quercus</i>	84
3.4. Дослідження репаративної дії нового гелю, що містить екстракти <i>Aloe arborescens</i> та <i>Cortex Quercus</i>	86
3.5. Встановлення антимікробної активності нового гелю, що містить екстракти <i>Aloe arborescens</i> та <i>Cortex Quercus</i>	89
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО ГЕЛЮ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТИ <i>ALOE ARBORESCENS</i> ТА <i>CORTEX QUERCUS</i> ЗА УМОВ ДЕСТРУКТИВНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	

ПАРОДОНТУ	95
4.1 Вивчення фармакологічної активності нового гелю на моделі експериментального протамінового пародонтиту	95
4.1.1 Вплив нового гелю на клінічні та біохімічні показники за умов експериментального протамінового пародонтиту	95
4.1.2 Дослідження змін функціональних показників ЦНС на тлі протамінового пародонтиту під дією нового гелю	105
4.2 Вивчення дії нового гелю за умов експериментального афтозного стоматиту	109
4.2.1 Вплив нового гелю на клінічні та біохімічні показники на тлі експериментального стоматиту	109
4.2.2 Вивчення морфологічного стану слизової оболонки нижньої губи та ясен щурів за умов експериментального стоматиту	119
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ НОВОГО ГЕЛЮ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТИ <i>ALOE ARBORESCENS</i> ТА <i>CORTEX QUERCUS</i> .	134
5.1 Дослідження гострої токсичності нового гелю та його компонентів екстрактів <i>Aloe Arborescens</i> та <i>Cortex Quercus</i>	134
5.2 Дослідження токсичності нового гелю за умов тривалого введення	139
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	150
ВИСНОВКИ	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотроансфераза;
АОС – антиоксидантна система;
АсАТ – аспартатамінотрансфераза;
АТС – міжнародна система класифікації лікарських засобів;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
АФК – активні форми кисню;
БАР – біологічно активні речовини;
ВГ – відновлений глутатіон;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕКД – густий екстракт кори дуба;
ДЗЗП – деструктивно-запальні захворювання пародонту;
ІХС – ішемічна хвороба серця;
ЛЗ – лікарські засоби;
ЛП – лікарський препарат;
ЛРС – лікарська рослинна сировина;
МНН – Міжнародна непатентована назва;
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів;
РФК – реактивні форми кисню;
СЕА – сухий екстракт алое;
ССЗ – серцево-судинні захворювання;
ТБК-АП – активні продукти тіобарбітурової кислоти;
ЦД – цукровий діабет;
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;
ЦНС – центральна нервова система;
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів;
АТС – Anatomical Therapeutic Classification
FDI – Fédération Dentaire Internationale (World Dental Federation)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Деструктивно-запальні захворювання пародонту (ДЗЗП), до яких відносять стоматит, гінгівіт та пародонтит (агресивний та хронічний), відповідно до епідеміологічних даних ВООЗ мають надзвичайно широке розповсюдження серед населення (до 90%), негативно впливають на загальний функціональний та психологічний стан людини та є недооціненою проблемою сучасної медицини (Parrapanou P.N., 2017) [1]. Деструктивно-запальні захворювання пародонту у багатьох випадках є непереборною проблемою медицини та у більшості випадків прямо корелюють із хронічними системними патологіями. Так, у Консенсусній доповіді Третього Всесірного семінару, присвяченого захворюванням пародонту (2017) [2] на основі даних доказової медицини, доведено, що цукровий діабет, онкологічні захворювання, синдром Папійона-Лефевра та ін., суттєво впливають на апарат пародонту; пов'язаний із цукровим діабетом пародонтит на сьогодні не повинен розглядатися як окремий діагноз, але діабет повинен бути визнаний як важливий модифікуючий фактор і включений в клінічний діагноз пародонтиту в якості дескриптора. У дослідженні Deshpande N.C. (2017) [3] виявлено сильну кореляцію між ожирінням і пародонтитом. Збільшення індексу маси тіла вірогідно підвищує ризик розвитку ДЗЗП. Масштабне дослідження Mau L.P. та співав. (2017) (6 років дослідження, 1 млн пацієнтів) довело, що хронічний пародонтит негативно впливає на загальний стан здоров'я та передбачає індукцію загальних негативних чинників, пов'язаних із остеопорозом. Для оцінки ризику розвитку остеопорозу в пацієнтів з пародонтитом або без нього була проведена регресія пропорційних ризиків Кокса та виявлено, що ризик виникнення остеопорозу у 2,1 разу вище у пацієнтів із пародонтитом ($p < 0,0001$) [4].

Подібні взаємозв'язки встановлені для пацієнтів із ДЗЗП та такими системними захворюваннями як ревматоїдний артрит, системний червоний

вовчак [5], ішемічна хвороба серця [6], порушення сну [7] та інші. Лише багатовимірний підхід до деструктивно-запальних захворювань пародонту сприятиме кращому розумінню його епідеміології, патогенезу наслідків, взаємозв'язків із іншими патологіями та удосконаленню терапії.

Вищевказане свідчить про зростаючу нагальну потребу оптимізації терапії ДЗЗП, а той факт що ця патологія вийшла за межі стоматологічного напрямку, обумовлює пошук нових ЛЗ із полімодальною фармакологічною активністю.

Незважаючи на наявність на світовому фармацевтичному ринку ДЗ для лікування ДЗЗП, всі вони мають низку недоліків: обмежений спектр фармакологічної дії, зазвичай це або протимікробні (антисептичні) або протизапальні засоби; лікарська форма, що потребує високого комплаєнсу пацієнта (наприклад, збір на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), який потрібно заварити, настояти, процідити); невелика тривалість дії при застосуванні (розчини для полоскання, спреї) тощо.

Наведені факти обумовлюють доцільність створення нових ефективних лікарських засобів, які будуть чинити багатоспрямовану фармакологічну дію, характеризуватися безпекою за умов тривалого застосування, мати зручну лікарську форму (наприклад, гелі, що дають змогу збільшити тривалість дії ЛЗ).

Перспективним з цієї точки зору можна вважати розробку нового гелю, засобу, що містить ЛРС. Місцева лікарська форма у вигляді гелю забезпечує локальне та рівномірне вивільнення діючих речовин, створює їх високу терапевтичну концентрацію в місцях використання без значного підвищення рівня АФІ у системному кровообігу.

Враховуючи, що для терапії ДЗЗП важливим є комплексний підхід, препарати пародонтопротекторної спрямованості мають забезпечувати вплив на різні ланки патогенезу захворювань, чинити антимікробну, репаративну, протизапальну дію тощо. Зокрема, це характерно для ЛЗ на основі ЛРС [8]. Кількість, багатокomпонентних препаратів у формі гелів на

фармацевтичному ринку стоматологічних засобів України незначна, що вказує на доцільність їх розробки та впровадження з метою покращення надання населенню стоматологічної допомоги.

Таким чином, розробка та фармакологічне дослідження гелю на основі сухого екстракту алое та густого екстракту кори дуба для лікування деструктивно-запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота є актуальним завданням сучасної фармації та медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ («Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», № державної реєстрації НДР: 0114U000955). Автор є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи.

Мета і завдання дослідження

Метою дисертаційної роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування доцільності розробки нового гелю, що містить сухий екстракт алое та густий екстракт кори дуба, для терапії деструктивно-запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Для досягнення цієї мети поставлені такі завдання:

1. Провести скринінгові дослідження з пошуку оптимального складу нового гелю, що містить екстракт алое та екстракт кори дуба.
2. Вивчити основні фармакодинамічні властивості нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *cortex Quercus* (протизапальна, репаративна, антимікробна дії).
3. Дослідити ефективності нового гелю на моделі експериментального протамінового пародонтиту у щурів.
4. Вивчити дію нового гелю за умов експериментального стоматиту в щурів.
5. Оцінити вплив нового гелю на морфологічний стан слизової оболонки нижньої губи та ясен щурів в умовах експериментального стоматиту, зміни пародонту під дією нового гелю за умов експериментального стоматиту.

6. Дослідити токсикологічний профіль нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *cortex Quercus* (гостра токсичність та токсичність за умов тривалого введення).

Об'єкт дослідження: запальні захворювання пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Предмет дослідження: фармакологічні властивості та безпека гелю, що містить сухий екстракт алое та густий екстракт кори дуба за умов експериментальних моделей запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Методи дослідження

Фармакологічні (моделювання запалення, лінійної різаної рани, встановлення мембранопротекторної дії, моделювання експериментального протамінового пародонтиту, афтозного стоматиту), біохімічні (визначення активності каталази, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), вміст відновленого глутатіону, реактантів тіобарбітурової кислоти, час згортання, загальний гемоглобін, кількість лейкоцитів, еритроцитів, лейкоцитарна формула, швидкість осідання еритроцитів, загальний білок, АлАТ, АсАТ, холестерин, загальні ліпіди, креатинін, сечовина), мікробіологічні (метод «колодязів»), токсикологічні (вивчення гострої токсичності та токсичності за умов тривалого введення), гістологічні (дослідження морфологічного стану слизової оболонки нижньої губи та ясен щурів методом світлової мікроскопії), статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше експериментально обґрунтована доцільність застосування нового гелю, що містить сухий екстракт алое та густий екстракт кори дуба для терапії деструктивно-запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Отримано нові дані щодо оптимального складу нового гелю, доведено, що сухий екстракт алое за мембраностабілізуювальною дією раціонально вводити до складу гелю в дозі 3 мг/кг, в якій екстракт алое чинить вірогідно

більший ефект ($p < 0,05$) ніж у дозі 1 мг/кг та не поступаються дозі 5 мг/кг; густий екстракт кори дуба за антимікробною дією ефективний у дозі 5 мг/кг. Сухий екстракт алое (3%) та густий екстракт кори дуба (5%) у складі нового гелю чинять потужну протизапальну дію на моделі карагенінового набряку, репаративну дію на моделі лінійних різаних ран та антимікробну дію не лише на стандартні штами, що застосовують при дослідженні засобів із антибактеріальною дією (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* NCTC 885-653), але і на бактеріальні агенти які найчастіше супроводжують запальні захворювання порожнини рота (*Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus mutans* ATCC 35668).

Доведено, що новий гель вірогідно знижує клінічну симптоматику пародонтиту (гіперемія, набряк, ерозивно-некротичні зміни, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ). Значною перевагою нового гелю перед препаратом порівняння Метрогіл дента є здатність впливати на активність еластази та відновлювати дисбаланс системи ПОЛ-АОС.

За умов експериментального афтозного стоматиту у тварин, що отримували лікування новим гелем, спостерігали потужну активацію репаративних процесів слизової оболонки порожнини рота, що верифіковано за достовірним зниженням інтенсивності клінічних проявів: відбувалось зниження гіперемії слизової оболонки порожнини рота у 2,6 разу, набряку у 2,1 разу, ерозивно-некротичних явищ у 2,4 разу, зменшення виразності ясеневі борозенки у 2,9 разу.

Нанесення нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, в лікувальному режимі сприяло вірогідному зниженню показників ШОЕ та лейкоцитів на 5-ту та 10-ту добу експерименту відносно групи контрольної патології ($p < 0,05$). Доведена потужна антиоксидантна дія нового гелю, яка характеризувалася вірогідним зменшенням відносно групи контрольної патології продуктів ПОЛ, а саме ТБК-АП у сироватці крові та гомогенаті язика у 1,8 та 1,4 разу, відповідно та нормалізації ендогенного

антиоксидантного захисту – підвищення вмісту ВГ на 35 %, активності каталази на 19 %.

Гістологічні дослідження підтвердили, що лікування новим гелем перешкоджає розвитку деструктивно-запальних змін у слизовій оболонці нижньої губи та ясна у 83,3% щурів: прискорювався процес загоєння дефектів, відбувалося заміщення їх м'яким рубцем та повна епітелізація поверхні. В інших тварин практично повністю відновлювався структурно-функціональний статус слизової оболонки.

Розширені наукові уявлення про токсикологічні властивості гелю, що містить сухий екстракт алое та густий екстракт кори дуба. У рамках дослідження гострої токсичності виявлено, що новий гель за умов внутрішньошлункового введення (доза 15100 мг/кг) та нашкірного нанесення (доза 22600 мг/кг) належить до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини». Встановлено, що новий гель, який містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов тривалого нанесення (1 місяць) у дозах 0,5 мл та 5 мл не чинить токсичного впливу на функції життєво важливих органів та систем організму дослідних тварин.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані в дисертаційній роботі експериментальні дані доводять наявність полімодальної фармакологічної активності (антиоксидантна, цитопротекторна, репаративна, протизапальна, антимікробна) та низької токсичності (гостра токсичність та за тривалого введення) нового гелю, що містить сухий екстракт алое та густий екстракт кори дубу, що обумовлює ефективність нового гелю за умов експериментальних деструктивно-запальних захворювань пародонту (протаміновий пародонтит) та слизової порожнини рота (стоматит).

За результатами дисертаційної роботи визначено перспективи використання нового гелю із пародонтопротекторною дією, що містить екстракти алое та кори дуба (інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 187-2017).

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у науково-педагогічний процес: кафедри фармакології вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 18 від 17 травня 2017 р.); кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 2 від 31 серпня 2018 р.); кафедри загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» » (протокол № 9 від 16 квітня 2019 р.).

Практичне значення підтверджено патентом України №109792 (2016).

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувач є автором основної ідеї роботи. Особисто автором виконано інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, проаналізовано та узагальнено дані сучасних літературних джерел з досліджуваної проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження. Автор особисто виконав переважну більшість експериментальної роботи, провів аналіз, систематизацію та статистичну обробку одержаних результатів, написав текст дисертації.

Дослідження антимікробної дії нового гелю проведено за допомоги д.мед.н., проф. Філімонової Н.І. (НФаУ), гістологічні дослідження – сумісно з ст. н. с. ЦНДЛ НФаУ Лар'яновською Ю.Б.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження, а також співавторами наукових праць є проф. Хохленкова Н.В. та Іроко Імамузо Метью, які розробили технологію нового гелю, що містить екстракт алое та екстракт дуба, та надали декілька серій гелю для фармакологічних досліджень.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації:

Іроко Імамузо Метью. Розробка складу та технології стоматологічного гелю на основі сировини природного походження: дис. к.фарм.н. 15.00.01/ НФаУ., Х., 2016. 131 с.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено на: I наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю “Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку” (м. Харків, 2016 р.); IV Всеукр. наук.-практ. конференції “Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря ” (м. Тернопіль, 2017 р.); XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student “Topical issues of new drugs development” (Kharkiv, 2017); XII наук.-практ. конференции молодых ученых с международным участием “Роль молодежи в развитии медицинской науки ” (г. Душанбе, 2017 г.); I міжнар. наук.-практ. конф. “Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів” (м. Харків, 2017); Буковинський міжнародно медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО (Буковина, 2018); II Міжнар. наук.-практ. конф. “Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів”(м. Харків, 2018 р.); II наук.-практ. інтернет-конф. з між нар. участю “Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку” (м. Харків, 2018 р.); XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student “Topical issues of new drug development”(Kharkiv, 2018); 9th International Conference Of Pharmacy Science And Practice (Kaunas Lithuania, 2018); III міжнародна науково-практична internet-конференція “Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин” (м. Харків, 2018); наук.-практ. конф. з міжнар. участю, “Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку” (м. Харків, 2019 р.); наук.-практ. internet-конф., “ Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації ” (м. Харків, 2019 р.)

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 218 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, 5 розділів, аналізу та висновків, списку використаних джерел. Обсяг основного тексту дисертації складає 153

сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 24 таблицями та 44 рисунками. Список використаних джерел містить 261 найменувань, з яких 30 кирилицею та 231 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ДОЦІЛЬНІСТЬ РОЗРОБКИ НОВИХ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

1.1 Сучасні уявлення щодо етіопатогенезу захворювань пародонту

Деструктивно-запальні захворювання пародонту (ДЗЗП) належать до числа найпоширеніших медичних проблем. За визначенням, наданим у «White Paper on Prevention and Management of Periodontal Diseases for Oral Health and General Health» (FDI), ДЗЗП це хронічні запальні захворювання, що мають переважно бактеріальну етіологію, вражають м'які та тверді тканини пародонту [9]. На офіційному сайті World Health Organization в інформаційному бюлетені «Oral Health» (25 March 2020) [10] з посиланням на оцінки «Global Burden of Disease Study» підкреслюється, що принаймні понад 3,5 мільярди людей у світі страждають на захворювання порожнини рота. Майже половина населення планети має ДЗЗП (поширеність складає 48 %), на тяжкі форми захворювання страждає майже 10 % населення планети [11]. Загальна поширеність тяжких форм ДЗЗП збільшується з віком, помітно зростаючи між третім і четвертим десятиліттями життя, досягаючи піку поширеності у віці понад 40-45 років [9].

За оцінками публікацій систематичних оглядів глобальної та регіональної програми досліджень «Global Burden of Disease Study» зазначається, що через демографічні зміни включаючи (зростання чисельності та старіння населення) сукупний тягар патологічних станів ротової порожнини різко збільшився на 64% за останні 25 років [12]. На сьогодні ДЗЗП за значущістю серед самих розповсюджених хвороб у країнах світу посіли 11 місце, а кількість пацієнтів складає близько 3,6 мільярдів [13, 14].

Слід відзначити, що у більшості пацієнтів ДЗЗП набуває хронічного перебігу. Так, у країнах ЄС щороку приблизно 40 % населення страждає від хронічних форм пародонтиту, що потребує відповідного лікування [9]. Є дані, що в Іспанії цей відсоток сягає до 85 % [10]. У США близько 50 % дорослих у віці понад 30 років мають пародонтит [11]. Чисельність населення із хронічними запальними захворюваннями пародонту в країнах Африканського регіону досягає 90 %, Південно-Східної Азії – 95% [12].

Що стосується України, на сьогодні адекватна медична статистика з ДЗЗП недостатня. Дані, що надходять до центру медичної статистики, зазвичай базуються на звітах державних стоматологічних клінік (комунальних закладів) та не включають інформацію з приватних стоматологічних клінік, кабінетів. Так, за показниками Центру медичної статистики, МОЗ України у 2019 р. за стоматологічною допомогою звернулися лише 27,7% населення [13]. Слід відзначити надзвичайно низьку самовідповідальність значної кількості населення України, яка звертається по допомогу до стоматолога у запущених, тяжких ситуаціях, а такі захворювання як гінгівіт, стоматит, пародонтит вважає “легкими”, що не потребують медичного втручання та фармакотерапії. Недооцінення поширення ДЗЗП в Україні є проблемою, яка виводить ці захворювання на перші позиції за критеріями “епідемічності”, і, при відсутності адекватної та своєчасної фармакотерапії, спричиняє ускладнення та негативний вплив на загальний стан здоров’я пацієнтів [14]. Низька обізнаність про пародонтит взагалі є розповсюдженим явищем серед населення. Більшість пацієнтів, які страждають на пародонтит, не знають про свій стан [15].

Всесвітня стоматологічна федерація ДЗЗП розглядає ДЗЗП як «тиху» глобальну епідемію з величезним тягарем хвороби та соціально-економічними наслідками через її поширеність, поліетіологічність, схильність до прогресування, труднощі в досягненні стійкої ремісії, а також із збільшенням числа осіб молодого віку з тяжкими деструктивними та

атрофічними змінами пародонту та негативним впливом на загальний стан організму [9, 16, 17, 18, 19, 20].

ДЗЗП розвиваються під впливом місцевих (екзогенних) чинників, а також в результаті сукупного впливу місцевих і загальних (ендогенних) факторів на тлі зміненої реактивності організму [21, 22, 23, 24, 25].

Серед факторів ризику розвитку ДЗЗП визначають немодифіковані, модифіковані та загальні зовнішні фактори ризику. Узагальнена схема факторів ризику ДЗЗП представлена на рис. 1.

Доцільно наголосити більш детально на деякі фактори. Метаболічні фактори, у першу чергу гіперглікемія індукують розвиток ДЗЗП через те, що надлишок глюкози є токсичним для тканин пародонту і безпосередньо викликає мітохондріальний стрес та посилену респіраторну відповідь у клітинах слизової порожнини рота та пародонту, що може активувати різні каскади прозапальних медіаторів з утворенням кінцевих продуктів глікації та призвести до активації каскаду прозапальних сигналів [26, 27, 28, 29].

Виразний дефіцит вітаміну С призводить до зниження вмісту антиоксидантних компонентів, негативно впливає на синтез колагену, що послаблює стінки капілярних судин і, як наслідок, викликає схильність до посилених ясенних кровотеч та клінічних проявів ДЗЗП [30, 31, 32, 33, 35, 36].

Гормональний дисбаланс як етіологічний чинник ДЗЗП відокремлюють через те, що підвищення статевих стероїдних гормонів (пубертатний період, вагітність, прийом гормональних ЛЗ) може змінити запальну реакцію ясен. Дослідження Trombelli L. (2013) підтверджують, що підвищений рівень статевих гормонів генерує запалення пародонту [34]. У роботі Robinson J.L., Johnson P.M., Kister K. (2019) [36] доведено, що високий рівень естрогенів під час вагітності сприяє розвитку гінгівіту, а низький рівень естрогенів збільшує втрату альвеолярної кістки; також показано, що естрогенна регуляція впливає на патологію скронево-нижньощелепного суглоба та пародонтиту.

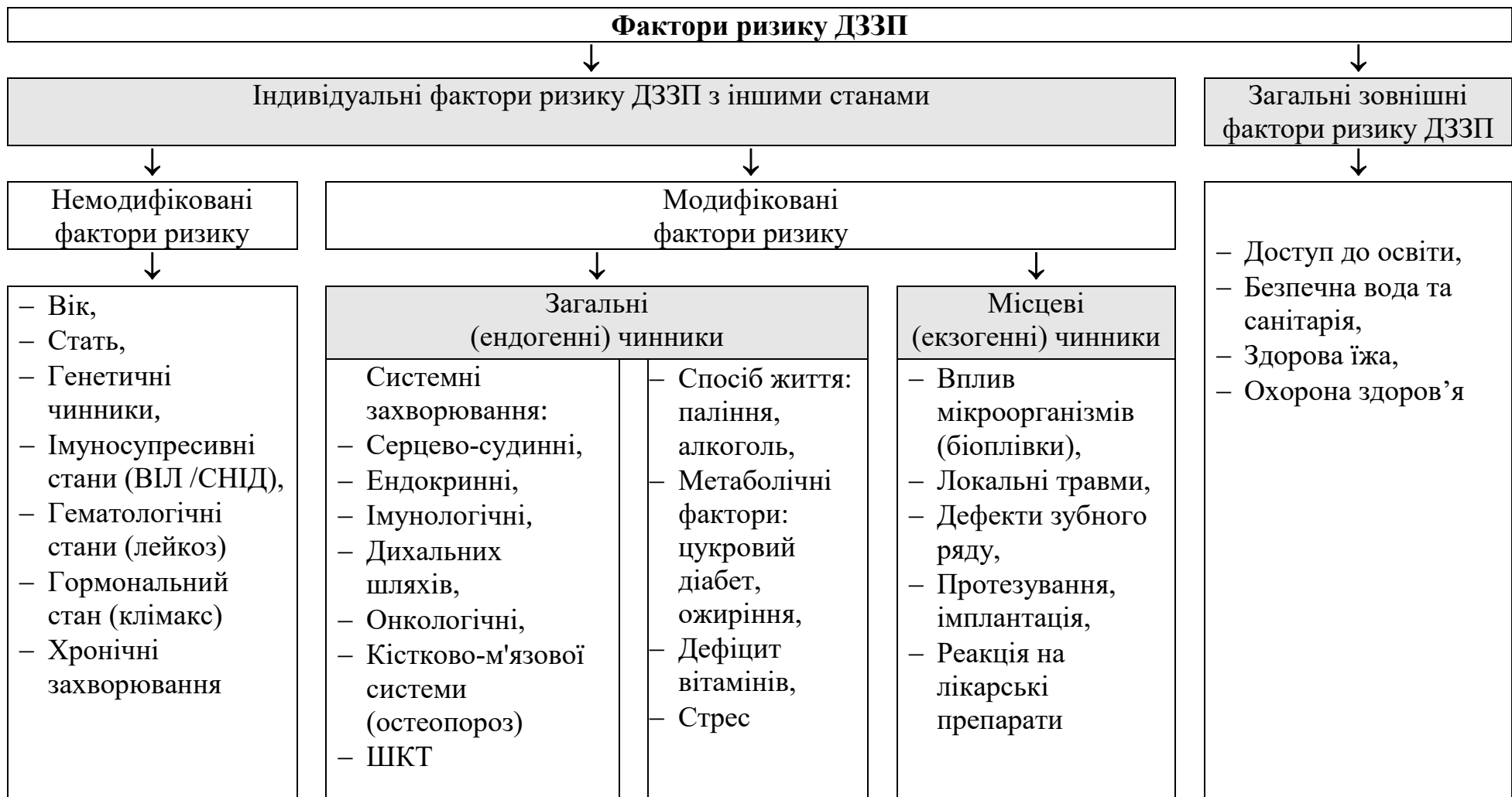


Рис.1.1 Схема факторів ризику ДЗП: індивідуальні (немодифіковані, модифіковані) та загальні зовнішні чинники.

Активация рецепторів андрогенів у роботі Steffens J.P. (2019) [37] є важливим фактором регуляції запалення, а його блокування значно збільшує втрату кісток та розвиток ДЗЗП.

Щодо лікарських препаратів, як етіологічні чиники ДЗЗП у роботі Yamashita M. (2019) [38] в першу чергу виділяють кортикостероїди та НПЗЗ.

Для пояснення генетичної складової в огляді Kassebaum N.J. (2014) було зроблено висновок, що близько 30 % випадків пародонтиту обумовлено генетичними факторами [39, 40]. Також схильність до пародонтиту через генетичний поліморфізм, що впливає на епігенетичні механізми, зазначена у роботах Larsson L. (2017) [41] та Luo Y. (2018) [42]. Таким чином, можна визначити, що ДЗЗП є розладом, що має поліетіологічний характер і визначається як запальне захворювання, що вражає ясна та кістки, прогресуючи до тяжкого пародонтиту із швидкою втратою зубів [9, 43].

Важливим питанням є встановлення кореляційних зв'язків ДЗЗП із системними захворюваннями людини.

У дослідженнях Stanko P., Izakovicova L. (2014) доведено двоспрямований вплив ДЗЗП та цукрового діабету (ЦД) [45]. Відомо, що ЦД сприяє погіршенню стану порожнини рота, збільшує ризик розвитку ДЗЗП. Наразі встановлено, що ДЗЗП знижує резистентність до інсуліну та негативно впливає на глікемічний контроль. Адекватна пародонто-протекторна терапія покращує глікемічний контроль у хворих на ЦД 2-го типу. [46, 47].

Визначено, що ступінь тяжкості ДЗЗП ускладнює перебіг серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема ішемічну хворобу серця [43, 48-51].

Дослідниками Hata R. et al. (2020) [52] та Jerônimo L.S. et al. (2020) [53] виявлена асоціація між ДЗЗП та збільшеним ризиком легеневих запалень. У роботі Linden G.J., Herzberg M.C. (2013) [54], Jepsen S et al. (2020) [55], Nwizu N. et al. (2020) [56] досліджено вплив ДЗЗП на збільшення ризику розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та онкологічних захворювань [57, 58].

Нові дані підтверджують, що хронічна хвороба нирок корелює з ДЗЗП через запальні механізми. Так, у дослідженнях Ibrahim H.A et al. (2020) [59] виявлена більша поширеність хронічного пародонтиту серед хворих на хронічну хворобу нирок, аналогічно Dannewitz B. et al. (2020) виявили у 47,6 % пацієнтів із хронічною хворобою нирок наявний середньотяжкий пародонтит, у 27 % – тяжкий пародонтит [60].

Є дані щодо негативного впливу ДЗЗП на перебіг атеросклерозу, ревматоїдного артрити, хвороби Альцгеймера [61, 62].

У роботах Brignardello-Petersen R. (2019) [63] та Gil Montoya J.A. et al. (2020) [64] виявлено асоціацію ДЗЗП із когнітивними порушеннями. Так, зниження когнітивних функцій при хворобі Альцгеймера корелює із наявністю у пацієнта ДЗЗП [65]. За даними Cerajewska TL., Davies M. (2015) в біоптаті мозку пацієнтів на хворобу Альцгеймера виявлено *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) – характерний патоген для ДЗЗП. Таким чином, бактеріальні агенти ДЗЗП є фактором нейронного запалення та хвороби Альцгеймера [66, 67]. Дослідження Dominy S.S. et al. (2019) підтверджують, що у мозку пацієнтів із хворобою Альцгеймера виявлено *P. gingivalis* та її токсичні протеази – гінгіпаїни, які вважають ключовим збудником хронічного пародонтиту. Гінгіпаїни є нейротоксичними через деструктивний вплив на білок, необхідний для нормальної роботи нейронів [68].

Щодо механізму взаємозв'язку гіпертонічної хвороби та ДЗЗП, у Wei W, Xiao X, Li J. J (2019) [69] виявлено, що експресія гену, який відповідає за поліморфізм синтази оксиду азоту корелює із прозапальною цитокіновою експресією в зоні ураження пародонту. Пригнічення інгібітора транскрипції STAT1 *in vivo* може зменшити експресію прозапальних цитокінів та інфільтрацію макрофагів. Встановлено, що інгібітор транскрипції STAT1 відіграє незамінну роль при гіпертонічній хворобі і може бути ключовою мішенню для лікування пацієнтів, що одночасно страждають на пародонтит та гіпертонічну хворобу.

Singh N., et al. (2019) [70] встановлено, що ДЗЗП чинять системне навантаження реактивних видів кисню, що може підвищувати ризик гемолізу в осіб з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. У пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази стає можливим запуск механізму окиснювального стресу як провідної причини руйнування еритроцитів.

Узагальнено асоціації ДЗЗП з іншими системними захворюваннями, які наведено на рис. 1.2.



Рис. 1.2 Узагальнена асоціація ДЗЗП із різними захворюваннями людини

Сучасні уявлення щодо патогенезу ДЗЗП базуються на тому, що патогенні бактерії індукують каскад запалення, який супроводжується зсувом балансу у системі ПОЛ-АОС, дисфункцією імунної системи.

Дослідження порожнини рота показали, що більшість бактерій існують не як клітини, що вільно плавають, а як специфічно організовані біоплівки, які мають унікальні властивості [71]. Біоплівки складаються з ендотоксинів, екзоензимів і антигенного матеріалу.

За умов ДЗЗП співвідношення мікроорганізмів змінюється, колонії, що утворюють грампозитивні бактерії (стрептококи) і актиноміцети, змінюються грамнегативними коками, грампозитивними і грамнегативними паличками і ниткоподібними формами.

Виникнення більш вірулентних фенотипів бактерій у біоплівці відбувається завдяки експресії наборів генів [72, 73, 74].

У ряді робіт пародонтит визначається як запальне захворювання, що викликане і підтримується полімікробною вірулентною біоплівкою та виникненням дисбіозу (Rosier B.T. (2018) [75], Lamont R.J.(2018) [76], Kilian M. (2016) [77], Mira A. (2017) [78], Marsh P.D. (2018) [79]).

У своїй імунній відповіді організм господаря здатний синтезувати антитіла, які могли бути високоефективними у знищенні планктонних форм бактерій та антигенів зовнішньої поверхні біоплівки, але не ефективні у знищенні бактерій у глибинних шарах біоплівки.

Також фагоцити неефективно поглинають бактерії, що ростуть у полісахаридному матриксі біоплівки, який прикріплений до вологої поверхні. Це призводить до того, що фагоцити виділяють надмірну кількість ензимів і цитокінів, і виникає запальний процес руйнування прилеглих тканин [80].

Сучасні дослідження, зокрема робота Іпполітова Є. В. (2017) [81], вказують, що відповідь епітеліальних клітин різна у випадку інфікування порожнини рота одновидовою біоплівкою, багатовидовими біоплівками та планктонними бактеріями.

Біоплівки та планктонні бактерії індукують різні сигнальні відповіді.

Багатовидові біоплівки, які складаються з *S. gordonii*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *F. nucleatum* і *P. gingivalis*, індукують вищі рівні прозапальних цитокінів порівняно з відповіддю індивідуальних видів бактерій. При формуванні багатовидової біоплівки терапія ДЗЗП ускладнюється, застосування лікарських форм у вигляді розчинів для полоскання стає малоефективним [82-84].

Бактерії біоплівки можуть проникати з слизової порожнини рота і колонізувати тканини організму, наприклад, бляшки атероми [85-86].

Проникнення бактерій до системного кровообігу підтверджено такими дослідниками як Parahitiyawa N.B. (2009) [87] та Reyes L. (2013) [85].

При встановленому ДЗЗП з поверхнею ураження 8-20 см² кількість патогенів складає декілька мільйонів і вони можуть потрапити до системного кровообігу після стоматологічних маніпуляцій. Інтенсивність травми, профіль мікробіоти, тяжкість запалення та місцева інфекція впливають на системну бактеріємію [88, 89, 90].

Є дані, що понад 80% інфекційних захворювань людини виникають через зараження вірулентними мікроорганізмами біоплівки порожнини рота [91, 92, 93, 94, 95].

Запальна реакція ДЗЗП пов'язана із дисбалансом ПОЛ-АОС.

У дослідженні Wang Y. (2017, 2019) [96] виявлено, що ДЗЗП супроводжуються надмірною кількістю РФК, що продукуються гіперактивними нейтрофілами.

Ендогенна антиокислювальна система організму не в змозі збалансувати надлишок РФК, внаслідок чого відбувається збільшення метаболітів перекисного окислення ліпідів, пошкодження мітохондріальних ДНК.

Підвищена експресія індукованої синтази оксиду азоту 2 (iNOS2) спостерігається в кровоносних судинах ясен, що може бути пов'язано з вазодилатаційним ефектом оксиду азоту.

Більше того, iNOS2 продукується клітинами запалення (макрофаги), при цьому концентрація визначається ступенем запальної реакції та бактеріальною стимуляцією. Імуногістохімічні результати підтверджують зростання експресії iNOS2 в тканинах пародонта під час розвитку пародонтиту [97]. Оксидативний стрес із значним зниженням активності каталази, порушенням вмісту холестерину, глюкози, ліпопротеїнів низької та високої щільності, сечової кислоти, відіграє значну роль у патогенезі захворювань пародонту [98].

Таким чином, на сьогодні визнано, що патогенез ДЗЗП розвивається, в першу чергу, як неспецифічна запальна реакція на бактеріальну стимуляцію з продукцією прозапальних цитокінів у тканинах пародонту та розвитком імунозапальної реакції. Схематично етіопатогенез ДЗЗП наведено на рис. 1.3.

Різні імунозапальні реакції та діапазон клінічних проявів хвороби, визначаються насамперед генетичними та екологічними чинниками, що змінюють імунозапальну реакцію пацієнта. При цьому кожна комбінація генетичних варіацій та чинників навколишнього середовища може визначати специфічну схему експресії генів [100].

Мікробний виклик є одночасно як етіологічним чинником, так і провідним ланцюгом патогенезу пародонтиту. Як зазначено у роботі Preshaw P.M., Taylor J.J. (2011) [101], природня імунна відповідь є «слабким запаленням», в якій нейтрофіли відіграють основну роль, регульовану низькими рівнями цитокінів, таких як IL-1 β і IL-8. Імунна відповідь має захисний характер і служить для запобігання проникненню бактерій та їх продуктів до складу тканини порожнини рота. Узагальнена схема механізму розвитку та прогресування ДЗЗП за John J. Taylor [102] представлена на рис. 1.4.

Дисбіотичний зсув мікробіоти порожнини рота із переважанням *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* і *Tannerella forsythia*, призводить до посилення імунної відповіді за рахунок підвищеної стимуляції цитокінових відповідей (посиленої продукції прозапальних цитокінів IL-1 α ,

IL-1 β , IL-6, IL-8 та TNF α , металопротеїназ та простагландинів або зменшення вироблення протизапальних цитокінів IL-10, TGF- β та інгібіторів металопротеїназ [26, 102, 103, 104].

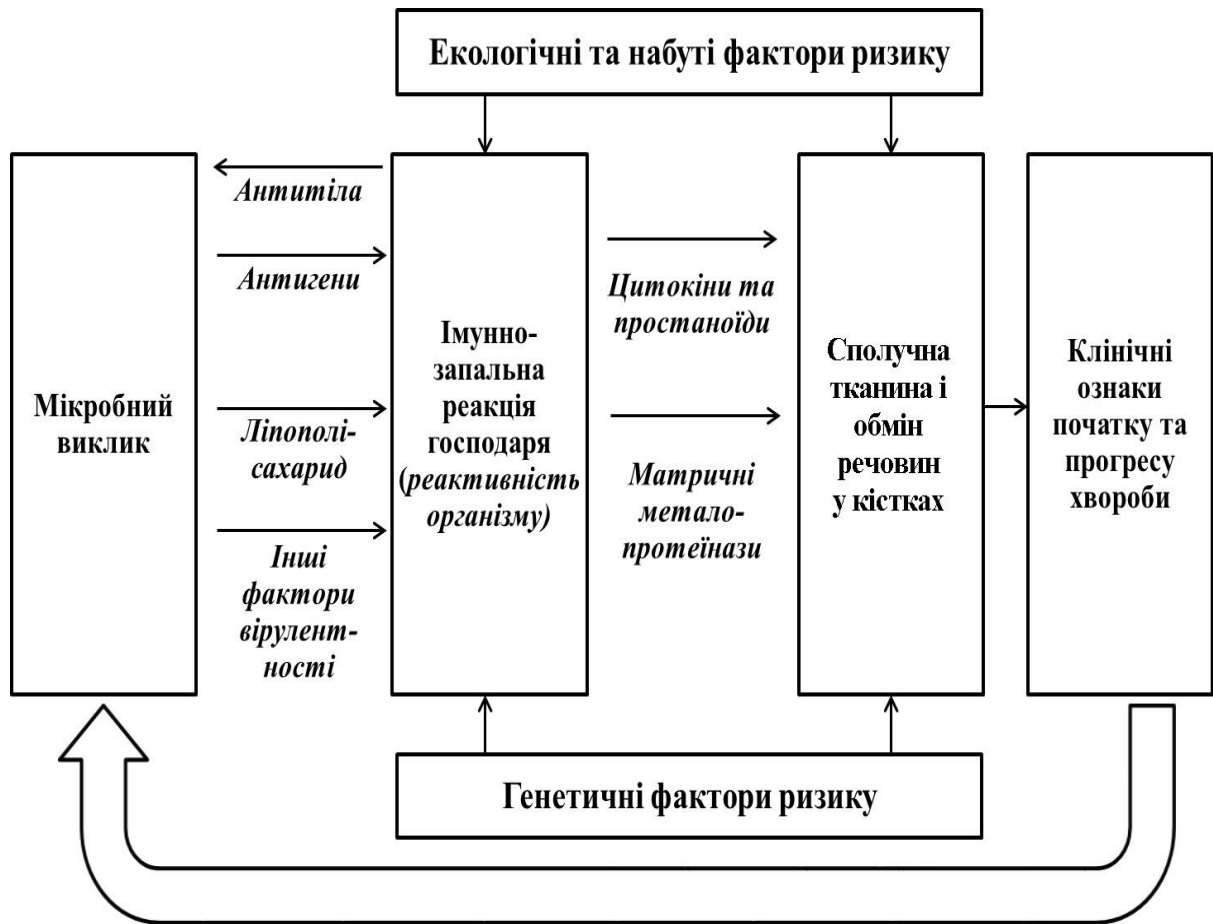


Рис. 1.3 Нелінійна модель етіопатогенезу ДЗЗП за K.S. Kornman [99]

Надмірна цитокінова відповідь у патогенезі ДЗЗП призводить до активації природних ефекторних відповідей і, зокрема, активації нейтрофілів (у відповідь на підвищенні рівні цитокінів IL-1 β і IL-8) і остеокластів. Підвищена локальна активність нейтрофілів в пародонті відображається в підвищених рівнях нейтрофільної колагенази, нейтрофільної желатинази і β -глюкуронідази.



Рис. 1.4 Узагальнена схема механізму розвитку та прогресування ДЗЗП за John J. Taylor [102]

Активовані макрофаги, а також Т-лімфоцити і В-лімфоцити можуть також робити внесок у цитокінове середовище за допомогою секреції TNF- α , IL-12, IL-17 і IL-18 та балансу цих прозапальних цитокінів з імуносупресивними медіаторами, такими як IL-10 та TGF- β , що може бути важливою детермінантою прогресування захворювання [102, 105, 106, 107, 108, 109].

Неадекватна імунна відповідь визначає патологічні зміни в пародонті – руйнування сполучної тканини, деструкцію кісткової тканини, тобто ступінь важкості захворювання.

Таким чином, патогенез пародонтиту передбачає складну взаємодію між мікробним викликом в ротовій порожнині та імунною відповіддю. Ця реакція модулюється як генетичними факторами, так і факторами ризику спричиненими навколишнім середовищем. Виявлено, що ДЗЗП корелюють зі зміною вмісту 92 цитокінів сироватки крові, впливають на рівень хемокинів, факторів росту та активність ферментів маркерів розвитку деструктивних процесів [110].

Прогностичну цінність клінічних, мікробіологічних та імунологічних закономірностей клінічної відповіді на терапію у пацієнтів із генералізованим агресивним пародонтитом досліджено у роботі Taiete T. (2019) [111], встановлено, що рівень IL-10 виступає як предиктор клінічної реакції на пародонтит, прийом антимікробних препаратів, перекриває вплив запальної реакції на клінічну відповідь на лікування.

У роботі Brodzikowska A. та ін. (2019) виявлено, що два поліморфізми rs1800587 та rs1143634 гена інтерлейкіну-1 (IL-1) пов'язані із запаленням пародонту. Їх можна розглядати як гени-кандидати, які беруть участь у подальшій оцінці ризику пародонтиту [112].

Встановлено, що рівень інтерлейкіну (ILs) та пентраксину-3 (PTX3) та фрагмент пухлинного фактора некрозу пухлини (sTWEAK) можуть бути корисними біомаркерами для дослідження потенційних механізмів, що лежать в основі взаємозв'язку між пародонтитом та атеросклеротичними судинними захворюваннями (Leira Y. (2019), Zacarias J. (2019) [113, 114, 115, 116].

Поліморфізм інтерлейкіну IL-10 пов'язаний з підвищеним ризиком пародонтиту в алельній моделі, гомозиготній моделі, домінантній моделі та рецесивній моделі. Встановлено, що IL-10 асоціюється з чутливістю до хронічного та агресивного пародонтиту (Wang Z. (2019) [115].

Фактор некрозу TNF- α є значущим біомаркером ДЗЗП, оскільки рівень TNF- α зростає зі збільшенням найбільш шкідливих бактеріальних видів для пародонту [117]. Також у якості біомаркерів етіопатогенезу ДЗЗП можуть бути Т-клітини [118], дендритні клітини [119], рівень азуроцидину (відомий як катіонний антимікробний білок CAP37 або гепарин-зв'язуючий білок, являє собою білок, який у людей кодується геном AZU1) [120], рівень фолатного рецептору у ясеневій щілинній рідині [121] та деякі білки слини [122, 123].

Таким чином, етіопатогенез ДЗЗП – досить складний, багатофакторний і поки ще досконало не вивчений процес, але можна виділити основні його аспекти такі, як бактеріальний виклик, оксидативний стрес, запальна реакція, активізація імунної системи.

1.2 Особливості фармакотерапії захворювань пародонту. Аналіз ринку лікарських препаратів

Лікування пацієнтів із ДЗЗП проводиться комплексно, індивідуалізовано і включає місцеву та загальну фармакотерапію. Обов'язковим компонентом є застосування місцевої медикаментозної терапії, що включає призначення лікарських засобів із протимікробною, антисептичною дією, які впливають на комплекс пародонтопатогенних бактерій [122, 123].

Проте здатність антибіотиків і антисептиків провокувати в організмі людини різноманітні побічні реакції, наявність багатьох протипоказань до призначення антибіотиків, формування резистентної мікрофлори порожнини рота та розвиток дисбіозу порожнини рота, а головне – провокування антибіотикорезистентних інфекцій, ускладнює та обмежує широке застосування вказаних ЛП, вимагає враховувати принципи антибіотикотерапії, постійно контролювати й аналізувати результати проведеного лікування. Варто зазначити, що призначення антибіотиків при

стоматологічних проблемах значною мірою сприяє їх надмірному використанню. Тому в 2019 році Науковий комітет FDI провів засідання з питання зменшення застосування антибактеріальних препаратів у терапії ДЗЗП [123].

При виборі стратегії фармакотерапії ДЗЗП мають бути враховані усі чинники та забезпечено досягнення ефективного лікування, а саме: проведення адекватної та обґрунтованої клінічної антибактеріальної терапії, спрямованої на ймовірні етіологічні фактори; ліквідація запалення тканин пародонту; гальмування дистрофічного процесу; відновлення порушеної функції тканин пародонту; стимулювання процесу регенерації [9].

Місцеві протизапальні засоби можуть використовуватись у вигляді іригації, аплікації, пародонтальних пов'язок, спреїв, льодяників, а також для введення в пародонтальні кишені [124].

За даними FDI, ефективне лікування ДЗЗП у пацієнтів із супутніми діагнозами ЦД 2 типу, церебральні судинні захворювання, ІХС, вагітність значно зменшує страхові медичні витрати відповідно на 40,2 %, 40,9 %, 10,7 %, 73,7 %. Також зазначено, що ефективна фармакотерапія ДЗЗП може знизити рівень глюкози в крові у хворих на діабет з пародонтитом і поліпшити функцію ендотелію [9].

Методи лікування ДЗЗП зазвичай активно включають місцеву терапію. Лікарські засоби для лікування ДЗЗП за міжнародною системою класифікації лікарських засобів (АТС) належать до групи А01А “Протимікробні та антисептичні засоби для місцевого перорального застосування”. За даними Державного реєстру лікарських засобів України, станом на 01.09.2020 на ринку України за кодом А01А зареєстровано 82 лікарських засоби [125].

Слід зазначити, що з них лише 43 зареєстровані як лікарські препарати, а решта 39 – належать до ЛРС у пачках зі зборами для самостійного приготування отварів, настоїв та ін., що у більшості випадків є додатковою

проблемою для пацієнтів, а також потребує високого ступеня їх комплаєнсу та самодисципліни.

На ринку України всі лікарські засоби за кодом A01A представлені такими виробниками (рис. 1.5).

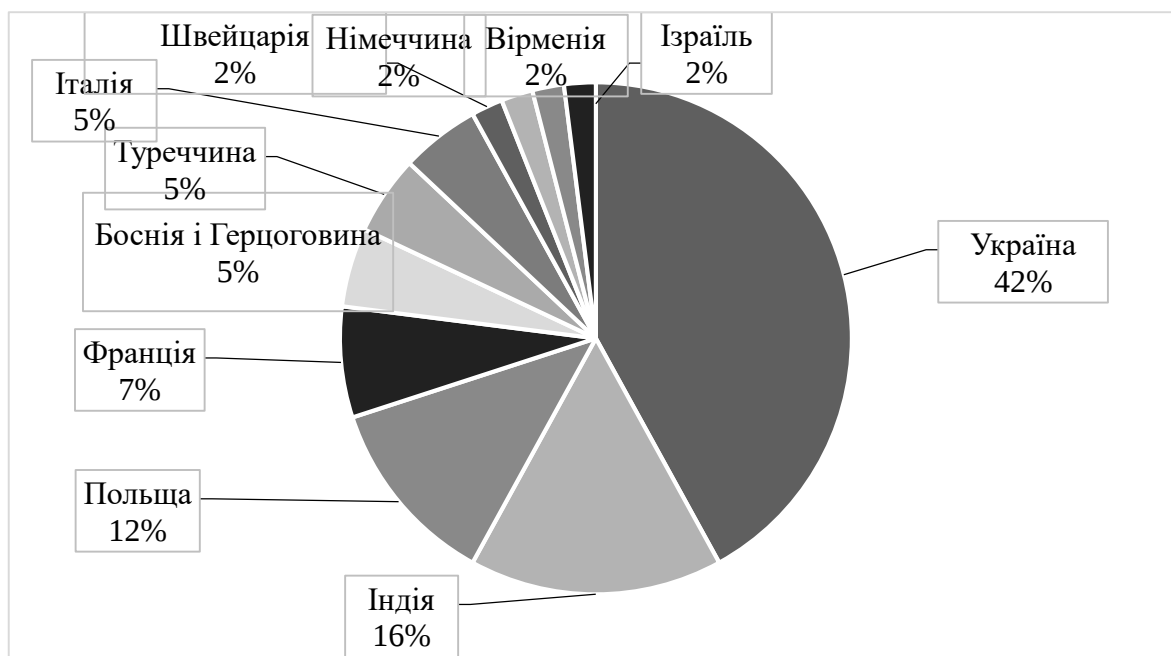


Рис. 1.5. Виробники ЛЗ за кодом A01A на ринку України.

За лікарськими формами 43 препарати групи A01A розподіляються таким чином: гелі – 33 %, спреї – 28 %, розчини – 23 %, таблетки – 12 %, льодяники – 2 %, вкладки дентальні – 2 %.

Співвідношення обсягу лікарських препаратів вітчизняного та зарубіжного виробництва складає 42% та 58% відповідно, але якщо із загальної кількості українських виробників вилучити необроблену ЛРС, фільтр-пакети із сумішами для заварювання, то практично не залишається лікарських засобів із стандартизованим вмістом БАР та доведеною у доклінічних та клінічних дослідженнях ефективністю.

Слід відзначити вкрай обмежену номенклатуру АФІ ЛП із доведеною ефективністю. Основними активними інгредієнтами групи A01AB визначено Хлоргексидин, Міконазол, Гексетидин, Метронідазол, Клотримазол.

Необхідно зазначити, що в стоматологічній практиці застосовується досить обмежений спектр АФІ. Найбільш застосованими при терапії ДЗЗП визнані препарати хлоргексидину та метронідазолу. У багатьох клінічних дослідженнях доведено переваги комбінованих ЛП, що містять 2 та більше АФІ, перед монокомпонентними ЛЗ. Рандомізоване клінічне дослідження Pradeep A.R. et al. (2012) [126] підтвердило значно вищу ефективність комбінованого гелю з хлоргексидином та метронідазолом при лікуванні гінгівіту в порівнянні з малокомпонентними гелями із метронідазолом або хлоргексидином. Дослідження Mummolo S. (2019) [127] виявило, що застосування хлоргексидину на основі ксантану покращує показники хронічного пародонтиту.

У дослідженні Kumar S. (2012) [128] при визначенні ефективності трьох різних засобів для полоскання ротової порожнини: хлоргексидину (1), триклозану + натрію фториду (2) та хлоргексидину + триклозану + натрію фториду + цинку хлориду (3) виявилось, що хлоргексидин у ротовій порожнині є найбільш ефективним у боротьбі з нальотом та гінгівітом, але спричинив найбільше утворення зовнішніх плям.

Хлоргексидин є найбільш часто використовуваним антисептиком у стоматології через його виражену антибактеріальну активність та здатність зменшити накопичення пероральних біоплівки [129, 130, 131], але є дані, виявлені у рамках рандомізованого клінічного дослідження Valejo R.D.P. (2017) [132], щодо недостатнього впливу хлоргексидину на бактеріємію у пацієнтів з пародонтитом. Встановлено, що застосування хлоргексидину зменшує ризик післяекстракційної бактеріємії лише на 12%. Відповідно слід застосувати інші стратегії зменшення бактеріємії у хворих на пародонтит.

Клініко-фармакологічна характеристика основних активних фармацевтичних інгредієнтів, що застосовують для місцевого лікування ДЗЗП наведена у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Клініко-фармакологічна характеристика основних активних фармацевтичних інгредієнтів, що застосовують для місцевого лікування ДЗЗП

Міжнародна непатентована назва (МНН) / діюча речовина / код АТС / Торгова назва	Фармакологічна дія	Показання	Протипоказання, побічна дія	Лікарська форма / Форма випуску
1	2	3	4	5
Chlorhexidine / Хлоргексидину біглюконат (A01A B03) – <i>Хлоргекседин- КР</i> , – <i>Хлоргекседин</i> – <i>Periochip</i>	Антисептичний. Бактерицидна дія щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій, мікробних спор, вірусів та найпростіших, грибів; слабо впливає на деякі види протею та псевдомонад	Гнійно-септичні процеси, дезінфекція мікротравм (ран, подряпин, опіків)	Підвищена чутливість до хлоргексидину. Схильність до алергічних реакцій і захворювань, дерматити, вірусні захворювання шкіри, пошкодження слизової оболонки рота, знебарвлення зубів, накопичення зубного каменю та погіршення смаку.	Розчин для зовнішнього застосування 0,05 % по 100 мл у флаконах; 100 мл розчину містить розчину хлоргексидину глюконату (20%) 0,25 мл
Miconazole/ Міконазолу нітрат (A01A B09) – <i>Міконазолу нітрат</i>	Протигрибковий. Фунгіцидна дія на дерматофіти, дріжджові та дріжджоподібні гриби, на інші патогенні	Грибкові інфекції шкіри та нігтів, спричинені дерматофітами або грибами роду <i>Candida</i> , чутливими до міконазолу.	Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів лікарського засобу. Захворювання шкіри, спричинені герпес- вірусами	Таблетки защічні, 10 мг № 70 (7x10)

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5
	гриби. Антибактеріальна дія більш виражена до грампозитивних бактерій та менш виражена до грамнегативних бактерій	Суперінфекції, спричинені грампозитивними бактеріями		
Hexetidinum / Гексетидин (A01A B12) – <i>Стоматидин</i> , – <i>Гексорал</i> , – <i>Гексосепт</i> , – <i>Стомолік</i>	Пероральний антисептик. Антибактеріальна та протигрибкова дія, місцево-анестезуюча, в'язуча дезодоруюча, місцево гемостатична та анальгезуюча. Активний відносно грампозитивних бактерій, грибів роду <i>Candida</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus spp</i>	Інфекційно-запальні та грибкові захворювання порожнини рота і гортані, тонзиліт, фарингіт, стоматит, глосит, гінгівіт, пародонтоз, пародонтопатії, альвеоліт, афти, кровоточивість ясен, травми в області рота і гортані.	Гіперчутливість до гексетидину, атрофічний фарингіт, дитячий вік (до 8 р.), вагітність (I триместр); Бронхіальна астма або інші захворювання дихальних шляхів, пов'язані з їх гіперчутливістю; чутливість слизової оболонки: печіння, відчуття оніміння; подразнення слизової оболонки ротової порожнини, зниження чутливості; гіперчутливість.	Розчин для /рот. порожнини
Metronidazole / Метронідазол (A01A B17)	Антибактеріальна, протипротозойна дія. Активний до чутливих	Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до	Нудота, зміна смакових відчуттів і ризик нейропатії;	Розчин для інфузій, 0,5 % по 100 мл

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5
– Метронідазол	організмів: грампозитивні анаероби (S: < 4 мг/мл, R > 4 мг/мл); грамнегативні анаероби (S: < 4 мг/мл, R > 4 мг/мл). Зазвичай чутливі штами Анаероби: <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Clostridium perfringens</i>*, <i>Fusobacterium spp.</i>, <i>Peptoniphilus spp.</i>, <i>Peptostreptococcus spp.</i>, <i>Porphyromonas spp.</i>, <i>Prevotella spp.</i>, <i>Veillonella spp.</i> Інші мікроорганізми: <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Gardnerella vaginalis</i>, <i>Giardia lamblia</i>, <i>Trichomonas vaginalis</i>.	метронідазолу (в основному анаеробними бактеріями). Інфекції ЛОР-органів і ротової порожнини, кісток і суглобів (включаючи остеомієліт). Інфекції легенів, плеври. Інфекції центральної нервової системи (абсцес мозку, менінгіт). Інфекції ШКТ і черевної порожнини, включаючи перитоніт, абсцес печінки, інфекції після операцій на прямій і товстій кишці, гнійні ураження абдомінальної або тазової порожнини. Ендокардит. Газова гангрена. Септицемії з тромбофлебітом.	Оральні суперінфекції, спричинені <i>Candida</i>; Зниження кількості лейкоцитів і тромбоцитів (лейкопенія, гранулоцитопенія і тромбоцитопенія), агранулоцитоз, апластична анемія. Можливе пригнічення функції кісткового мозку (апластична анемія, агранулоцитоз, нейтропенія, лейкопенія, тромбоцитопенія і панцитопенія). <i>Розлади і порушення у місці введення.</i> Біль, гіперемія або набряк	
Clotrimazole / Клотримазол – (A01A B18)	Антимікотичний препарат широкого спектру дії, проявляє фунгістатичну,	Грибкові ураження шкіри і слизових оболонок: дерматомікоз, дерматофітія,	Підвищена чутливість до клотримазолу, цетостеарилового спирту або до інших компонентів	Розчин для зовнішнього застосування, 1 % по 25 мл у

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5
– Клотримазол / – Кандид	антимікотичну активність, орієнтуючись на біосинтез ергостеролу, тим самим пригнічуючи ріст грибів (<i>Candida albicans</i>)	трихофітія, епідермофітія, мікроспорія, кандидомікоз, стоматит, мікози, ускладнені вторинною піодермією; еритразма. грибкові ураження шкіри і слизових ерозія, грибкова пароніхія; мікози	препарату	флаконі

Загалом, необхідно зазначити, що представлені на сучасному фармацевтичному ринку лікарські засоби, які належать до класифікації АТС до групи «A01A засоби для застосування у стоматології» можна розподілити на 3 групи:

1. Засоби, що зареєстровані як лікарські препарати з доведеною фармакологічною дією (хлоргекседин, гексетидин, метронідазол, бензидамід);
2. Засоби на основі ЛРС з обмеженими фармакологічними дослідженням (Стоматофіт розчин, Мараславін розчин, Фітодент розчин);
3. Засоби, що містять ЛРС для екстемпорального приготування, без доказової бази: дуба кора, евкаліпту листя, шавлії листя.

Засоби першої групи, що зареєстровані як лікарські препарати з доведеною фармакологічною дією, мають досить обмежений спектр ефектів (антимікробна та антисептична). Дія в хлоргекседину, гексетидину, метронідазолу, бензидаміду та виразні побічні реакції (сухість слизової оболонки, порушення смакових відчуттів, порушення нормальної мікробіоти оболонки порожнини рота). Значна антимікробна та антисептична дія препаратів цієї групи не має впливу на інші ланки патогенезу ДЗЗП, що не дозволяє вважати призначення даних ЛП оптимальним терапевтичним рішенням.

Лікарські засоби другої групи на основі ЛРС переважно представлені у вигляді розчинів. Вони чинять локальну антисептичну, антибактеріальну, протизапальну та цитопротекторну дії, але мають дуже короткочасний фармакологічний вплив, і практично не проникають крізь слизову оболонку.

Засоби третьої групи, що містять ЛРС для екстемпорального приготування, формально не є лікарськими препаратами, їх можна розцінювати як суто допоміжну фітотерапію. Також необхідно зазначити, що така ЛРС має обмежену стандартизацію, викликає труднощі у приготуванні пацієнтом самотійно, має короткочасний вплив.

Проведений аналіз фармацевтичного ринку для групи «A01A - Засоби для застосування у стоматології» дозволив встановити, що сучасна терапія ДЗЗП не має оптимального лікарського засобу.

Підтвердженням цього висновку стали отримані нами результати бліц-опитування 20 стоматологів міста Харкова (вересень-жовтень 2017 р.), які визначили вимоги до стоматологічного препарату за наступними критеріями: препарат має бути зручним для використання, тобто перевага надається лікарській формі у вигляді гелю, що містить стандартизовану ЛРС, мати фармакологічний вплив на усі провідні ланки патогенезу ДЗЗП та не бути токсичним за умов тривалого застосування та проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів у системний кровообіг.

Таким чином, враховуючи, що ДЗЗП викликають значні проблеми зі здоров'ям, мають соціальні, економічні та медико-санітарні наслідки, потребують індивідуального підходу до кожного пацієнта важливим не вирішеним питанням сучасної фармації та медицини є розробка нових лікарських засобів з метою підвищення ефективності терапії.

У якості нових перспективних ЛП для терапії ДЗЗП, науковцями різних країн було вивчено багато об'єктів, наприклад: ЛРС кардамону [133]; ін'єкції стовбурових клітин кісткового мозку [134]; CDR1-as рибонуклеїнової кислоти [135]; фактор росту фібробластів (bFGF) у поєднанні з сульфонованим олігосахаридом хітозаном [136]; коронарін D [137]; мікроРНК-терапія [138]; рецептори, що експресовані на мієлоїдних клітинах-1 [139]; рецептори арилу [140]. Проте на даний час фармакологічно ефективного, безпечного за умов тривалого застосування та економічно доступного ЛЗ так і не було впроваджено у клінічну практику.

Враховуючи, що терапія ДЗЗП включає лікарські препарати як місцевого, так і системного застосування, що мають протимікробну, протизапальну, протиалергійну, імунокоригуючу активність, у комплексі лікувальних заходів важлива роль належить препаратам, які виявляють комбіновану дію [8]. Адже ефективність монотерапії антибактеріальними

засобами знижується в результаті зростаючої резистентності бактерій до антибіотиків, тому частіше використовуються комбіновані засоби або препарати полімодальної дії [141].

У аналітичному огляді *Journal of Natural Products* (2020) «Натуральні продукти як джерела нових лікарських засобів протягом майже чотирьох десятиліть з 01/1981 по 09/2019» не було впроваджено у клінічну практику нових природних протигрибкових засобів, всі препарати були переважно синтезовані на основі похідних сполук азолу, але ЛРС, як нові кандидати у ліки, є дуже доречними, оскільки ЛРС має широкий спектр вторинних метаболітів із різноманітною біологічною активністю [142].

За даними Європейської Фармакопеї, у світовій фармацевтичній промисловості кожній третій ЛЗ виробляється з ЛРС. Причиною є їх низька токсичність і можливість тривалого застосування без значних побічних ефектів, м'яка терапевтична дія, здатність до комплексного впливу на різні ділянки патологічного процесу, низька токсичність, можливість тривалого застосування у різних вікових групах. Раціональне поєднання біологічно активних компонентів у фітопрепаратах обумовлює їх клінічну ефективність навіть при використанні у малих дозах [143, 144, 145, 146].

Враховуючи усе вищезазначене, зокрема глобальну поширеність ДЗЗП у світі, а також зростаючу резистентність населення до антибіотиків, актуальним залишається питання оптимізації фармакотерапії запальних захворювань пародонту. Оскільки основні етіологічні чинники розвитку ДЗЗП мають бактеріальну, запальну, знижені імунну та регенеративну складові, саме рослинні засоби, що містять флавоноїди, дубильні речовини та органічні кислоти, можуть розглядатися як перспективні та ефективні засоби для терапії інфекційного запалення, поліпшення трофіки та регенерації тканин пародонту. Перспективною ЛРС для розробки нового пародонтопротекторного ЛЗ можна вважати *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*.

1.3 Обґрунтування застосування *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus* у терапії захворювань пародонту

Рослини роду алое використовуються як місцеві та пероральні терапевтичні засоби. Терапевтичний вплив видів алое в традиційних та сучасних лікарських засобах добре вивчено. У роботі Акабері та ін. (2016) надано огляд терапевтичних ефектів видів алое в традиційній та сучасній медицині. Гепатопротекторні властивості та сприятливий вплив на ураження шкіри (рани, травми та інфекційні захворювання), є одними з найпоширеніших властивостей видів алое [147]. Серед добре досліджених видів алое *A. arborescens*, *A. barbadensis*, *A. ferox* та *A. vera*. Сьогодні вони належать до найбільш економічно важливих лікарських рослин і зазвичай використовуються у лікуванні різних видів захворювань за допомогою модуляції біохімічних та молекулярних шляхів, окрім того, що є багатим джерелом цінних фітохімічних речовин [148].

Основними діючими речовинами алое є антраглікозиди (2,8–3,3%): барбалоїн – 10-глюкопіранозид алое-емодин-антрону, алое-емодин ($\approx 1,7\%$), наталоїн, рабарберон тощо; смолисті речовини – до 20%, серед яких алоезин А (С-глюкозид похідного хромону), алоєнін, каротиноїди – 200 мг/кг (у перерахунку на суху сировину), аскорбінову кислоту (вітамін С) – 87,3-119 мг /%; сліди ефірних олій; мікроелементи: К, Mg, Cu, Se, Zn, Li, Ba [149].

У складі *A. arborescens* за допомогою колориметричного аналізу, мас-спектрометрії, виявлено хромони (алоезин, алоезон, 8-С-глюкозил-нореугенін, алоєрезин Е та 7-гідрокси-2,5-диметилхромон); антрони (алоїн, алое-барбендол і алоєсапанарин II); фенольний нафталін (фероксидин); фенольний димер (фералолід); флавоноїди (нарінгенін, ізовітексин, ізорхамнетин, дайдзенін та геністеїн) та гідроксицинамінні кислоти (ферулоїлквінова, синапінова, хлорогенова, ферулова та кофеїнова) [150]. Методами дослідження фітохімічного скринінгу виявлено флавоноїди, терпенеїди та ароматичні сполуки [151, 152, 153, 154]

Узагальнення результатів численних досліджень БАР алое та виявленої фармакологічної дії наведено у табл. 1.2.

У ряді досліджень: Lai Q. et al. (2016), Skopiński P. et al. (2013), Borba J. et al. (2014), Clementi M.E. et al. (2015) спостережувалися антиоксидантні, протипухлинні та протигрибкові дії *A. arborescens*. [155, 156, 157, 158].

Алое є перспективним для доклінічних і клінічних досліджень з метою виявлення фармакологічної дії та розробки нових лікарських засобів. Так, у роботі Naque S.D. (2019) [159] встановлено антибактеріальний ефект етанолового екстракту листя алое проти стандартних штамів *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

Антимікробну ефективність алое проти *Enterococcus faecalis* за допомогою конфокальної мікроскопії досліджено у роботі Varshini R. (2019) [186]. Встановлено, що алое виявляє антимікробну активність на рівні з іншими досліджуваними засобами. У роботі Dong X. (2019) [181] встановлено, що алое-емодин виявляє багато фармакологічних ефектів, включаючи протипухлинні, антивірусні, протизапальні, антибактеріальні, протипаразитарні, нейропротекторні та гепатопротекторні дії. Sapkota M. (2019) [186] встановлено, що алое-емодин може мати терапевтичний потенціал для профілактики судинної кальцифікації.

Таблиця 1.2

Біологічно активні сполуки *Aloe arborescens* та їх фармакологічна дія

Біологічна активна сполука	Фармакологічна дія	Джерело
1	2	3
– Манноза-6-фосфат /<i>Mannose-6-phosphate</i> $C_6H_{13}O_9P$ – Полісахариди /загальна формула $Cx(H_2O)y$, $(C_6H_{10}O_5)_n$ – Глікопротеїни – Сапоніни <i>Cyclamin (saponin)</i> $C_{58}H_{94}O_{27}$ – Ацеманнан /<i>Acemannan</i> $C_{66}H_{100}NO_{49}$	Репаративна дія та проліферація клітин Лікування ураження шкіри, стимуляція проліферації клітинного типу, стимуляція фагоцитарної активності клітин, збільшення швидкості скорочення рани, збільшення синтезу колагену та еластину, проліферація фібробластів, продукція гіалуронової кислоти та гідроксипроліну.	Radha M.H., Laxmipriya N.P. (2015) [160]; Baruah A., Bordoloi M., Baruah H.P.D. (2016) [161]; Hashemi S.A., Madani S.A., Abediankenari S. (2015) [162].
– Антрахінони (<i>Aloin</i> $C_{21}H_{22}O_9$, <i>Aloe-emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$, <i>Emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$), – Фітостероли (рослинні стерини та станоли, є фітостероїдами, схожими на холестерин)	Кишкова абсорбція, очищуюча дія Підвищення проникності лікарських препаратів, зниження всмоктування кишкової води, стимуляція виділення слизу, зменшення накопичення вісцерального жиру, зменшення поліпів кишечника великих розмірів, поліпшення моторики кишечника	Radha M.H., Laxmipriya N.P. (2015) [160].
– Алое-емодин /<i>Aloe-emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$ – Полісахариди (загальна формула $Cx(H_2O)y$, $(C_6H_{10}O_5)_n$,	Протизапальна та імуномодулювальна дія Підвищують фагоцитарну та проліферативну активність (за рахунок пригнічення шляхів циклооксигенази (ЦОГ) та зменшення	Surjushe A., Vasani R., Saple D.G. [163]; Karaca K., Sharma J., Nordgren R. [164]; Pugh N., Ross S.A., ElSohly M.A., Pasco D.S. [165]

Продовження табл. 1.2

1	2	3
– Алоезин (<i>Aloesin</i> $C_{19}H_{22}O_9$) – Антрахінони (<i>Anthraquinones</i> $C_{14}H_8O_2$) – Хромони (<i>Chromone</i> $C_9H_6O_2$)	вироблення простагландинів), скасовують транскрипцію генів альбуміну, гальмують запальні процеси (адгезія лейкоцитів та зменшення прозапальних цитокінів), церебральну ішемію та ослаблення реперфузійної травми (гальмування системного запалення реакція, агрегація лейкоцитів та перекисне окислення ліпідів)	
– Алое-емодин /<i>Aloe-emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$ – Антрахінони / <i>Anthraquinones</i> $C_{14}H_8O_2$ – Фітостероли (лофенол, циклоартанол) / <i>Lophenol</i> $C_{28}H_{48}O$, <i>Cycloartanol</i> $C_{30}H_{52}O$	Гепатопротекторна дія Зменшення морфофункціональних та молекулярних змін, захист від загибелі гепатоцитів та перекисного окиснення ліпідів, зниження регуляції синтезу жирних кислот і окиснення, зниження рівня цитокінів, зменшення експресії ліпогенного гена мРНК	Pradeep A. R., Kumari M., Priyanka N., Naik S. (2012) [126].
– Алоезин / <i>Aloesin</i> $C_{19}H_{22}O_9$ – Алоерезин А / <i>Aloeresin A</i> $C_{28}H_{28}O_{11}$ – Алоезон/ <i>Aloesone</i> $C_{13}H_{12}O_4$ – Алое-емодин /<i>Aloe-emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$	Антиоксидантна дія Активність очищення вільних радикалів, утворення вільних радикалів та зменшення виробництва реактивних видів кисню (ROS), зниження перекисного окислення ліпідів, активність супероксиддисмутази (СОД) підвищують	Amoo S.O., Aremu A.O., Van Staden J. (2014) [166]; Saini D.K., Saini M.R. (2011) [167]; Sazhina N., Lapshin P., Zagorskina N., Misin V. (2016) [168]; Kang M.-C., Kim S.Y., Kim Y.T., Kim E.-A., Lee S.-H., Ko S.-C. (2014) [169].
– Емодин / <i>Emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$ – Алоїн А / <i>Aloin A</i> $C_{21}H_{22}O_9$	Антибактеріальна, протигрибкова, протівірусна дія	Fawole O., Amoo S., Ndhlala A., Light M., Finnie J., Van Staden J.

1	2	3
– Алое-емодин / <i>Aloe-emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$ – Сапоніни / <i>Cyclamin (saponin)</i> $C_{58}H_{94}O_{27}$ – Хризофанол / <i>Chrysophanol</i> $C_{15}H_{10}O_4$ – Ацеманнан / <i>Acemannan</i> $C_{66}H_{100}NO_{49}$ – Пірокатехол / <i>Pyrocatechol</i> (<i>catechol</i>) $C_6H_6O_2$ – Полісахариди / (загальна формула $C_x(H_2O)_y$, $(C_6H_{10}O_5)_n$)	Стимуляція фагоцитарної лейкоцитарної активності, цитотоксичні ефекти, посилення алкалізації та зменшення запорів, гальмування реплікації вірусу	(2010) [170]; Amoo S.O., Aremu A.O., Van Staden J. (2014) [166]; [171]; Salehi B., Stojanović-Radić Z.Z., Fokou P.V.T., et al. (2018) [149]; Mulaudzi R., Ndhlala A., Kulkarni [170, 183]; Johnson D.B., Shringi B., Patidar D.K., [171]; Luiz C., da Rocha Neto A.C., [172]; Alemdar S., Agaoglu S. [173]; Chen W., Van Wyk B.-E., Vermaak I. [174]; Abakar H.O.M., Bakhiet S.E., Abadi R.S.M. [175]; Castillo S., Navarro D., Zapata P. [176]; Ortega-Toro R., Collazo-Bigliardi S., Roselló J. [177]; Sitara U., Hassan N., Naseem J. [178]; Bisi-Johnson M.A., Obi C.L., Hattori T. [179]; Ndhlala A., Amoo S., Stafford G. [170]; Sharma A., Gautam S. (2013) [180]
– Алоїн А / <i>Aloin A</i> $C_{21}H_{22}O_9$ – Алое-емодин / <i>Aloe-emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$ – Рейн / <i>Rhein</i> $C_{15}H_8O_6$ – Ацеманнан / <i>Acemannan</i> $C_{66}H_{100}NO_{49}$	Протипухлинна дія Хімічна превентивна активність, пригнічення секреції VEGF, пригнічення пухлинного ангіогенезу та пригнічення ангіогенної відповіді, інгібування проліферації та міграція ендотеліальної клітини, активність N-ацетилтрансферази та	Sharma A., Gautam S. (2013) [180]; Dong X. (2019) [181]

1	2	3
– Барбалоїн / <i>Barbaloin</i> $C_{21}H_{22}O_9$ – Фізцион / <i>Physcion</i> $C_{16}H_{12}O_5$ – Хризопанол / <i>Chrysophanol</i> $C_{15}H_{10}O_4$ – Алоезин / <i>Aloesin</i> $C_{19}H_{22}O_9$ – Діетилгексилфталат / <i>diethyl-2-hexylphthalate</i> $C_{18}H_{28}O_4$ – N-кінцевий октапептид / <i>n-terminal octapeptide</i>	інгібування експресії генів, блокування активації STAT3, інгібування активності бензопірену, iNOS, інгібування активності P53, TNF- α , IL-1 та стимулювання вироблення інтерферону	
– Полісахариди $Sx(H_2O)_y$, $(C_6H_{10}O_5)_n$, – Фітостероли (лофенол, 24-метил-лофенол, 24-етил-лофенол, циклортанол і 24-метиленциклоартенол) / <i>Lophenol</i> $C_{28}H_{48}O$, <i>24-methyl Lophenol</i>, <i>Cycloartanol</i> $C_{30}H_{52}O$, – Алое-емодин-8-О-глікозид / "Aloe Emodin 8-Glucoside" $C_{21}H_{20}O_{10}$	Протидіабетична дія Модуляція експресії мРНК транспортера глюкози, зниження рівня глюкози в крові, поліпшення транспорту глюкози через проксимальну та дистальну модуляцію маркера	Jain N., Vijayaraghavan R., Pant S.C., Lomash V., (2010) [182]
– Фітостероли / <i>Phytosterols</i> $C_{29}H_{50}O$	Антигіперліпідемічна дія Зниження вісцеральної жирової маси, загального холестерину, тригліцеридів, рівня ЛПНЩ та ЛПВЩ, поліпшення глюкози та поліпшення ферментів метаболізму ліпідів	Mulaudzi R., Ndhlala A., Kulkarni M., [183]

Продовження табл. 1.2

1	2	3
	та аномальної реверсії катастрофічної циклічності	
– Алое-емодин / <i>Aloe-emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$ – Емодин / <i>Emodin</i> $C_{15}H_{10}O_5$	Естрогенний статус Пригнічують проліферацію клітин раку молочної залози, гальмування рецепторів естрогенів- α	Robinson J. L., Johnson P. M., Kister K. [36]
– Екстракт рослини	Протиульцерогенна, противираzkова дія Сприяють травленню, цитозахисту, інгібуванню секреції шлункової кислоти, залежно від дози	Radha M.H., Laxmipriya N.P. (2015) [160]; Babaee N., (2012) [184]; Kim M.W. (2019) [185]
– Стерини / Sterols $C_{17}H_{28}O$ – Алоїн А / <i>Aloin A</i> $C_{21}H_{22}O_9$ – Алоезин / <i>Aloesin</i> $C_{19}H_{22}O_9$	Дія на шкіру Підвищення експресії генів синтезу колагену I та III типу та рівня гіалуронової кислоти, інгібітор активності тирозинази	Johnson D.B. [171]; Luiz C., da Rocha Neto A.C., Franco P.O., [172]; Alemdar S., Agaoglu S. [173]
– Глікопротеїн / <i>Glycoprotein</i> $C_{28}H_{47}N_5O_{18}$	Протиалергічна дія Зниження вивільнення гістаміну, стимулювання синтезу та секреції лейкотрієну, пригнічення активності протеїнкінази C та фосфоліпази C, блокування припливу Ca^{2+} під час активації тучних клітин	Sitara U., Hassan N., Naseem J. [178]; Bisi-Johnson M.A., Obi C.L., Hattori T., [151, 179]

Аналіз антиоксидантних властивостей компонентів алое проведено у роботі Reza Nazifi S.M. (2019) [187]. З точки зору спорідненості до електронів, електрофільності та хімічного потенціалу, алое-емодин є потужною структурою з потенційною високою антирадикальною здатністю. За результатами аналізу встановлено високі антиоксидантні властивості трьох компонентів алое: алоезону, алое-емодину та ізоелевтеолу.

Вміст фітохімічних речовин для оцінки *in vitro* антиоксидантної, антимікробної, антилейшманіальної дії алое досліджено у роботі Tariq H. (2019) [188]. Аналіз показав, що алое містить антрахінони, антрони, хромони та полісахариди, що відповідають за синергетичний цитотоксичний, антилейкотрієновий, антибактеріальний та антиоксидантний ефекти.

Противиразкові ефекти алое на тонкий кишечник досліджено в роботі Kim M.W. (2019) [185]. Гель алое зменшує не тільки тяжкість кишкових виразок, але й бактеріальну транслокацію, посилюючи шар слизу в мишачій моделі пошкодження тонкої кишки. Встановлено, що гель із екстрактом алое послаблює запальний процес, спричинений травмою та посилює експресію муцину.

Зміни, що утворюються у клітковині та поліфенольних сполуках під час розщеплення *in vitro* гелю та полісахаридного екстракту з алое, досліджено у роботі Tornero-Martínez A. (2019) [189]. Встановлено, що фенольні сполуки гелю із екстрактом алое чинили пребіотичний ефект та покращували процеси травлення.

Фармакологічний вплив алое на різні компоненти метаболічного синдрому досліджено у роботі Shakib Z. (2019) [190]. Алое має протизапальні, антиоксидантні, противірусні, антибактеріальні та ранозагоювальні дії. Також в кількох дослідженнях встановлено такі ефекти алое як зниження ліпідів, антигіпертензивний, антидіабетичний, атіїейджинговий та кардіопротекторний вплив.

Є дані досліджень, що біологічні ефекти алое при лікуванні захворювань зубів та ротової порожнини виявляють репаративну та

знеболювальну дію. Ефективність гелю алое вера при лікуванні хворих на хронічний пародонтит досліджено у роботі Kurian I.G. (2018) [191]. Стан ясен, кровоточивість, глибина кишень більше всього покращилися при використанні гелю алое, як і комплаєнс.

Клінічну ефективність гелю алое проти 0,12% хлоргексидину в запобіганні травматичних виразок досліджено у роботі Leiva-Cala C. (2019) [192]. Встановлено, що введення гелю алое може бути важливим для ефективної профілактики травматичних виразок порожнини рота. У дослідженні Chandrahas B. et al (2012) повідомлялося, що промивання порожнини рота *A. vera* зменшує наліт та гінгівіт, хоча менше, ніж хлоргексидин [193].

Усі вище наведені дані надають підстави для дослідження алое як перспективного засобу при лікуванні ДЗЗП як при монотерапії, так і в складі комплексних стоматологічних засобів.

Застосування екстракту кори дуба

Серед рослинної сировини, що є джерелом лікарських засобів, і які ефективно виявили себе у терапії численних захворювань, з метою розробки ЛП для терапії ДЗЗП, як перспективну сировину було визначено *Cortex Quercus* (кору дуба), що застосовується в європейській народній медицині з давніх часів для лікування стоматиту, фарингіту, шкірних запалень та діареї, завдяки антимікробній активності [194, 195, 196, 197, 198, 199].

Лікувальні властивості кори дуба роду *Quercus* ґрунтуються на наявності високої концентрації фенольних сполук, які виявляють антиоксидантну, антимікробну та протизапальну активність [200, 201, 202, 203, 204, 205, 206].

Кора дуба складається на 10-20 % з дубильних речовин (танінів), а також органічних кислот, вуглеводів, мукози, пентозанів (13-14%), флавоноїду кверцетину, білків, мінералів (мг / г): К – 1,40, Са – 23, 00, Мп – 0,60, Fe – 0,20; і макроеlementи (мкг / г): Mg – 142,60, Cu – 12,30, Zn – 10,20,

Cr – 0,80, Al – 116,08, Ba – 537,12, V – 0,08, Se – 0,04, Ni – 1,84, Sr – 212,00, Pb – 3,04, B – 74,80. [207, 208, 209, 210, 211, 212, 213].

БАР кори дуба та їх фармакологічна дія наведено в таблиці 1.3.

Основним механізмом дії поліфенольних метаболітів дубильних речовин кори дуба вважається їх здатність до водневого зв'язку полігідроксифенольних груп з білками.

Мембраностабілізуючий і в'язучий ефект дубильних речовин виявляється при локальному застосуванні на поверхні рани, коли відбувається часткова коагуляція ранового ексудату, що призводить до утворення плівки, яка захищає чутливі кінці нервової тканини, які лежать глибше від подразнення.

Місцеве звуження судин і зниження їх проникності, обмеження секреторної екскреції та зменшення болю зменшують запальну реакцію та сприяють загоєнню ран.

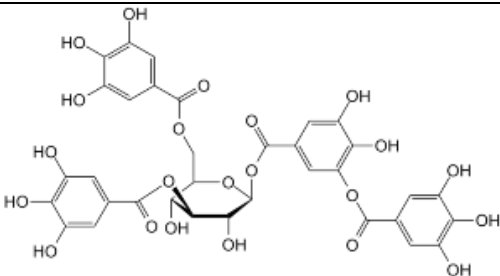
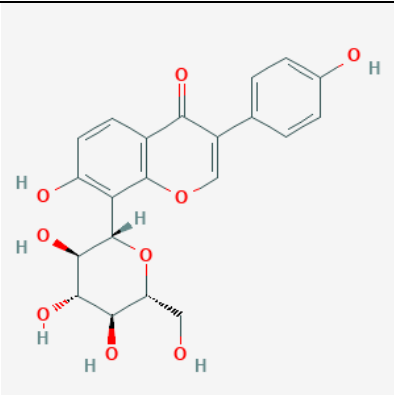
При підвищенні концентрації дубильних речовин відбувається згущення цитоплазми білкових клітин, що може призвести до загибелі клітин. Так відбувається бактерицидна дія високих доз дубильних речовин [210, 216, 217, 219].

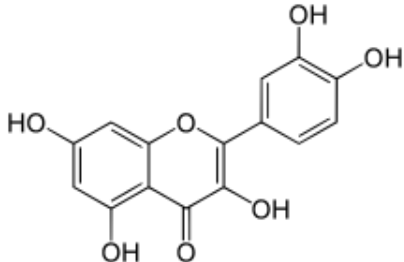
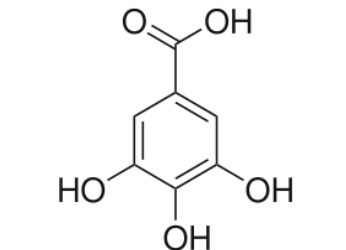
В експериментальних дослідженнях екстракта кори дуба на різних формах запалення (декстран, карагенін, каолін) було встановлено, що визначальна роль у протизапальній дії належить поліфенолам групи таніну через притаманну їм антиоксиданту дію, результатом якої є мембраностабілізуюча властивість.

Саме через надзвичайно високий вміст таніну, який обумовлює в'язучу, дубильну, протипроносну дію, кора дуба визнана у фітотерапії цінною ЛРС [214].

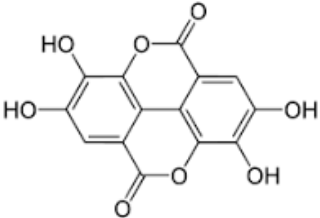
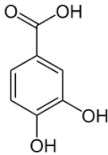
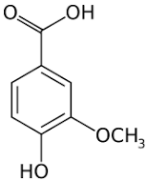
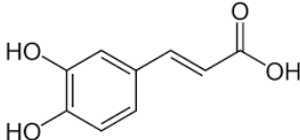
Таблиця 1.3

Біологічно активні речовини кори дуба та їх фармакологічна дія

Поліфенольна сполука	Хімічна формула	Фармакологічна дія	Джерело
1	2	3	4
Дубильні речовини (гідролізована дубильна група): – таніни Synonyms: галлодубильна кислота, acide gallotannique, digalloyl ether, Galläpfelgerbsäure, Gallusgerbsäure	 <i>Таніни</i>, $C_{14}H_{10}O_9$	Антиоксидантна, антисептична, в'язуча, кровоспинна, протизапальна, протипроносна дія	Shikov A.N. et al., (2014) [214]
Дубильні речовини (конденсована дубильна група): – катехін Synonyms: Kakonein, Puerarin, CHEBI:8633, UNII-Z9W8997416	 <i>Катехіни</i>: $C_{21}H_{20}O_9$, $C_{19}H_{18}O_8$, $C_{18}H_{18}O_8$	Антиоксидантна, антимікробна, протипротозойна дія	Zhang B. et al., (2015) [215]

1	2	3	4
Флавоноїди: – кверцетин Synonyms: Meletin, Sophoretin, Xanthaurine, Kvercetin, Quertin	 <i>Quercetin</i>, $C_{15}H_{10}O_7$	Антиоксидантна, протизапальна, антибактеріальна, антипроліферативна, антигістамінна, мембранопротекторна, репаративна дія. Має протинабрякову, спазмолітичну дію, діуретик	Drózdź P. et al. (2016), [198] Valencia-Avilés E. et al., (2018) [208].
Фенольні кислоти: – Галова кислота Synonyms: Gallic acid, 3,4,5-Trihydroxybenzoic acid, 149-91-7, gallate	 <i>Gallic acid</i>, $C_7H_6O_5$ or $C_6H_2(OH)_3COOH$	Дезінфікуюча, антибактеріальна, гіпоглікемічна, протипухлинна, антимутагенна антигеморологічна і протипроменева дія. Підвищує щільність, зменшує проникність судинно-тканинних мембран. Виконує роль в'язучої речовини, інгібітора ЦОГ 2, рослинного метаболіту, антиоксиданту, антинеопластичного агента, ксенобіотичного метаболіту людини, інгібітор ЕС 1.13.11.33 (арахідонат 15-ліпоксигенази) та індуктор апоптозу.	Tolmacheva A.A. et al. (2014), [210] Zhang, B. et al., (2015) [215] Deryabin, D. et al. (2015), [216] Rutherford S.T. et al. (2012), [217] Nazzaro F. et al. (2013), [218] Navarro M. et al. (2017), [219].

Продовження табл. 1.3

1	2	3	4
Фенольні кислоти: – Еллагова кислота Synonyms: Ellagic acid, Benzoic acid, Elagostasine, Lagistase	 <i>Ellagic acid, C₁₄H₆O₈</i>	Антиоксидантна, антипроліферативна, протиракова дія, антибактеріальна дія проти певних бактерій, таких як <i>Streptococcus mutans</i>, <i>Streptococcus sanguis</i> та <i>Streptococcus salivarius</i>	Navarro M. et al. (2017) et al., [219]. De R. et al. (2018), [220]
Фенольні кислоти: – Протокатехова кислота Synonyms: Protocatechuic acid	 <i>Protocatechuic acid, C₇H₆O₄</i>	Антибактеріальна, протигрибкова, противірусна, протизапальна, антиатеросклеротична, протиракова дія	Kakkar S. et al. (2014), [221]
Фенольні кислоти: – Ванілінова кислота Synonyms: <i>Vanillic acid</i>	 <i>Vanillic acid, C₈H₈O₄</i>	Антиоксидантна, гепатопротекторна дія	Itoh A. et al. (2010), [222]
Фенольні кислоти: – Кофеїнова кислота Synonyms: <i>Caffeic acid</i>	 <i>Caffeic acid, C₉H₈O₄</i>	Антиоксидантна, антибактеріальна, протигрибкова дія	Pinho F.V.S.d.A. et al. (2016), [223].

Вплив відвару кори дуба та виділених фракцій таніну на здатність до дегрануляції та вивільнення цитокіну досліджено у роботі Lorenz P. (2016) [200, 204]. Відвар кори дуба та високомолекулярна фракція таніну показали дозозалежне пригнічення дегрануляції клітин. Встановлено, що відвар кори дуба та його високомолекулярні дубильні речовини виявили вплив на вивільнення алергічного медіатора базофільних клітин людини і через що їх можна вважати перспективними для лікування алергічних захворювань.

У роботі Conde-Cid M. (2019) [205] встановлено, що препарати на основі лікарської рослинної сировини кори дуба можуть бути рекомендовані як ефективні біoadсорбенти.

Дослідження Elansary H.O. et al. (2019) [206] щодо профілю поліфенолів у екстрактах кори дуба виду *Quercus* (*Q. robur*, *Q. macrocarpa* та *Q. acutissima*) показало наявність декількох загальних поліфенолів у трьох видів, зокрема виявлено, що основні діючі речовини є специфічними фенольними кислотами (елагова кислота, галова кислота). Аналіз біологічної активності екстракту кори дуба показав високу антиоксидантну та антибактеріальну активність, особливо проти *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus flavus* і *Escherichia coli*. Встановлені потужні протигрибкові властивості проти деяких грибів, таких як *Aspergillus flavus*, *Penicillium funiculosum* і *Penicillium ochrochloron*. Були також помітні протиракові активності проти клітинних ліній MCF-7, HeLa, Jurkat і HT-29.

Антибактеріальну активність та підгостру токсичність екстракту кори дуба досліджено у роботі Valencia-Avilés E. (2019) [207, 208, 209]. Встановлено, що екстракт кори дуба демонструє селективне пригнічення росту кишкової палички.

Дослідження на тваринах і людях, що позитивно характеризують антибактеріальні, ранозагоювальні та протизапальні властивості екстракту кори дуба, проведено у роботі Bhatia N. (2019) [199].

Згідно з даними дослідження Navarro M. et al. (2017) та Kilic I. et al. (2014) [224], галлова кислота (Gallic acid) виявляє антибактеріальну, гіпоглікемічну, протипухлинну та антимуtagenну дію; еллагова кислота (Ellagic acid) відома сильними антиоксидантними, антипроліферативними та протираковими властивостями.

За даними Kakkar S. et al. (2014) [221], протокатехова кислота (Protocatechuic acid) має протигрибкові, антибактеріальні, противірусні, протизапальні, антиатеросклеротичні, протипухлинні властивості. За даними Itoh A., et al. (2010) [222] Vanillic acid виявляє антиоксидантну та гепатопротекторну дію. За даними Pinho F.V.S.d.A. et al. (2016) [285] Caffeic acid виявляє антиоксидантну, антибактеріальну та протигрибкову дію. Наявність фенольних кислот посилює дію дубильних речовин, що сприяє високій фармакологічній активності сировини кори дуба.

У роботі Porovych V. (2019) [210] екстракт кори дуба визначено одним з ключових компонентів нового лікарського засобу з вираженими протизапальними властивостями для терапії тонзилітів.

Сучасне розуміння антиінфекційного потенціалу лікарських рослин включає їх вплив на механізм зв'язку, що включає генерацію та вивільнення малих дифундуючих сигнальних молекул – автоіндукторів; вони накопичуються в навколишньому середовищі до певної порогової концентрації з подальшим розпізнаванням рецепторних білків, які регулюють експресію певного набору генів та контролюють різноманітні дії. Оскільки цей механізм відповідає за індукцію бактеріальної вірулентності, спрямування на кворум зондування (QS) може бути перспективною стратегією боротьби з патогенними бактеріями, а деякі лікарські рослини здатні гальмувати процеси, пов'язані з QS. Властивість проти QS була підтверджена у наявних у фармакологічних продуктах кори дуба [211].

Біоактивні сполуки кори *Quercus*, їх прямі антибактеріальні та регуляторні анти-QS-ефекти (механізм зв'язку «кворум зондування») проти

Chromobacterium violaceum CV026 у біотесті досліджено у роботі Deryabin D.G. (2015) [211]. Встановлено, що навіть у малих концентраціях п'ять сполук екстракту кори дуба: 4-(3-гідрокси-1-пропеніл)-2-метокси-фенол; 3,4,5-триметоксифенол; 4-гідрокси-3-метоксибензальдегід; 7-гідрокси-6-метокси-2Н-1-бензопіран-2-он та 2Н-1-бензопіран-2-он – чинять пряму антибактеріальну дію на *Chromobacterium violaceum* CV026. Оцінка оригінального екстракту кори *Quercus* показала антибактеріальну та помітну активність проти QS.

Саме цей фактор заслуговує на особливу увагу, адже традиційні методи боротьби з резистентністю до ліків повільно стають неефективними, тому орієнтація на зондування мікробного кворуму (QS), є альтернативною стратегією, оскільки втручання в QS та його регульований фактор вірулентності менш схильне розвитку резистентності [211].

Таким чином, узагальнюючи огляд, як перспективні компоненти для розробки нового стоматологічного засобу при лікуванні ДЗЗП були визначені такі рослинні компоненти, як *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*.

Зважаючи на попередній аналіз, достатньо обґрунтованим виглядає поєднання в одній лікарській формі, призначеній для застосування у терапії деструктивно запальних захворювань порожнини рота, двох компонентів:

- *Aloe arborescens*, що виявляє протизапальну і знеболюючу дію, є потужним біогенним стимулятором, прискорює процеси регенерації, чинить антисептичну дію;
- *Cortex Quercus*, що має такі фармакологічні активності, як в'яжуча, протизапальна, антимікробна та противірусна, а також властивість вповільнювати процеси, пов'язані з клітинним «кворумом зондування» (QS).

Результати експериментальних досліджень даного розділу

наведено в таких публікаціях:

1. Журенко, Д. С. Аналіз фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів на основі лікарської рослинної сировини / Д. С. Журенко, Н. А. Цубанова // Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 2. – С. 213-214.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробка ефективних та безпечних лікарських засобів для терапії деструктивно-запальних захворювань пародонту та слизової порожнини рота є одним із першочергових завдань медицини та фармації.

У НФаУ під керівництвом проф. Хохленкової Н.В. аспірантом Метью І.М. була розроблена технологія нового комбінованого ЛП у вигляді гелю із рослинними екстрактами для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Для забезпечення фармакологічного ефекту до складу препарату введено рослинні екстракти: сухий екстракт алое (СЕА) та густий екстракт кори дуба (ГЕКД), розроблений на кафедрі технології ліків, та впроваджений у промислове виробництво на ПАТ ХФЗ «Червона зірка».

Густий екстракт кори дуба (ТУ У 24.5-31342973-017:2010, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка») – стандартизована субстанція – густа однорідна маса без сторонніх включень темнокоричневого кольору, зі специфічним запахом. Вміст танінів в перерахунку на пірогалол в субстанції має бути не менше 10 %. Сухий залишок не менше 75 %, важкі метали не більше 0,01 %. Основними БАР ГЕКД є похідні галової, елагової, фенолкарбонової кислот, катехінів та ін.

Екстракт алое сухий (ЄФ 5.0) отримують із *Aloe arborescens* 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. При проведенні досліджень використовували СЕА виробництва «Фармацевтична фірма «GFL Ltd», Грузія.

Як допоміжні речовини використані фармакопейної якості гліцерин, карбопол, сахарин натрію та ін.

На підставі технологічних та фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад нового гелю (у грамах):

Сухий екстракт алое	3,0
Густий екстракт кори дубу	5,0
Карбомер 934 Р	3,0
Трометамол	3,0
Гліцерин	10,0
Ніпагін	0,1
Сахарин натрію	0,1
Води очищеної	до 100,0.

З метою стандартизації встановлено показники якості гелю та розроблено методики їх контролю. Встановлено стабільність гелю протягом 2 років при кімнатній температурі. Біофармацевтичними дослідженнями гелю встановлено, що обраний склад та технологія забезпечують поступове та пролонговане вивільнення БАР. Низька осмотична активність гелю (80–90%) забезпечить запобігання пересушуванню слизової оболонки порожнини рота.

Фармакологічні дослідження проведені з урахуванням вимог Наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» та за методичними рекомендаціями з доклінічного дослідження лікарських засобів [225].

В експериментах застосовували:

1. Субстанцію СЕА, виробництва «Фармацевтична фірма «GFL Ltd», Грузія;
2. Субстанцію ГЕКД, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка», Україна;

3. Новий гель, що містить СЕА (3%) та ГЕКД (5%), розроблений вченими НФаУ, Україна;
4. Метрогіл Дента гель (виробництва «Юник Фармасьютікал Лабораторіз», Індія), який наносили тваринам по 0,5 мл гелю на тварину;
5. Календули мазь (виробництва ПРАТ «Фітофарм», Україна), яку наносили тваринам по 0,5 мл на тварину;
6. Диклофенак гель 5% (виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), який наносили тваринам по 0,5 мл гелю на тварину;
7. Диклофенак натрію (таблетки 50 мг, виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», Україна), який внутрішньошлунково вводили щурам у дозі 8 мг/кг, рекомендованій у методичних рекомендаціях для доклінічного вивчення нових лікарських засобів [226];
8. Токоферолу ацетат (Вітамін Е, капсули 100 мг, виробництва «Zentiva» (Словацька Республіка), внутрішньошлункове введення щурам у дозі 18 мг/кг, що за перерахунком відповідає середньодобовій дозі для людини 300 мг [226].

Дози лікарських засобів, що вводили внутрішньошлунково (диклофенак натрію, токоферолу ацетат) відповідають рекомендованим дозам для проведення доклінічних досліджень або відповідають середньодобовим дозам для людини та перераховані у відповідності до константи видової чутливості [226].

У роботі використано 278 статевозрілих білих щурів масою 180-280 г.

Тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ. Дослідження проводилися відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001) [225], що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Процедури, що викликають біль (евтаназія), проводили під наркозом (хлороформ).

Дотримання біоетичних норм засвідчено висновком комісії з біоетики НФаУ (протокол № 10 від 18.10.2017) .

Схематично етапи досліджень наведені на рис. 2.1.

Перший етап роботи було присвячено скринінговим фармакологічним дослідженням з пошуку оптимальних доз рослинних компонентів СЕА та ГЕКД, що входять до складу нового стоматологічного гелю для лікування захворювань пародонту та слизової порожнини рота.

Пошукові дослідження з вибору дози СЕА за мембранопротекторною дією проводили на стандартній моделі спонтанного гемолізу за Jager F.C. [226]. Для цього спектрофотометрично на СФ-46 при 540 нм визначали екстинкцію позаеритроцитарного гемоглобіну, що надходить у кров внаслідок гемолізу, викликаного пероксидним окисненням ліпідів киснем повітря. Тварини отримували одноразово екстракт алое у дозах 1 г/кг, 3 г/кг та 5 г/кг. Препарат порівняння - токоферолу ацетат у дозі 18 мг/кг (Вітамін Е, «Zentiva»).

Дозу ГЕКД обирали за антимікробною дією, для вивчення якої використовувались еталонні тест-штами, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *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 (метод «колодязів»). Для виготовлення інокулюма культуру бактерій суспендували в 2 мл рідкого середовища (м'ясо-пептоновий бульйон, рН=7,0-7,2).

Бактеріальну завись в кількості 1 мл наливали на поверхню середовища і рівномірно розподіляли шляхом коливання чашки. Надлишок рідини видаляли піпеткою, чашки підсушували при кімнатній температурі протягом 30-40 хв.



Рис. 2.1 Основні етапи фармакологічного дослідження нового гелю, що містить екстракт алое та екстракт кори дуба

Випробувані зразки ГЕКД у діапазоні доз 1-6% у вигляді гелю вносили по 0,2 мл у лунки за допомогою стерильних одноразових шприців. Після внесення препаратів чашки Петрі витримували при кімнатній температурі протягом однієї години, а потім поміщали в термостат та інкубували протягом 18-24 годин при температурі 35 °С. Кожен зразок випробували в шести дослідах. Аналіз результатів здійснювали через 24 год шляхом вимірювання зони пригнічення росту, включаючи діаметр лунок. Вимірювання виконували з точністю до 1 мм, при цьому орієнтувалися на повну відсутність видимого росту.

На другому етапі дослідження вивчали фармакодинамічний профіль нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за такими видами активності як антимікробна, репаративна та протизапальна тощо.

Антимікробну активність нового гелю досліджували стандартним методом дифузії в агаровий гель (метод «колодязів»), згідно з Державною Фармакопеею України.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності препарату використовували культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* NCTC 885-653 та специфічні патогени для порожнини рота *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 та *Staphylococcus mutans* ATCC35668.

Під час оцінювання результатів враховували такі критерії: відсутність зон пригнічення росту мікроорганізмів навколо лунок; зони затримки росту до 11 мм вказують на нечутливість до внесеного в лунку препарату; зони затримки росту референс-культур діаметром 11–15 мм вказують на малу чутливість; зони діаметром 15–25 мм означає чутливість мікроорганізмів до препарату; зони пригнічення росту які перевищують 25 мм – висока чутливість до лікарського засобу.

Як препарат порівняння використовували відомий лікарський засіб із антибактеріальною дією Метрогіл Дента гель.

Репаративну дію нового гелю вивчали на моделі лінійної різаної рани [225], яку відтворювали таким шляхом: тваринам під наркозом в асептичних умовах на депільованій ділянці шкіри спини площею 5х3 см² робили розріз довжиною 5 см до власної фасції. Одразу накладали 5 швів на відстані 1 см один від одного та обробляли шкіру 5% спиртовим рочином йоду. З наступного дня починали лікування, яке тривало 5 діб. Досліджувані засоби наносили 1 раз на добу. На 6 день тварин декапітували (хлороформ) та вирізали ділянку шкіри з рубцем. На спеціальному приладі ранотензіометрі проводили випробування міцності рубця. Для цього один край шва закріплювали в стаціонарному затискувачі, а другий – у затискувачі з вантажем (ємність із водою). Рівномірно наливаючи воду в ємність визначали масу, при якій шов розходиться, що відповідає міцності рубця. Репаративну активність (РА) препарату визначали за формулою:

$$РА = (M_d - M_{кп}) / M_d \times 100$$

де M_d – навантаження, при якому розходиться шов у щурів дослідної групи, г; $M_{кп}$ – навантаження, при якому розходиться шов у тварин групи контрольної патології, г.

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 180-230 г, які були розподілені на такі експериментальні групи (n=8): 1 група – контрольна патологія; 2 група – тварини, яким наносили на рану новий гель; 3 група – тварини, яким наносили препарат порівняння на основі ЛРС із репаративною дією – Календули мазь.

Протизапальну дію нового гелю досліджували за умов гострого карагенінового запалення, яке викликали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну [226].

Об'єм набряку спостерігали в динаміці через 1, 2, 3, 4, 6 і 24 години і вимірювали за допомогою онкометра. Антиексудативну активність (А)

визначали за здатністю зменшувати набряк у порівнянні з об'ємом лапи в контролі, вираховували у %, за формулою:

$$A = (V_k - V_o) / V_k * 100\%,$$

де V_k – об'єм передньої лапи, V_o – об'єм лапи в досліді

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах самцях масою 180-230 г, які були розподілені на такі групи, (n=8):

- ✓ 1 група – інтактний контроль;
- ✓ 2 група – тварини, яким наносили на уражену лапу 0,5 мл нового гелю;
- ✓ 3 група – тварини, яким наносили на уражену лапу 0,5 мл гелю диклофенаку натрію 5 %.

Третій етап дослідження з вивчення специфічної активності нового гелю проводили за умов моделювання експериментальним тваринам патологій, що відтворюють ДЗЗП (протаміновий пародонтит) та слизової оболонки порожнини рота (афтозний стоматит).

Дослідження пародонтопротекторної дії нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-250 г на моделі протамінового пародонтиту. Протамінову модель експериментального пародонтиту [227] відтворювали нанесенням протягом 7 діб на ясна щурів 0,5 мл гелю карбоксиметилцелюлози, що містить 10 % розчин протаміну сульфату (виробництва ЗАТ «Індар», Україна).

Новий гель наносили тваринам на ясна у кількості 0,5 мл через 40 хв після нанесення протамінового гелю протягом 7 діб експерименту. Препарат порівняння Метрогіл дента гель застосовували за аналогічною схемою.

Ефективність нового гелю та препарату порівняння Метрогіл дента визначали за зміною клінічних проявів експериментального пародонтиту, а саме стану нижньої губи, ясен та зубо-ясневих сосочків, шляхом спостереження.

Клінічні зміни виражали в умовних балах (б): гіперемія – відсутня (0б), слабка (1б), виразна (2б); набряк – відсутній (0б), слабкий (1б), охоплює всі ясна навколо зуба, зубо-ясневий сосочок (2б), охоплює всі ясна навколо зубів, зубо-ясневий сосочок та губу (3б); ерозивно-некротичні зміни – відсутні (0б), слабкі (1б), чисельні з нальотом (2б), чисельні дрібні або одна велика ерозія з нальотом (3б) [227].

З метою оцінки виразності патології та ефективності нового гелю вивчали показники, які характеризують інтенсивність запального процесу: кількість лейкоцитів у крові та швидкість зсідання крові (ШОЕ).

За загальноприйнятими методиками у гомогенаті ясен визначали активність ендотеліальної еластази [228].

Біохімічні дослідження

Стан системи ПОЛ-АОС у щурів за умов експериментальної патології вивчали у гомогенатах досліджуваного органу та в сироватці крові. Визначали вміст ТБК-реактивних ВГ та активність каталази. Визначення концентрації ТБК-реактивних речовин проводили за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою за методом І.Д. Стальної, Т.Г. Гаришвілі (1977) із наступною фотометрією надосадової рідини при довжині хвилі 540 нм на спектрофотометрі. У розрахунках використовували коефіцієнт молярної екстинкції малонового діальдегіду, що відповідає $1,53 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Для оцінки стану першої лінії антиоксидантного захисту вимірювалася активність каталази за допомогою спектрофотометричного методу, який ґрунтується на реакції із молібдатом амонію. Визначення ВГ проводили спектрофотометрично з використанням реактиву Елмана, при взаємодії з останнім ВГ утворює забарвлену сполуку з максимумом поглинання 412 нм [229].

З метою вивчення стану імунної системи визначали ЦІК у сироватці крові експериментальних тварин. Концентрацію ЦІК визначали за допомогою методу селективної преципітації у присутності

поліетиленгліколю з подальшим визначенням концентрації протеїну в преципітаті (набір фірми «Гранум», Україна).

Принцип методу визначення ЦК ґрунтується на зміні величини світового розсіювання розчину поліетиленгліколю внаслідок осадження ним ЦК із сироватки крові. Перерахунок концентрації ЦК у сироватці відбувався за формулою:

$$\text{ЦК} = \text{ОГ} \times 5 / 0,2,$$

де ОГ – оптична густина досліджуваної сироватки [230].

Експериментальний стоматит відтворювали одноразовою 5-секундною аплікацією ватним тампоном 10% розчину натрію гідроксиду на пристінок ротової порожнини між нижньою губою та різцями нижньої щелепи щурів. Експеримент проведено на 32 щурах самцях, масою 180-210 г. Тварини, у яких викликали стоматит, були розподілені на 4 групи: 1 група – інтактний контроль; 2 група – тварини з відтвореною моделлю стоматиту – контрольна патологія; 3 група – тварини з модельною патологією, яких лікували новим гелем, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое; 4 група – тварини, яким проводили лікування препаратом порівняння Метрогіл Дента гель. Досліджувані засоби наносили тваринам на уражену ділянку слизової оболонки ватним тампоном по 2 рази на добу протягом 10 діб у вигляді аплікацій.

Реєстрували клінічні показники перебігу експериментального стоматиту, а саме стан нижньої губи, ясен та зубо-ясневих сосочків, у балах (б): гіперемія – відсутня (0 б), слабка (1 б), виразна (2 б); набряк – відсутній (0 б), слабкий (1 б), охоплює всі ясна навколо зуба та зубо-ясневий сосочок (2 б), охоплює всі ясна навколо зубів, зубо-ясневий сосочок та губу (3 б); ерозивно-некротичні зміни – відсутні (0 б), слабкі (1 б), чисельні з нальотом (2 б), чисельні дрібні або велика ерозія з гнійним нальотом (3 б). Стан м'яких тканин пародонту оцінювали візуально за наявності ясневої борозенки – відсутня (0 б), слабка (1 б), виразна (2 б).

Інтенсивність запального процесу оцінювали на 5 та 10 добу за зміною таких показників як лейкоцити та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Виводили тварин з експерименту на 10 добу та проводили збір біоматеріалу (кров, язик) для визначення показників системи ПОЛ/АОС (каталаза, ТБК-реактанти, ВГ). Стан імунної системи оцінювали за показником ЦК.

Гістологічні дослідження

Гістологічні дослідження проводили за умов експериментального афтозного стоматиту у щурів. Об'єктом дослідження стала слизова оболонка нижньої губи і ясно щурів. По закінченню експерименту нижню губу та ясно у щурів всіх груп вилучали, фіксували у 10% розчині формаліну, проводили по спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. З блоків виготовляли зрізи товщиною 5-6 мкм, забарвлювали гематоксиліном та еозином [231]. Перегляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Токсикологічні дослідження

Дослідженню токсикологічного профілю нового гелю, що містить екстракт алое та екстракт кори дуба було присвячено четвертий етап експериментальних досліджень. Гостру токсичність нового гелю та його компонентів ГЕКД та СЕА визначали на білих безпородних щурах масою 180-230 г за методом Т.В. Пастушенко розрахунком середньолетальних доз при одноразовому внутрішньошлунковому введенні. Ступінь токсичності оцінювали за класифікацією К.К. Сидорова [226].

Токсичність при хронічному введенні. До початку експерименту формували рандомізовану вибірку нелінійних щурів, яких набирали в дослідні групи та фіксували усереднені показники вихідного стану організму тварин. Дози для вивчення хронічної токсичності нового гелю за умов тривалого нашкірного нанесення складали 0,5 мл та 5 мл. Доза 0,5 мл нового

гелю встановлена як найбільш ефективна (за антимікробною та репаративною активностями) і прийнята як умовнотерапевтична; доза, що перевищує умовнотерапевтичну в 10 разів – 5 мл, дозволяє виявити можливі токсичні ефекти на організм. Щурам, що були включені до групи контролю, наносили гелеву основу.

Тривалість дослідження обумовлена вимогами ДЕЦ України до вивчення нових ЛП і передбачуваних термінах застосування препарату в клініці [226]. Передбачається, що новий гель буде застосовуватися курсами по 7-14 днів. У зв'язку з цим термін дослідження склав 1 місяць.

Протягом усього періоду хронічного експерименту тварини перебували в однакових умовах віварію на повноцінному раціоні відповідно до встановлених норм [232]. Спостерігали за загальним станом і поведінкою щурів, їх виживанням, споживанням їжі та розвитком можливої клінічної симптоматики токсичного впливу досліджуваної сполуки.

Показники для оцінки загальнотоксичної дії нового гелю на організм у хронічному експерименті обирали відповідно до поставленої мети: оцінити можливу ушкоджувальну дію нового гелю при тривалому застосуванні, а також виявити найбільш чутливі до її впливу органи та системи.

Можливу токсичну дію нового гелю оцінювали відповідно до рекомендацій ДЕЦ МОЗ України [226] за зміною показників периферичної крові, функціонального стану ЦНС, печінки та нирок, коефіцієнтів маси внутрішніх органів. По закінченні періоду досліджень тварин декапітували, внутрішні органи (печінку, нирки, серце, легені, селезінку, наднирники, сім'яники) піддавали макроскопічному дослідженню. Для біохімічних досліджень використовували тест-системи фірми "Lachema" (Чехія).

Статистична обробка результатів

Варіаційні ряди перевіряли на характер розподілу. Кількісні дані обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 6: за критерієм t Ст'юдента у випадках нормального розподілу, за критерієм W Вайта – за

його відсутності; внутрішньогрупові відмінності аналізували за парним критерієм $\tilde{T}$ Вілкоксона, альтернативні (виживаність, наявність/відсутність певної ознаки) – за кутовим перетворенням Фішера, в необхідних випадках, коли відсоток дорівнював 0 або 100, із поправкою Єйтса [233].

Результати експериментальних досліджень даного розділу

наведено в таких публікаціях:

Патент № 109792 України на корисну модель МПК А61К 36/49, А61К 36/889, А61К 129/00, А61Р 1/02; / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з пародонтопротекторною дією, заявник та патентовласник НФаУ. – № U 2016 01693; заяв. 23.02.2016; опубл. 12.09.2016, Бюл. № 17. – 5 с.

РОЗДІЛ 3
СКРИНІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОШУКУ ОПТИМАЛЬНОГО
СКЛАДУ НОВОГО ГЕЛЮ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТИ *ALOE*
***ARBORESCENS* ТА *CORTEX QUERCUS*.**
ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОДІНАМИКИ НОВОГО ГЕЛЮ

3.1 Пошук оптимальної дози екстракту *Aloe arborescens* за мембраностабілізуючою дією

Зазвичай ДЗЗП характеризуються тим, що протеолітичні ферменти зубної бляшки каталізують утворення високоактивних поліпептидів-кінінів, які й викликають основні клінічні симптоми ДЗЗП: підвищення проникності капілярів, розвиток набряку, почервоніння та кровоточивість ясен, деструкція мембран. Маніфестація ДЗЗП зазвичай відбувається за умов зниження загальної та локальної реактивності організму, дисфункції імунної системи. За даними літератури відомо, що БАР *Aloe arborescens* чинять не лише антиоксидантну та як наслідок мембраностабілізувальну дію, а також здатні нормалізувати роботу імунної системи. Першим етапом розробки нового гелю для лікування ДЗЗП є скринінгові дослідження з вибору оптимальних доз основних діючих речовин.

Відновлення проникності судинної стінки є найважливішим фактором при лікуванні ДЗЗП. Необхідною умовою для прояву пародонтопротекторного ефекту нового лікарського засобу є мембраностабілізувальна дія, яка залежить від стану клітинних мембран. Це і стало обґрунтуванням для проведення скринінгових досліджень з пошуку оптимальної дози СЕА на моделі спонтанного гемолізу за Ягером.

Препаратом порівняння було обрано токоферолу ацетат, як еталонний лікарський засіб із доведеною антиоксидантною активністю, яка і обумовлює стабілізацію мембран еритроцитів, за експериментальних умов їх

спонтанного гемолізу. Доза токоферолу ацетату 18 мг/кг відповідає середньодобовій дозі для людини 300 мг на добу та перерахована за коефіцієнтом видової чутливості.

З метою пошуку оптимальної дози СЕА за антиоксидантною та мембранопротекторною дією нами були обрані дози для щурів 1, 3 та 5 г/кг, які за даними літератури найчастіше зустрічаються в експериментальних дослідженнях з вивчення ранозагоювальної, антимікробної, імуномодуючої, протизапальної дії *Aloe vera* [234]

Результати дослідження мембранопротекторної дії різних доз СЕА наведені у табл. 3.1

Таблиця 3.1

Мембранопротекторна дія різних доз сухого екстракту алое (СЕА) на моделі спонтанного гемолізу за Jager F.C. (n=8)

№	Умови досліджу	Ступінь гемолізу, %	Мембранопротекторна активність, %	p
1	Інтактний контроль	$31,7 \pm 1,34$	-	-
2	СЕА, 1 г/кг	$23,4 \pm 1,58$	26	$p_{2-1} < 0,01$
3	СЕА, 3 г/кг	$17,4 \pm 0,91$	45	$P_{3-1} < 0,001$ $P_{3-2} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
4	СЕА, 5 г/кг	$16,5 \pm 1,48$	48	$P_{4-1} < 0,001$ $P_{4-2} < 0,05$ $P_{4-5} < 0,05$
5	Токоферолу ацетат, 18 мг/кг	$21,2 \pm 1,27$	33	$P_{5-1} < 0,001$

У тварин групи інтактного контролю ступінь гемолізу, викликаного ПОЛ мембран киснем повітря, становить $31,7 \pm 1,34$ %.

Введення токоферолу ацетату вірогідно знижує ступінь гемолізу у 1,5 разу.

Мембраностабілізувальна дія екстракту алое 1 г/кг, не має відмінностей від ефективності токоферолу ацетату (ступінь гемолізу становила $23,4 \pm 1,58 \%$ та $21,2 \pm 1,27\%$ відповідно).

Максимальна мембранопротекторна активність встановлена при введенні екстракту алое 3 г/кг та 5 г/кг. Слід зазначити, що СЕА у дозах 3 г/кг та 5 г/кг статистично значуще перевищує ефективність відомого препарату з антиоксидантною дією токоферолу ацетату в 1,2-1,3 разу ($p < 0,05$) та мембранопротекторну дію СЕА у дозі 1 г/кг – у 1,3-1,4 разу ($p < 0,05$). Для подальших досліджень була обрана доза 3 г/кг, яку й було введено до складу нового гелю.

3.2. Вибір ефективної концентрації густого екстракту *Cortex Quercus* за антимікробною дією

У зв'язку з тим, що одним із найбільш важливих етіопатогенетичних чинників розвитку ДЗЗП є інфекція, що викликає або ускладнює запальну реакцію, доцільним було ввести до складу нового гелю з пародонтопротекторною дією активний фармацевтичний інгредієнт з антимікробною активністю.

Екстракт *Cortex Quercus* чинить потужну антибактеріальну активність, в першу чергу за рахунок 1,2,3-бензолтріолу та 4-пропіл-1,3-бензолдіолу [211, 216]. Також антимікробна дія ГЕКД обумовлена наявністю дубильних речовин, які денатурують протоплазматичні білки патогенних мікроорганізмів, перешкоджаючи їх розвитку.

Для встановлення оптимальної концентрації ГЕКД була вивчена його антимікробна активність на еталонних тест-штамах, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653. Антимікробну дію ГЕКД в діапазоні концентрації від 1 % до 6 % верифікували за діаметром зон затримки росту

мікроорганізмів на бактеріальному середовищі. Результати експерименту представлені у табл. 3.2.

За результатами дослідження встановлено, що ГЕКД у діапазоні концентрацій від 1 % до 6 % у вигляді гелю чинить значну антимікробну активність, яка встановлена за зниженням росту мікроорганізмів на поживному середовищі.

Таблиця 3.2

Антимікробна активність густого екстракту кори дуба (ГЕКД) у різних концентраціях, який вводили у вигляді гелю (n=6)

Умови досліджу	Діаметри зони затримки росту мікроорганізмів, мм			
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653
Контроль, гелева основа	0±0	0±0	0±0	0±0
ГЕКД, 1 %	16,68±0,65*	14,34±0,40*	13,14±0,29*	12,29± 1,02*
ГЕКД, 2 %	18,14±0,72*	15,56±0,64*	15,05± 0,74*	19,01±1,13*#
ГЕКД, 3 %	18,68±0,59*	18,42±0,78*#	18,11±0,62*#	25,10±0,79*#
ГЕКД, 4 %	18,43±0,47*	19,23±0,55*#	19,64±0,40*#	28,11±0,43*#
ГЕКД, 5 %	20,92± 0,53*#\$\$@^	21,67± 0,41*#\$\$@^	20,93± 0,49*#\$\$@	30,42± 0,50*#\$\$@^
ГЕКД, 6 %	20,97± 0,61*#\$\$@^	21,09± 0,62*#\$\$@	20,50± 0,66*#\$\$@	30,12± 0,31*#\$\$@^

Примітки: Достовірні відмінності:

1. * – Різниця показників вірогідна щодо групи контролю ($p<0,001$);
2. # – Різниця показників вірогідна щодо групи ГЕКД, 1 % ($p<0,05$);
3. \$ – Різниця показників вірогідна щодо групи ГЕКД, 2 % ($p<0,05$);
4. @ – Різниця показників вірогідна щодо групи ГЕКД, 3 % ($p<0,05$);
5. ^ – Різниця показників вірогідна щодо групи ГЕКД, 4 % ($p<0,05$)

Встановлена залежність сили антибактеріальної дії ГЕКД від концентрації. Максимальну активність до еталонних штамів грампозитивних культур *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 Р і грибів роду *Candida albicans* ATCC 885/653 чинить ГЕКД 5 %. При підвищенні концентрації до 6 г/кг антимікробна активність збільшується статистично не достовірно. Також слід зазначити, що концентрація ГЕКД 5 % достовірно перевищує антибактеріальну дію ГЕКД у концентраціях 1-4 %. Таким чином, для подальших досліджень фармакодинаміки, специфічної (парадонтропротекторної) активності та токсикологічного профілю було обрано концентрації ГЕКД 5 % та СЕА 3 %, які й були використані у складі нового гелю.

3.3. Вивчення протизапального ефекту нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*

Провідною ланкою патогенезу ДЗЗП є запалення, яке обумовлює більшість клінічних проявів захворювань, таких як гіперемія, набряки, ерозивні-виразкові утворення та ін. У зв'язку з вищезазначеним першим етапом вивчення фармакодинаміки нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* (3%) та *Cortex Quercus* (5%), стало дослідження протизапальної дії, яку досліджували на моделі гострого карагенінового запалення лапи в щурів. Результати дослідження протизапальної дії нового гелю наведено в табл. 3.3. Антиексудативна активність представлена на рис. 3.1.

Встановлено, що, очевидно, через здатність пригнічувати ліпоксигеназний шлях утворення медіаторів запалення новий гель чинить виражену протизапальну активність у перші години карагенінового запалення, на відміну від препарату порівняння 5 % гелю диклофенаку натрію, максимальна протизапальна активність якого (3-4 години) пов'язана із здатністю інгібувати ЦОГ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

**Дослідження протизапальної активності нового гелю,
що містить екстракт кори дуба та екстракт алое,
за умов карагенінового запалення, n = 8**

Група	Години запалення					
	1 год.	2 год.	3 год.	4 год.	6 год.	24 год.
	Об'єм лапи $V \pm \Delta V$, ум. од.					
Контрольна патологія	17,62 $\pm 2,08$	21,50 $\pm 1,53$	25,62 $\pm 1,31$	28,12 $\pm 1,23$	31,62 $\pm 0,80$	9,75 $\pm 1,33$
Новий гель	11,75 $\pm 0,62$ *#	13,25 $\pm 0,94$ **	16,62 $\pm 1,24$ **	19,75 $\pm 1,39$ ***##	21,5 $\pm 1,45$ ***	4,0 $\pm 0,46$ **
Диклофенак натрію гель 5%	14,0 $\pm 0,46$	16,75 $\pm 1,29$ *	14,12 $\pm 1,33$ ***	13,75 $\pm 0,81$ ***	22,65 $\pm 0,59$ ***	6,25 $\pm 0,52$ *

Примітки:

1. Різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;
2. Різниця показників вірогідна щодо групи диклофенак натрію гель 5% # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$;
3. n – кількість тварин у групі

Новий гель, хоча і поступається за виразністю протизапальної дії гелю диклофенаку 5 % на третю та четверту години експерименту відповідно на 10 % та 21 %, можливо, через відсутність значної антициклооксигеназної дії, але сумарна активність нового гелю на 23 % вище ефективності референс-препарату (рис. 3.1).

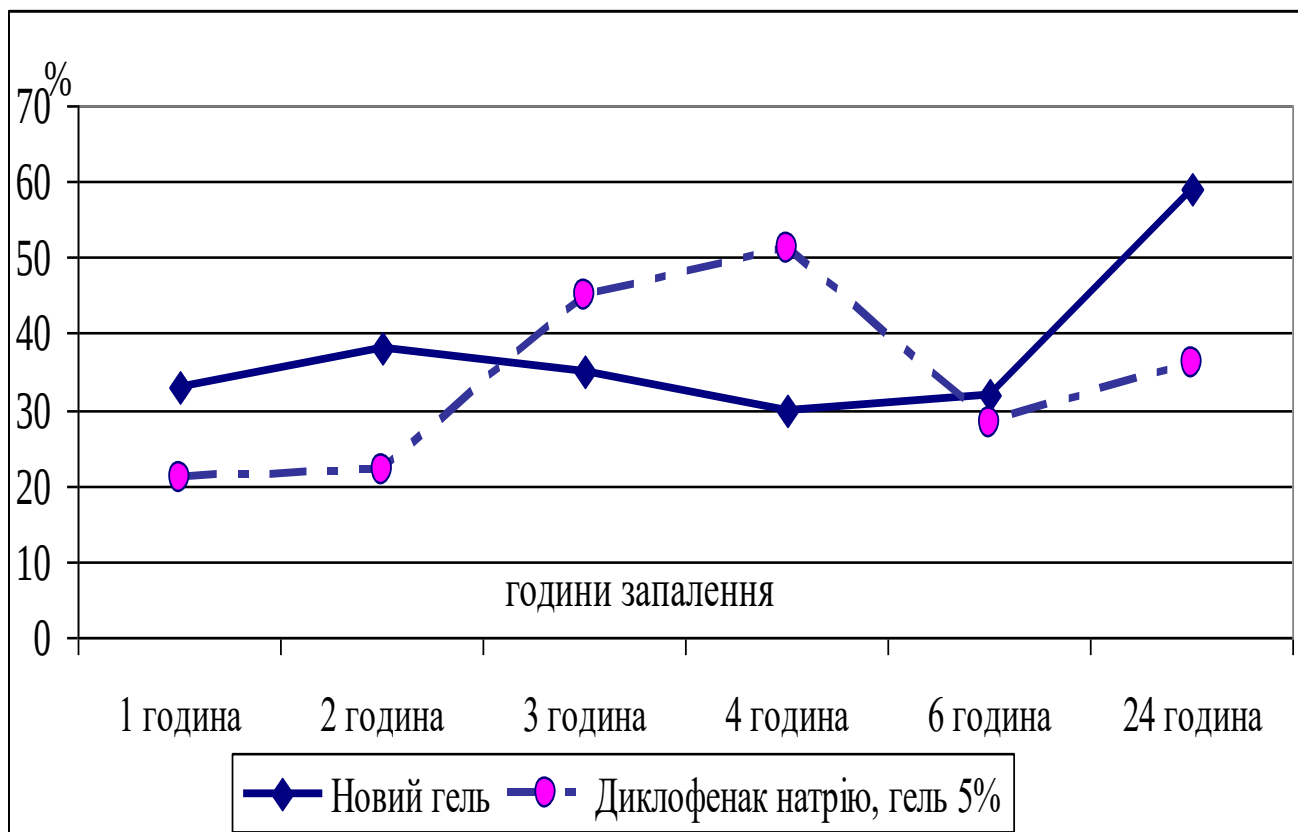


Рис. 3.1 Дослідження протизапальної активності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов карагенінового запалення, $n = 8$. Антиексудативна активність, %

Таким чином, встановлено виразну протизапальну дію нового гелю, що містить рослинні екстракти алое та кори дуба, максимум якої приходить на перші години гострого запалення.

3.4. Дослідження репаративної дії нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*

ДЗЗП зазвичай характеризуються порушенням цілісності клітин, утворенням ерозії, виразок на слизовій оболонці порожнини рота, наявність ранової поверхні обумовлює необхідність наявності репаративної дії у спектрі фармакологічної активності нового лікарського засобу із пародонтопротекторною дією.

Репаративну дію нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*, вивчали на стандартній моделі лінійної різаної рани у щурів.

Результати дослідження репаративної дії представлені на рис. 3.2. та 3.3.



Рис. 3.2 Дослідження фармакологічної дії нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, на моделі лінійних різаних ран, $n = 8$. Міцність рубця, г.

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології ($p < 0,001$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи препарату порівняння календули мазь ($p < 0,001$)

Встановлено, що нанесення на експериментальну лінійну рану нового гелю, який містить екстракт алое та екстракт кори дуба, у 1,6 разу збільшує міцність рубця ($720,50 \pm 12,38$ г) відносно показника нелікованих тварин (контрольна патологія) ($454,13 \pm 8,16$ г) та вірогідно (на 24%) перевищує ефективність препарату порівняння Календули мазь (міцність рубця $610,88 \pm 8,22$ г).

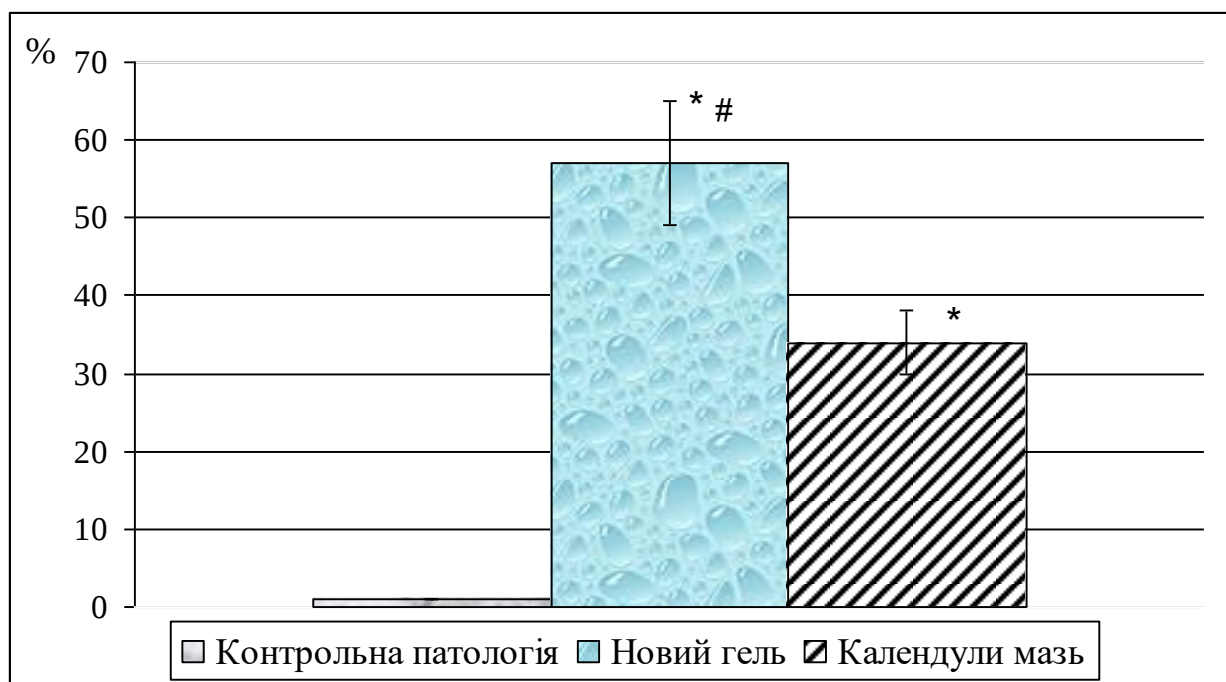


Рис. 3.3 Дослідження фармакологічної дії нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, на моделі лінійних різаних ран, $n = 8$.
Репаративна активність, %

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, ($p < 0,001$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи препарату порівняння Календули мазь, ($p < 0,001$)

Календули мазь, як препарат порівняння в даному експерименті, було обрано у відповідності до методичних рекомендацій з доклінічного вивчення нових лікарських засобів. Календули мазь – це препарат рослинного походження з доведеною репаративною активністю. Гелевої форми для подібної групи препаратів на час проведення експерименту зареєстровано на фармацевтичному ринку України не було.

Потужну репаративну активність нового гелю (58,66%), можна пояснити його комплексним складом. Універсальність репаративної та протизапальної дії екстракту кори дуба, за даними Bhatia N., Friedman A.,

Del Rosso J. (2019) [199], пояснюють ефективність цього компоненту у клінічній дерматології.

Репаративна активність препарату порівняння мазі календули, як видно з рис. 3.3, становила 34,5 %, відносно групи контрольної патології та значно поступалася новому гелю. Це можна пояснити, очевидно, не лише більшою фармакологічною активністю АФІ нового гелю, але й різними лікарськими формами. Відомо, що гелева основа сприяє більшій резорбції діючих речовин та більш повному і глибокому проникненню у місце ураження, в даному випадку ранову поверхню.

3.5 Встановлення антимікробної активності нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*

Встановлена антимікробна активність для одного з компонентів нового гелю, а саме для ГЕКД, не може автоматично вважатися наявною для готової лікарської форми.

Лікарська форма, в залежності від наявності або відсутності різних допоміжних речовин, стабілізаторів, консервантів, а також особливості технологічного процесу може суттєво змінювати (зменшувати або збільшувати) раніш встановлені активності окремих АФІ. Тому важливим етапом вивчення фармакодинаміки нового гелю, що містить екстракти кори дуба та алое, було вивчення антимікробної дії.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ для оцінки активності препарату використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* NCTC 885-653 та специфічні патогени для порожнини рота *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 та *Staphylococcus mutans* ATCC35668.

Результати вивчення антимікробної активності нового гелю, що містить екстракт алое та екстракт кори дуба, наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

**Дослідження антимікробної активності нового гелю
методом дифузії в агаровий гель (n=6)**

Патогений мікроорганізм	Новий гель	Метрогіл Дента гель
	Діаметр зони затримки росту, мм	
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	20,17 ± 0,91 *	24,15 ± 0,45
<i>E. coli</i> ATCC 25922	20,49 ± 0,41 *	28,47 ± 0,89
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	19,68 ± 0,49 *	27,12 ± 0,11
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	20,87 ± 0,68 *	26,51 ± 0,11
<i>C. albicans</i> NCTC 885-65	30,42 ± 0,50 *	23,16 ± 0,18
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	17,34 ± 0,41 *	24,01 ± 0,82
<i>S. mutans</i> ATCC 35668	18,79 ± 0,51 *	26,41 ± 0,19

Примітка. * – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл гель (p<0,01).

Результати проведених мікробіологічних досліджень *in vitro* показали, що новий гель, що містить екстракт алое та екстракт кори дуба, виявляє антимікробну активність як до грампозитивних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus mutans* ATCC 35668, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, так і грамнегативних *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Встановлена антимікробна активність нового гелю і до специфічних патогенів порожнини рота *E. faecalis* ATCC 29212 та *S. mutans* ATCC 35668. Щодо антифунгальної активності слід зазначити, що новий гель виявив високу чутливість до *Candida albicans* NCTC 885-653.

Слід зазначити, що за антибактеріальною дією новий гель на основі ЛРС, достовірно поступається ефективності препарату порівняння Метрогіл Дента гель, комбінованому препарату для комплексного лікування інфекційно-запальних захворювань порожнини рота. Ефективність Метрогіл Дента гель обумовлена наявністю двох антибактеріальних компонентів – метронідазолу та хлоргексидину. Метронідазол – похідне нітроїмідазолу, що має протипрозою та протибактеріальну дії. Хлоргексидин – антисептик бактерицидної дії, активний щодо широкого кола вегетативних форм грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів, а також дріжджів, дерматофітів та ліпофільних вірусів.

Висновки до розділу 3

1. За результатами експериментів встановлено оптимальний склад нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* 3 % та *Cortex Quercus* 5 %, доведена його протизапальна, репаративна та антимікробна активності.
2. На моделі спонтанного гемолізу за Jager F.C. встановлена оптимальна мембранопротекторна доза сухого екстракту алое 3 г/кг, яка зменшувала ступінь гемолізу еритроцитів у 1,8 разу ($p < 0,001$) відносно групи контролю та вірогідно на 28 % ($p < 0,05$) перевищувала антиоксидантну та відповідно мембраностабілізуювальну дію еталонного антиоксиданта токоферолу ацетату.
3. Антимікробна активність густого екстракту кори дубу за впливом на еталонні тест-штами (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653) була максимальною у дозі 5% на 100 г гелевої основи).
4. На моделі гострого карагенінового набряку лапи у щурів доведено потужну протизапальну активність нового гелю, максимум якої приходить на перші години запалення.

5. Дослідження репаративної дії нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*, проведено на моделі лінійних різаних ран. Встановлено, що новийгель збільшує міцність рубця у 1,6 разу ($p < 0,001$) відносно групи контрольної патології та за репаративною активністю вірогідно перевищує на 23% препарат порівняння Календули мазь.
6. Досліджена антимікробна активність нового гелю щодо впливу на *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* NCTC 885-653 та специфічні патогени для порожнини рота *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 та *Staphylococcus mutans* ATCC35668. Підтверджена значна антимікробна активність нового гелю, яка за впливом на специфічні патогени для порожнини рота дещо поступається дії препарату порівняння Метрогіл дента, але перевищує за дією на *Candida albicans*.

Результати експериментальних досліджень даного розділу

наведено в таких публікаціях:

1. Журенко Д.С. Дослідження антимікробної активності гелю “Алоедентал” для лікування захворювань пародонта / Д.С. Журенко, О.П. Стрілець, Н.В. Хохленкова, І.І. Метью // Ліки України плюс – 2016. – № 3 (28). – С. 34-36.
2. Tsubanova N.A. Screening Study for Finding the Optimal Combination Gel Composition for the Treatment of Periodontal Disease, Which Contains Extracts of Aloe Vera and Oak Bark / N.A. Tsubanova, D.S. Zhurenko, N.V. Khokhlenkova et al. // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – № 11(2). – P. 353-357. E-ISSN : 1998-409X.
3. Журенко Д.С. Экстракт коры дуба как перспективный компонент в создании новых лекарственных препаратов / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова

// Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку : матеріали І наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 258.

4. Журенко Д.С. Актуальність пошуку перспективної лікарської рослинної сировини з пародонтопротекторною дією / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конференції, м. Тернопіль, 16-17 березня 2017 р. – Тернопіль : ТДМУ, 2017. – С. 43.

5. Zhurenko D.S. Study of antimicrobial activity of new gel for treatment of periodontal diseases / D.S. Zhurenko, N.A. Tsubanova // Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 20, 2017 – Kh. : Publishing Office NUPh 2017. – P. 385.

6. Журенко Д.С. Дослідження дозозалежної мембраностабілізуючої дії екстракту алое / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова, Т.В. Севаст'янова // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матер. І міжнар. наук.-практ. конф., в 2-х т., м. Харків, 30-31 березня 2017 р., – Х. : НФаУ, 2017. – Т. 2. – С. 116.

7. Журенко Д.С. Скринінгові дослідження з пошуку оптимального складу нового гелю для лікування захворювань пародонту, що містить екстракти aloe arborescens та cortex quercus / Д.С. Журенко // ©"BIMCO Journal" - Збірник матер. Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студ. і мол. учен., BIMCO 2018 – С. 421.

8. Журенко Д.С. / Перспективи розробки нового препарату для лікування пародонтиту / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з між нар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р. / ред. кол. : О.Ф. Пімінов та ін. – Х. : НФаУ, 2018. – С. 464.

9. Zhurenko D.S. Aloe as promising object for the creation of new drugs / D.S. Zhurenko //Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали III міжнародної науково-практичної internet-конференції – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. – С. 241.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО ГЕЛЮ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТИ *ALOE ARBORESCENS* ТА *CORTEX QUERCUS* ЗА УМОВ ДЕСТРУКТИВНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТУ

4.1 Вивчення фармакологічної активності нового гелю на моделі експериментального протамінового пародонтиту

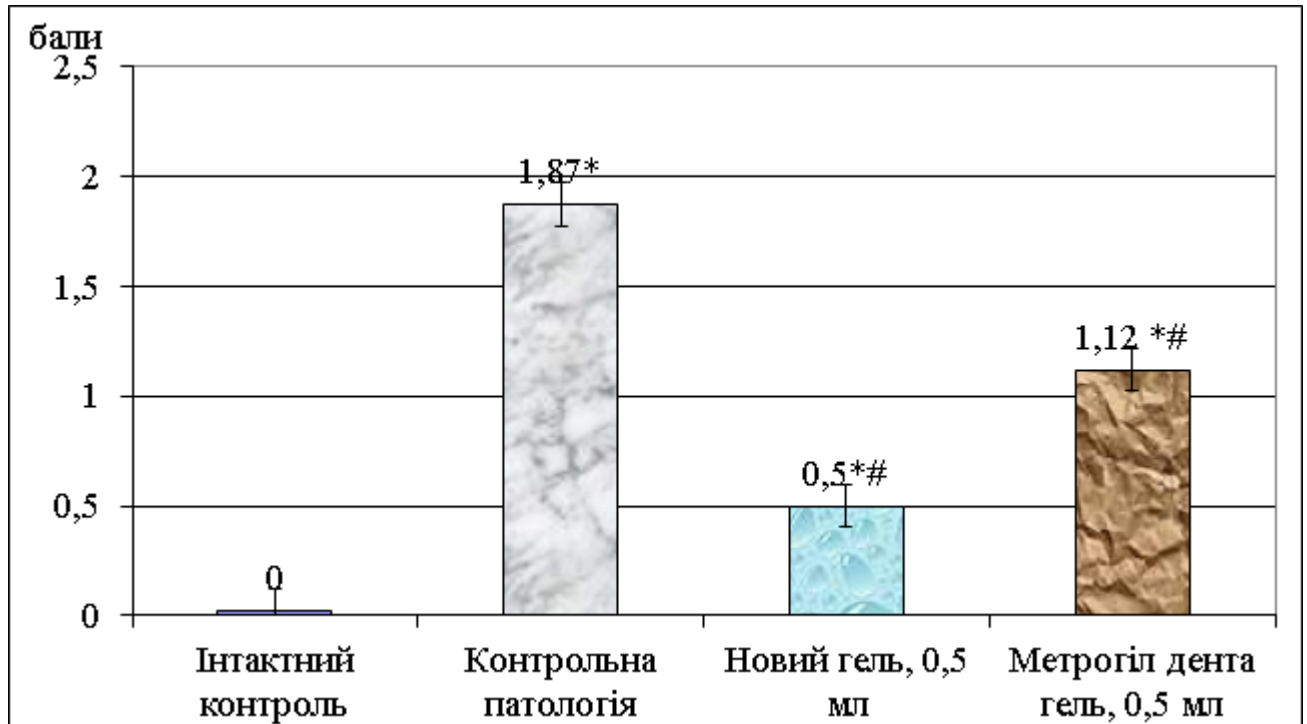
4.1.1 Вплив нового гелю на клінічні та біохімічні показники за умов експериментального протамінового пародонтиту

Постійне зростання частоти захворювань пародонту, обмеженість асортименту лікарських засобів, які характеризуються переважно лише наявністю однієї фармакологічної дії (антимікробна, антисептична, протизапальна) та незначна кількість зручних для застосування лікарських форм, обумовили необхідність розробки нового лікарського засобу у вигляді гелю, що містить рослинні екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex quercus*. Слід зазначити, що новому гелю такого складу притаманна полімодальна фармакологічна дія через вміст різних АФІ у фітоекстрактах.

Дослідження специфічної пародонтопротекторної дії нового гелю проводили на моделі протамінового пародонтиту. Ця модель була обрана в зв'язку з тим, що протамін як інгібітор гепарину активує гіалуронидазу, яка підвищує проникність гістогематичних бар'єрів і є потужним прозапальним фактором.

Встановлено, що клінічні прояви експериментального протамінового пародонтиту набули вираженого характеру. Так, у тварин групи контрольної патології зареєстрована значна гіперемія нижньої губи та ясен щурів – 1,87 бала ($p < 0,05$), яка супроводжувалась набряком, що охоплював ясна навколо зубів, зубо-ясневий сосочок та губу – 2,62 бала ($p < 0,05$), чисельними

ерозивно-некротичними проявами – 2,25 бала ($p<0,05$), збільшенням виразності ясеневі борозенки – 1,4 бала (рис. 4.1-4.3).



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи інтактного контролю, ($p<0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, ($p<0,05$).

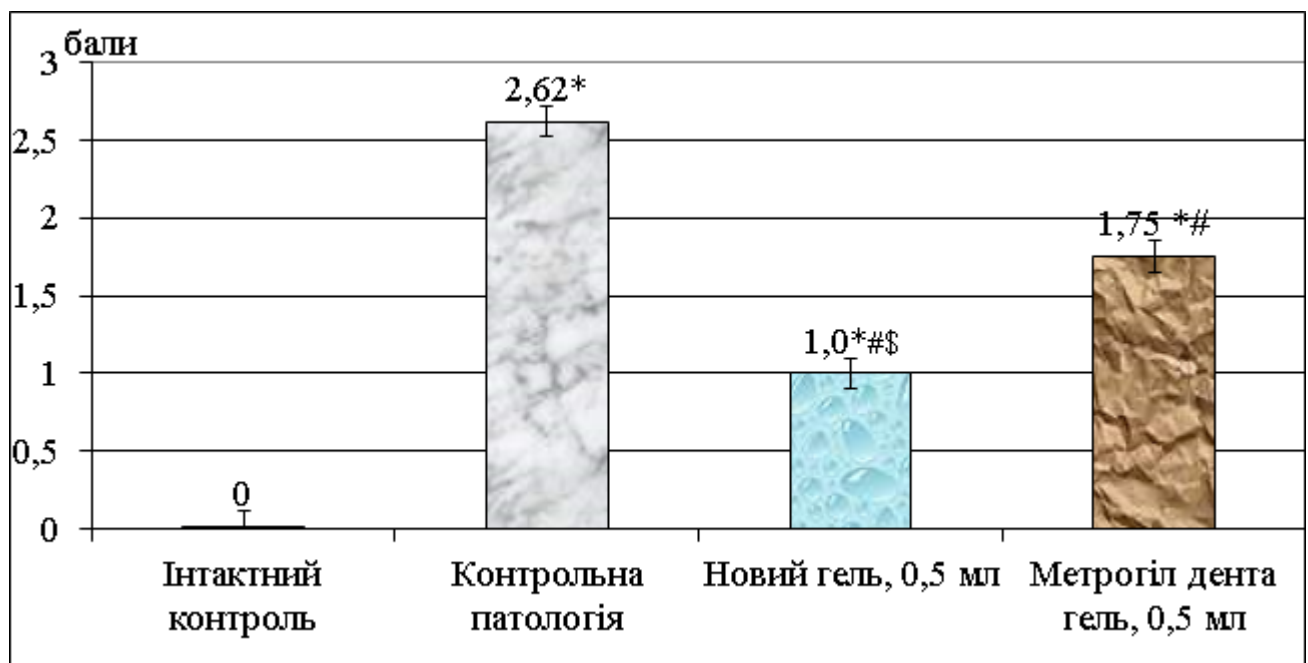
Рис. 4.1 Вплив нового гелю, на клінічні показники експериментального протамінового пародонтиту на 7 добу експерименту ($n=8$). По осі ординат – гіперемія, бали.

Метрогіл дента гель зменшував прояви гіперемії у 1,7 разу ($p<0,05$), набряк – у 1,4 разу ($p<0,05$), ерозивно-некротичні зміни – у 2,2 разу ($p<0,05$) відносно групи контрольної патології. Відновлював стан ясеневі борозни на 37% ($p<0,05$).

Новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, більш виразно впливав на клінічні симптоми пародонтиту. Так зареєстровано зменшення гіперемії у 3,7 разу ($p<0,05$), набряку – у 2,6 разу ($p<0,05$),

ерозивно-некротичних змін – у 2,5 разу ($p<0,05$), стан ясеневі борозни у 4,6 разу ($p<0,05$). Слід зазначити, що новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, перевищує за ефективністю препарату порівняння Метрогил дента за вищезазначеними показниками, причому за здатністю зменшувати набряк – вірогідно.

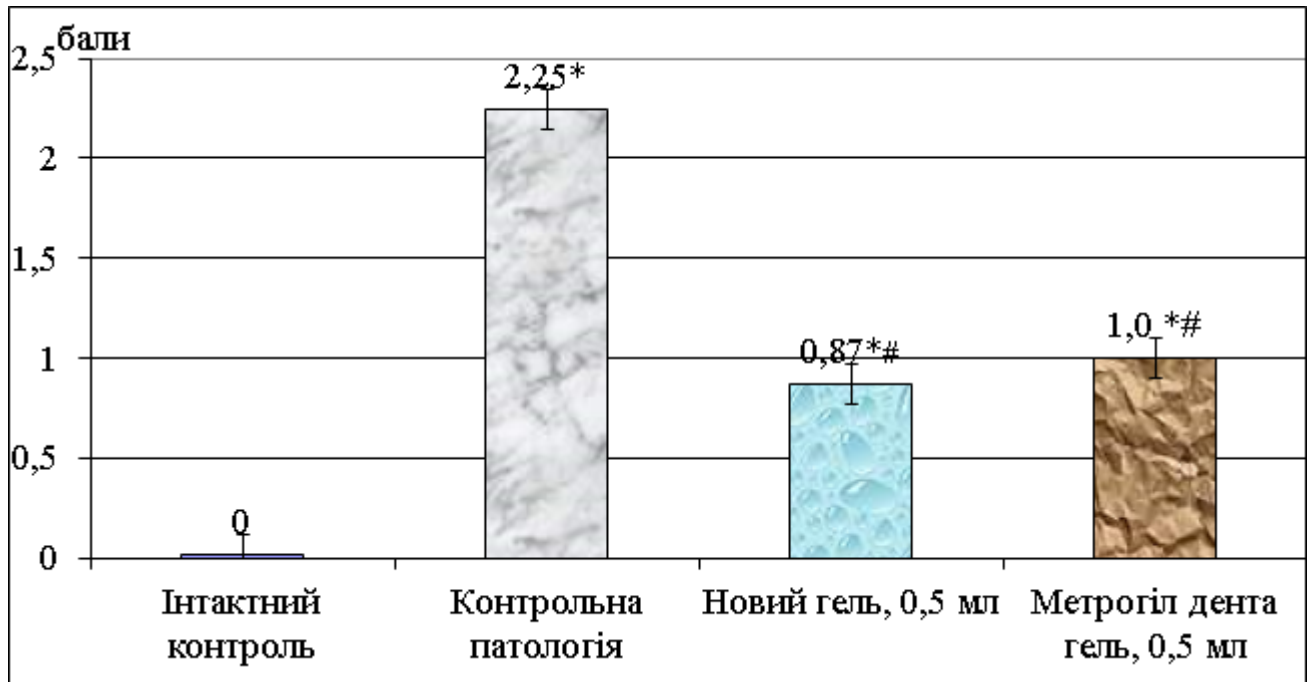
Генералізований пародонтит супроводжувався розвитком системної запальної реакції, верифікованої у групі контрольної патології за значним збільшенням лейкоцитів, на 92 % ($p<0,05$) та збільшенням ШОЕ, на 149% ($p<0,05$) відносно групи інтактного контролю (табл. 4.1).



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи інтактного контролю, ($p<0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, ($p<0,05$);
3. \\$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогил дента, ($p<0,05$).

Рис. 4.2 Вплив нового гелю, на клінічні показники експериментального протамінового пародонтиту на 7 добу експерименту ($n=8$). По осі ординат – набряк, бали.



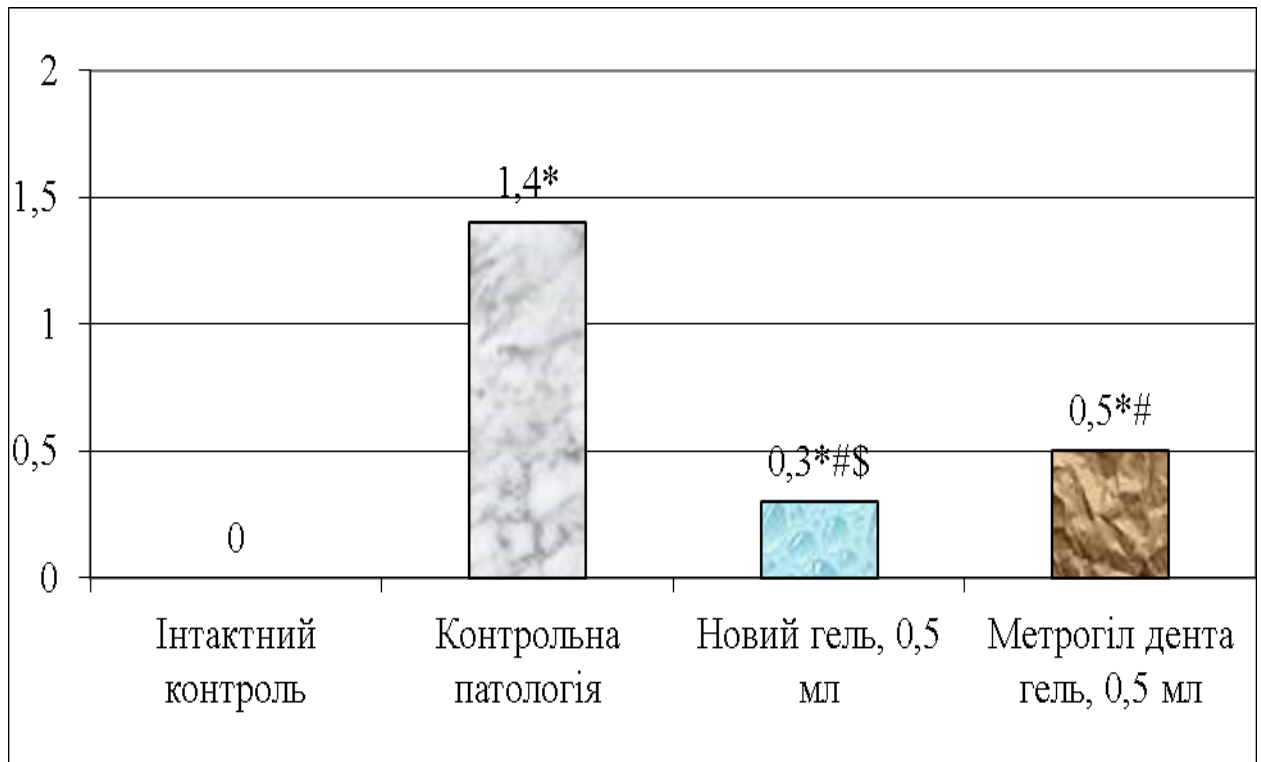
Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи інтактного контролю, ($p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, ($p < 0,05$).

Рис. 4.3 Вплив нового гелю, на клінічні показники експериментального протамінового пародонтиту на 7 добу експерименту ($n=8$). По осі ординат – ерозивно-некротичні зміни, бали.

При нанесенні на ясна тварин із пародонтитом новий гель вірогідно знижує у 1,6 разу лейкоцитоз та у 1,9 разу ШОЕ щодо тварин групи контрольної патології, дещо перевищуючи за ефективністю препарат порівняння – Метрогіл дента (табл. 4.1).

Зміни біохімічних показників за умов протамінового пародонтиту представлені у табл. 4.2.



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи інтактного контролю, ($p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, ($p < 0,05$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента, ($p < 0,05$).

Рис. 4.4 Вплив нового гелю, на клінічні показники експериментального протамінового пародонтиту на 7 добу експерименту ($n=8$). По осі ординат – стан ясневої борозенки, бали.

Активність лейкоцитарної еластази є маркером ступеня запальної реакції та збільшення ризику розвитку тромбогеморагічних порушень. У тварин із нелікованим протаміновим пародонтитом активність еластази збільшена у 1,3 разу ($p < 0,05$) відносно тварин групи інтактного контролю, що підтверджує наявність потужного запального процесу.

Таблиця 4.1

**Вплив нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое,
та гелю Метрогіл дента на системні показники запалення за умов
експериментального протамінового пародонтиту
на 7 добу експерименту, $M \pm m$, $n=8$**

Група	Показники	
	Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год
Інтактний контроль	$8,37 \pm 0,46$	$1,75 \pm 0,25$
Контрольна патологія	$16,1 \pm 1,29^*$	$4,37 \pm 0,42^*$
Новий гель, 0,5 мл	$10,4 \pm 0,75^\#$	$2,50 \pm 0,27^\#$
Метрогіл дента, 0,5 мл	$12,4 \pm 0,78^{* \#}$	$2,87 \pm 0,44^\#$

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи інтактного контролю, ($p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, ($p < 0,05$).

Нанесення гелю Метрогіл дента сприяло зниженню активності еластази в 1,1 разу ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології.

Новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, зменшував активність зазначеного ферменту в 1,2 разу ($p < 0,05$) відносно групи контрольної патології та вірогідно перевищував за впливом гель Метрогіл дента на 10 % ($p < 0,05$).

Патогенез протамінового пародонтиту характеризується значним дисбалансом системи ПОЛ-АОС. Вміст ТБК- реактантів збільшився в 1,8 разу ($p < 0,05$), концентрація глутатіону (G-SH) була знижена в 1,5 разу ($p < 0,05$), активність каталази зменшена в 1,2 разу ($p < 0,05$) відносно групи інтактного контролю.

Вищезазначене свідчить про розвиток оксидативного стресу, індукованого нанесенням протаміну.

Таблиця 4.2

**Вплив нового гелю на зміни біохімічних показників за умов
експериментального протамінового пародонтиту
на 7 добу експерименту, $M \pm m$, $n=8$**

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	Новий гель, 0,5 мл	Метрогіл Дента гель, 0,5 мл
Гомогенат ясен				
Еластаза, мк-кат/кг	46,5±1,41	62,2±1,61*	51,4±1,25 * # \$	56,8±1,47* #
ТБК-реактанти, мкмоль/г	11,6±0,65	21,2±0,84*	13,4±0,68 # \$	18,2±0,88 * #
G-SH, ум. од.	44,9±2,58	29,9±1,25*	39,0±1,21 # \$	32,0±1,25 *
Каталаза, мк-кат/кг	7,46±0,17	6,37±0,15 *	7,06±0,14 # \$	6,57±0,12*

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи інтактного контролю, ($p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, ($p < 0,05$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента, ($p < 0,05$).

Нанесення тваринам гель Метрогіл дента сприяло зниженню вмісту ТБК-реактивів, але не чинило достовірного впливу на відновлення активності ендогенної системи антиоксидантного захисту.

Новий гель, що містить екстракти кори дуба та алое, чинив потужний антиоксидантний вплив, вірогідно знижував процеси ПОЛ, що верифіковано за зменшенням рівня ТБК-реактивів на 63% ($p < 0,05$), відновлював

активність АОС – як неферментативної ланки (збільшення вмісту GSH на 30% ($p < 0,05$), так і ферментативної (збільшення активності каталази на 11% ($p < 0,05$), на відміну від гелю Метрогіл дента з яким мав статистично значущу різницю показників.

Зазначене можна пояснити тим, що екстракт кори дуба та екстракт алое містять у своєму складі значну кількість поліфенолів, яким притаманна антиоксидантна дія [213].

Слід відзначити значні переваги нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, перед препаратом порівняння за впливом на показники системи ПОЛ-АОС та на активність еластази, що підтверджує його полімодальний вплив на патогенез пародонтиту.

Як відомо, у патогенезі пародонтиту бере участь імунна система, дисбаланс якої із зниженням локальної та системної реактивності ускладнює перебіг захворювання.

Одним із індикаторів імунного статусу організму та розвитку автоімунних процесів є рівень ЦІК.

Відомо, що навіть незначне підвищення рівня ЦІК призводить до їх накопичення в тканинах, підвищення агрегації та адгезії тромбоцитів, що, в свою чергу, спричиняє порушення мікроциркуляції крові та облітерацію судин гемомікроциркуляторного русла, пошкодження, ішемію та некроз тканин. У розвитку імунокомплексного процесу важливе значення мають розміри імунних комплексів.

Найбільш патогенними є ЦІК середнього та малого розміру, що здатні активувати систему комплементу. Власне ці імунні комплекси взаємодіють з низкою регуляторних систем організму та викликають реакцію пошкодження за типом феномена Артюса.

ЦІК малого та середнього розміру можуть накопичуватися в різних органах і тканинах, викликати запальний процес і пошкодження біологічних структур.

Визначення ЦІК в крові дозволяє оцінити активність захворювання, але не відображає кількість імунних комплексів, що відклалися в тканинах.

Підвищення ЦІК характерно не тільки для якоїсь однієї хвороби, тому інтерпретувати результати аналізу необхідно в комплексі з клінічними даними та результатами інших досліджень.

Доцільним було дослідити зміни рівня ЦІК середнього розміру в тварин з експериментальним пародонтитом та встановити, як впливає новий гель на їх концентрацію.

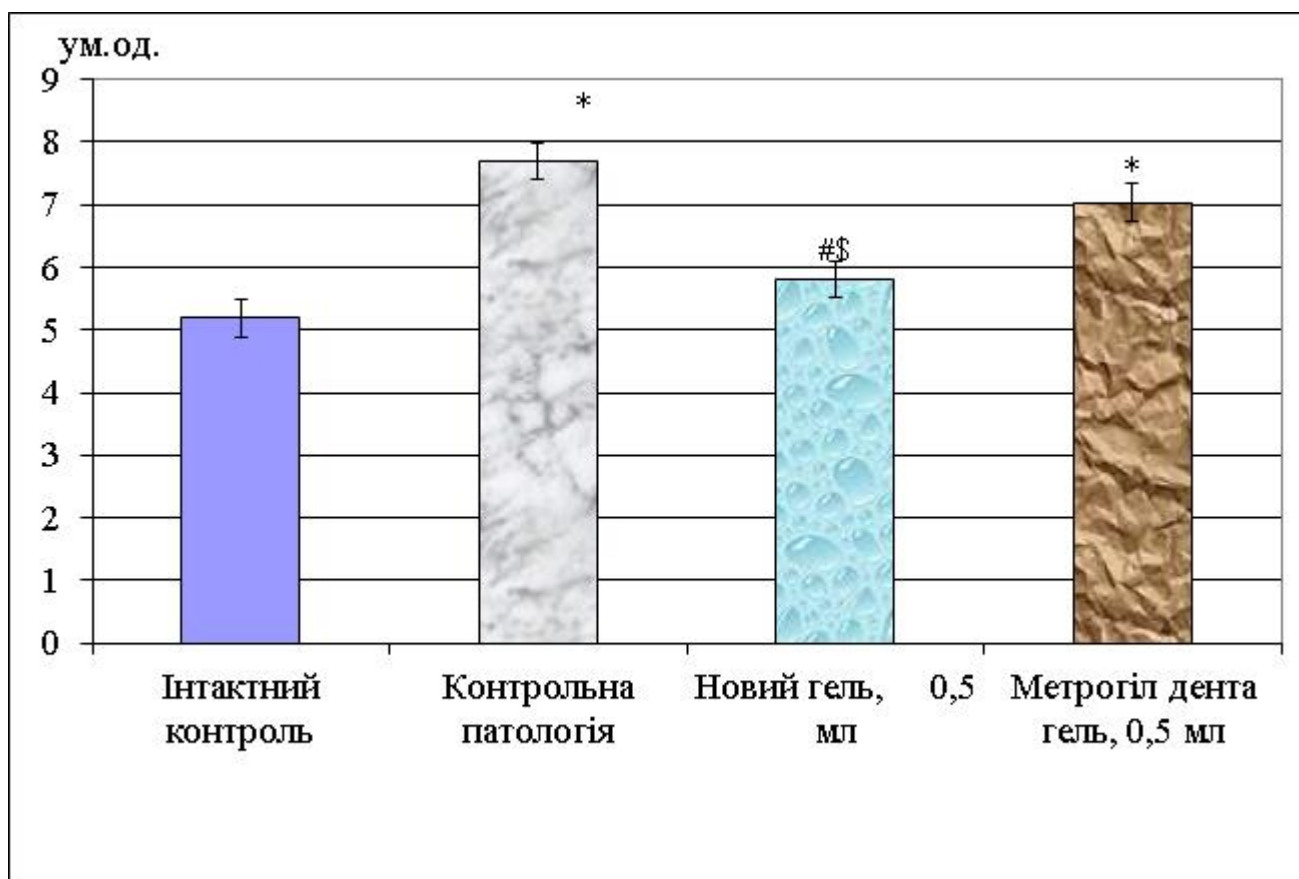
Результати наведені на рис. 4.5.

Експериментальний протаміновий пародонтит характеризувався вірогідним підвищенням вмісту ЦІК середнього розміру ($7,69 \pm 0,63$ г/л відносно $5,19 \pm 0,44$ г/л у групи інтактного контролю), що підтверджує наявність запального процесу в організмі та активізацію роботи імунної системи.

Застосування нового гелю у лікувальному режимі (щоденне нанесення по 0,5 мл на ясна з першого дня модельної патології) вірогідно в 1,3 разу знижувало рівень ЦІК середнього розміру відносно групи контрольної патології.

Слід відзначити, що новий гель достовірно ефективніше нормалізував роботу імунної системи ніж препарат порівняння Метрогіл дента гель, для якого було зареєстровано незначне зниження ЦІК.

Таким чином, гель, що містить екстракти кори дуба та алое, чинив виразну пародонтопротекторну дію та позитивно впливав на всі патогенетичні ланки пародонтиту.



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо інтактного контролю, ($p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо контрольної патології, ($p < 0,05$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента, ($p < 0,05$).

Рис. 4.5 Вплив нового гелю, на зміни ЦІК середнього розміру за умов експериментального протамінового пародонтиту на 7-му добу експерименту, $M \pm m$, $n=8$, по осі ординат – вміст ЦІК ум.од.

Отже, новий гель, що містить екстракти кори дуба та алое, є перспективним для подальших фармакологічних досліджень з метою розробки вітчизняного пародонтопротекторного засобу та впровадження його в медичну практику.

4.1.2 Дослідження змін функціональних показників ЦНС на тлі протамінового пародонтиту під дією нового гелю

На сьогоднішній день встановлено позитивний кореляційний зв'язок між ДЗЗП та загальним погіршенням самопочуття, що характеризується зниженням концентрації уваги, погіршенням когнітивно-мнестичних процесів та емоційною нестабільністю.

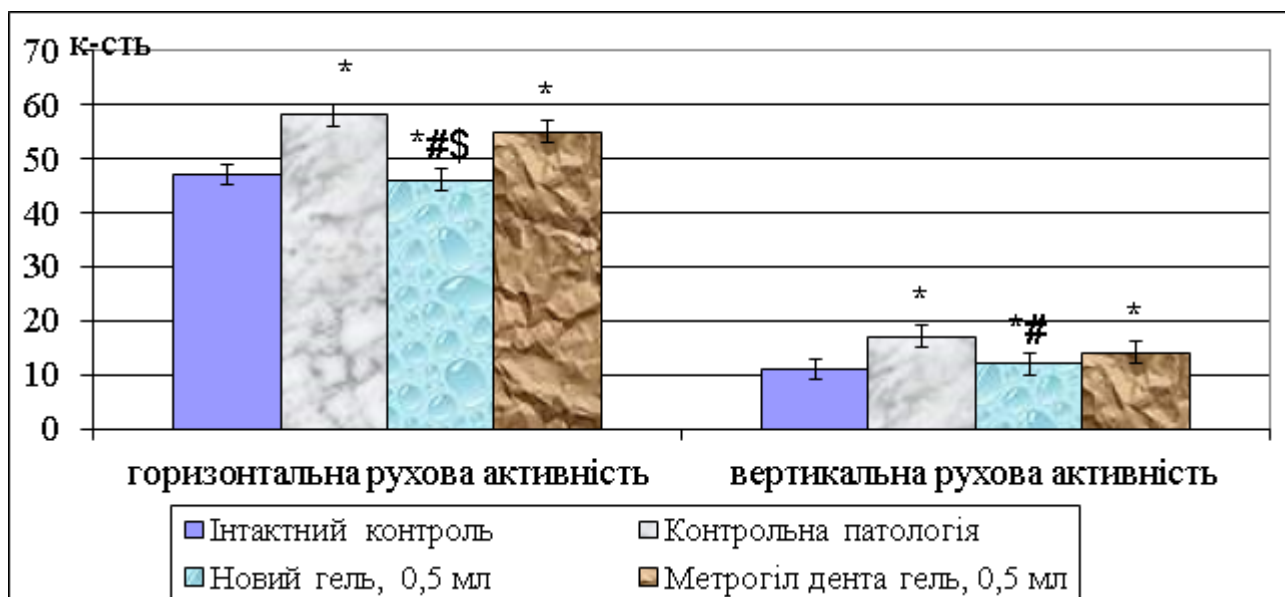
У зв'язку з цим наступним фрагментом дослідження стало вивчення змін функціональної активності ЦНС за умов протамінового пародонтиту.

Перш за все, на наш погляд, варто було оцінити зміни поведінки тварин у тесті «відкритого поля», де реєстрували горизонтальну рухову активність (кількість перетнутих квадратів), вертикальну рухову активність (стійки), дослідницьку активність (обстеження отворів), вегетативні реакції (фекальні болюси, уринації) та кількість актів грумінгу, який є маркером емоційності тварин. Результати досліджень наведено на рис. 4.6.

У групі тварин з експериментальним протаміновим пародонтитом відмічається тенденція до зниження показника пошуково-дослідницької активності – $12,5 \pm 0,91$ обстежених отворів проти $15,0 \pm 1,13$ у групі інтактного контролю (рис. 4.7).

Нанесення нового гелю, що містить екстракти алое та кори дуба, суттєво покращувало стан тварин, і досліджуваний показник перебував у межах фізіологічної норми, на відміну від препарату порівняння, для якого значення пошуково-дослідницької активності становило $12,8 \pm 1,2$ та не мало різниці із групою контрольної патології.

Важливим показником нормальної функціональної активності ЦНС є грумінг, який свідчить про емоційний стан тварини під час дослідження (рис. 4.8). У інтактних тварин цей показник становив $2,75 \pm 0,31$, що свідчить про те, що щури перебували у стані емоційної норми для даного тесту [226].



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо інтактного контролю, ($p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо контрольної патології, ($p < 0,05$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента, ($p < 0,05$).

Рис. 4.6 Вплив нового гелю на локомоторну активність щурів за умов експериментального протамінового пародонтиту на 7 добу експерименту, $M \pm m$, $n=8$, по осі ординат – кількість стійок (вертикальна рухова активність), перетнутих квадратів (горизонтальна рухова активність)

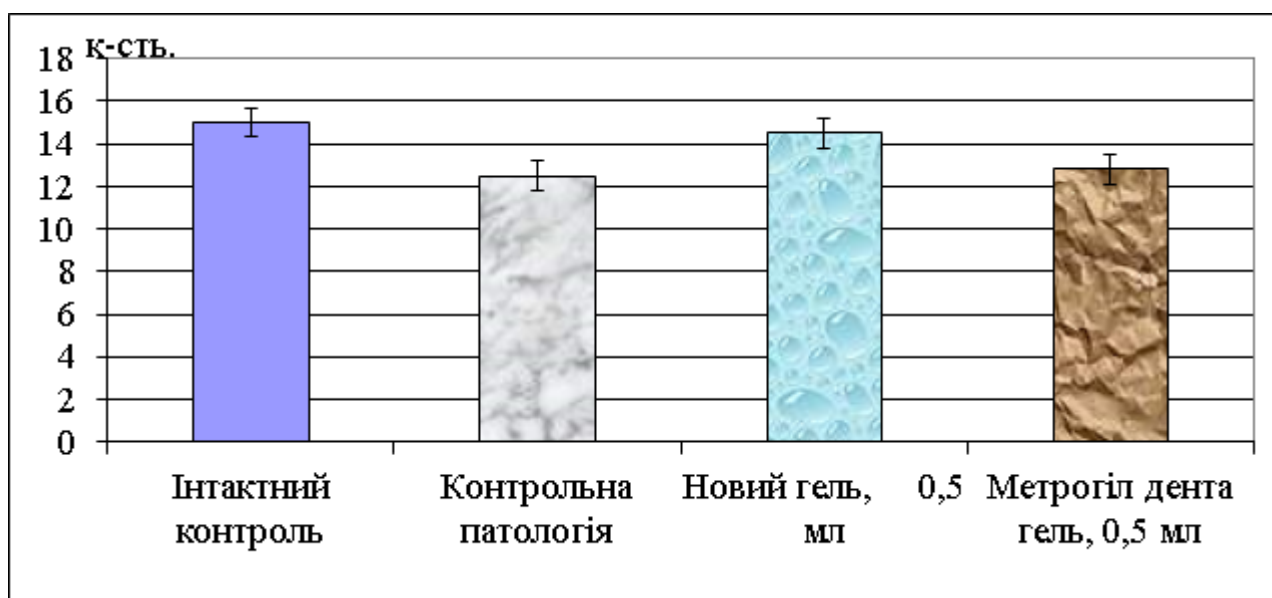
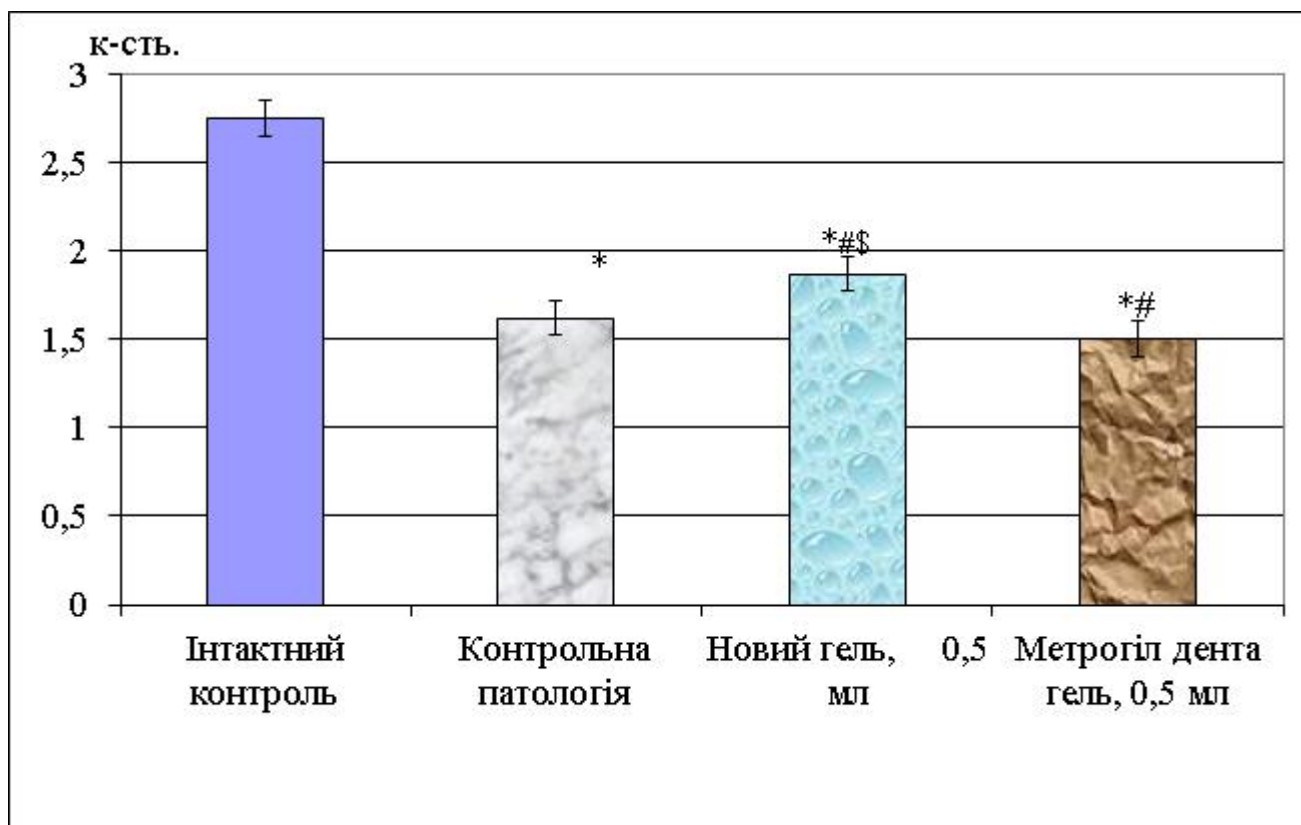


Рис. 4.7 Вплив нового гелю на пошуково-дослідницьку активність щурів за умов експериментального протамінового пародонтиту на 7 добу експерименту, $M \pm m$, $n=8$, по осі ординат – кількість обстеження норок



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо інтактного контролю, ($p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо контрольної патології, ($p < 0,05$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента, ($p < 0,05$).

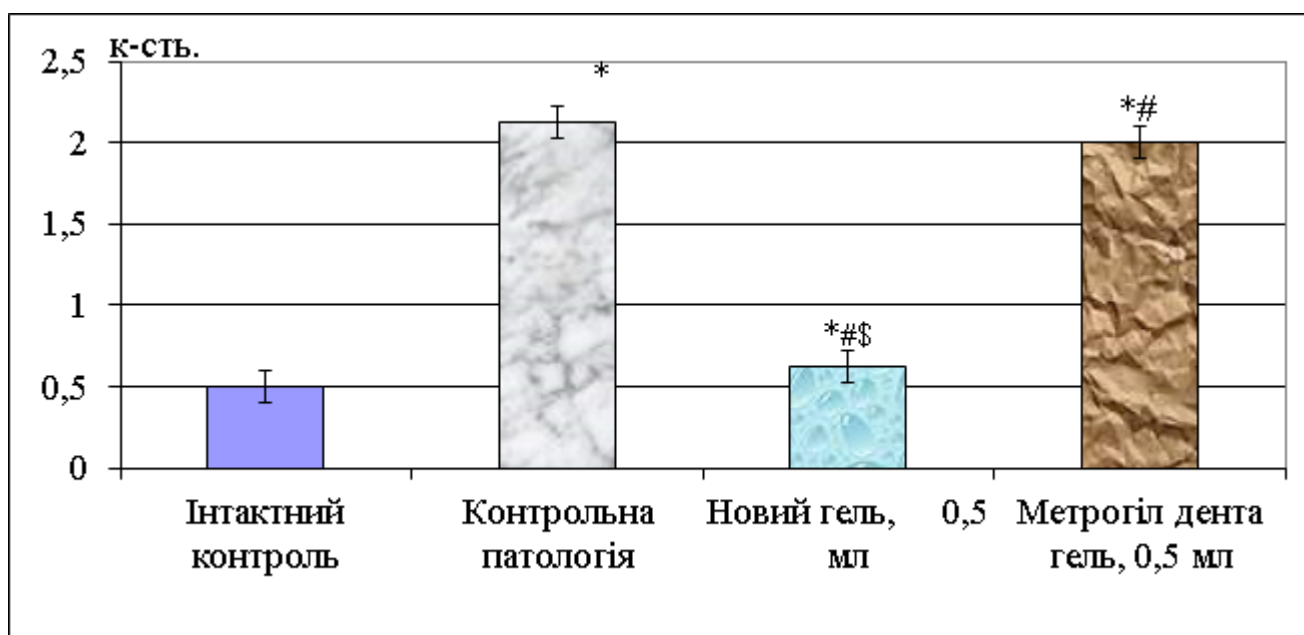
Рис. 4.8 Вплив нового гелю, на емоційний показник (грумінг) щурів за умов експериментального протамінового пародонтиту на 7 добу експерименту, $M \pm m$, $n=8$, по осі ординат – кількість актів грумінгу

У тварин групи контрольної патології значне занепокоєння та тривога верифіковане за вірогідним зниженням у 1,7 разу ($p < 0,05$) актів грумінгу через виражений запальний процес у порожнині рота за умов протамінового пародонтиту (рис. 4.1-4.3). Нанесення на слизові оболонки порожнини рота та ясна нового гелю значно зменшувало набряк, запалення та ерозивно-некротичні прояви (рис. 4.1-4.3) та сприяло відновленню показника грумінгу (рис. 4.8).

Препарат порівняння гель Метрогіл дента вірогідно поступався новому гелю та не мав різниці із тваринами групи контрольної патології (рис. 4.8).

Важливим показником функціональної активності нервової системи є показник вегетативних реакцій (кількість болюсів та уринацій під час тестування), збільшення якого свідчить про наявність стресу, страху, напруженості в дослідних тварин.

Як видно з рис. 4.9, у тварин групи контрольної патології зареєстровано збільшення болюсів та уринацій у 4,2 разу ($p < 0,05$) відносно групи інтактного контролю.



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо інтактного контролю, ($p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо контрольної патології, ($p < 0,05$);
3. \\$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента, ($p < 0,05$).

Рис. 4.9 Вплив нового гелю, на вегетативні реакції щурів за умов експериментального протамінового пародонтиту на 7 добу експерименту, $M \pm m$, $n=8$, по осі ординат – кількість актів дефекацій та уринацій

Новий гель нормалізував вегетативну активність до рівня фізіологічної норми. Такі значні зміни можна пояснити ліквідуванням основної соматичної патології (протамінового пародонтиту) на 7 добу експерименту.

Для препарату порівняння Метрогіл дента показник болюсів та уринацій був на рівні групи контрольної патології.

4.2. Вивчення дії нового гелю за умов експериментального афтозного стоматиту

4.2.1 Вплив нового гелю на клінічні та біохімічні показники на тлі експериментального стоматиту

Стоматит та вдосконалення його лікування є однією з найактуальніших проблем у стоматологічній практиці. Поряд із пародонтитом, стоматит домінує у структурі запальних захворювань порожнини рота [235].

На сьогоднішній день у багатьох країнах світу спостерігається стійка тенденція до зростання кількості запальних захворювань порожнини рота. Розповсюдженість різних ДЗЗП слизової оболонки порожнини рота та пародонту становить у межах 75-90 % серед дітей та досягає 95% серед дорослого населення [236].

Важливим також є кореляційний зв'язок стоматиту з іншими хронічними захворюваннями. За даними Kato S. (2017) [237], доведено, що стоматит також може збільшити ризик місцевої та системної інфекції та значно погіршує якість життя пацієнта.

Доведено, що у патогенезі стоматиту провідну роль відіграє активація процесів ПОЛ, яка викликає збільшення апоптозу та зменшення проліферації з одночасним вивільненням цитокінів, отриманих з кератиноцитів та запускає каскад запалення. У пацієнтів із стоматитом ослаблена ензиматична антиоксидантна система, що і відіграє вирішальну роль у патогенезі.

Стандартна терапія стоматиту спрямована перш за все на ліквідацію патогенної мікрофлори та зниження процесів запалення, але практично не

впливає на баланс системи ПОЛ–АОС, що має вирішальну роль у патогенезі цієї патології.

Вищезазначене стало обґрунтуванням для дослідження фармакологічної дії нового гелю, що містить екстракти кори дуба та алое, за умов експериментального стоматиту, який відтворювали одноразовою 5-секундною аплікацією ватним тампоном 10% розчину натрію гідроксиду на пристінок ротової порожнини між нижньою губою та різцями нижньої щелепи у щурів.

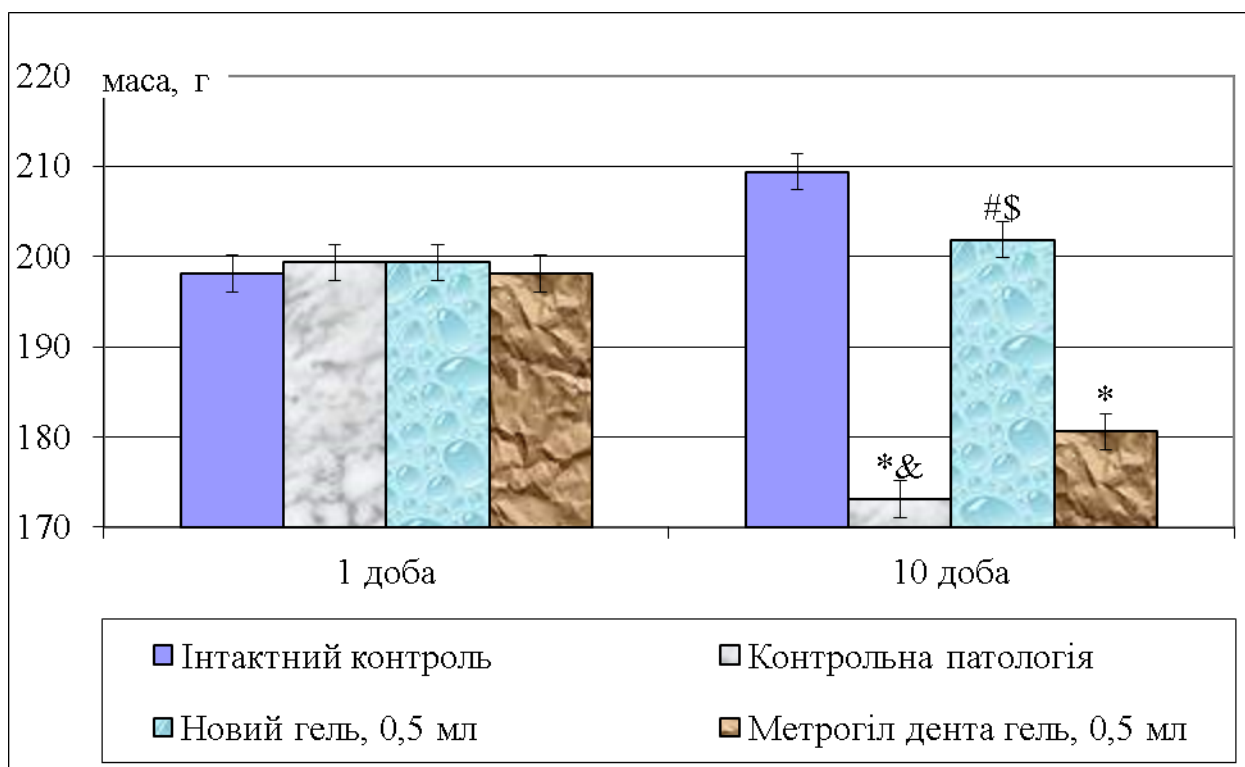
Інтегральним показником стану тварин за умов експериментального стоматиту є маса тіла тварин, яку досліджували на 1 та 10 добу. Результати спостережень наведено на рис. 4.10. Відмічено приріст середньої маси тіла у групи інтактного контролю на 11 г (5%) на 10 добу дослідження, що в межах фізіологічної норми.

Встановлено зменшення маси в групі контрольної патології на 13%, що є наслідком ураження слизової оболонки порожнини рота. У групи, що отримувала новий гель, середня маса збільшилась на 2,5 г (1%), що не мало статистично значущих відмінностей відносно групи інтактного контролю.

Встановлено зменшення маси тіла в групі, що отримували Метрогіл дента, на 10 добу експериментального стоматиту на 9%. Гель Метрогіл дента не викликав вірогідних відмінностей за масою тіла щодо тварин групи контрольної патології.

Таким чином, інтегральний показник приросту маси тіла свідчить, що тварини, яких лікували новим гелем, мали менші клінічні прояви експериментального афтозного стоматиту та мали змогу безболісно харчуватися.

Клінічні прояви експериментального стоматиту, вплив нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, та препарату порівняння Метрогіл дента наведено на рис. 4.11-4.14.



Примітки:

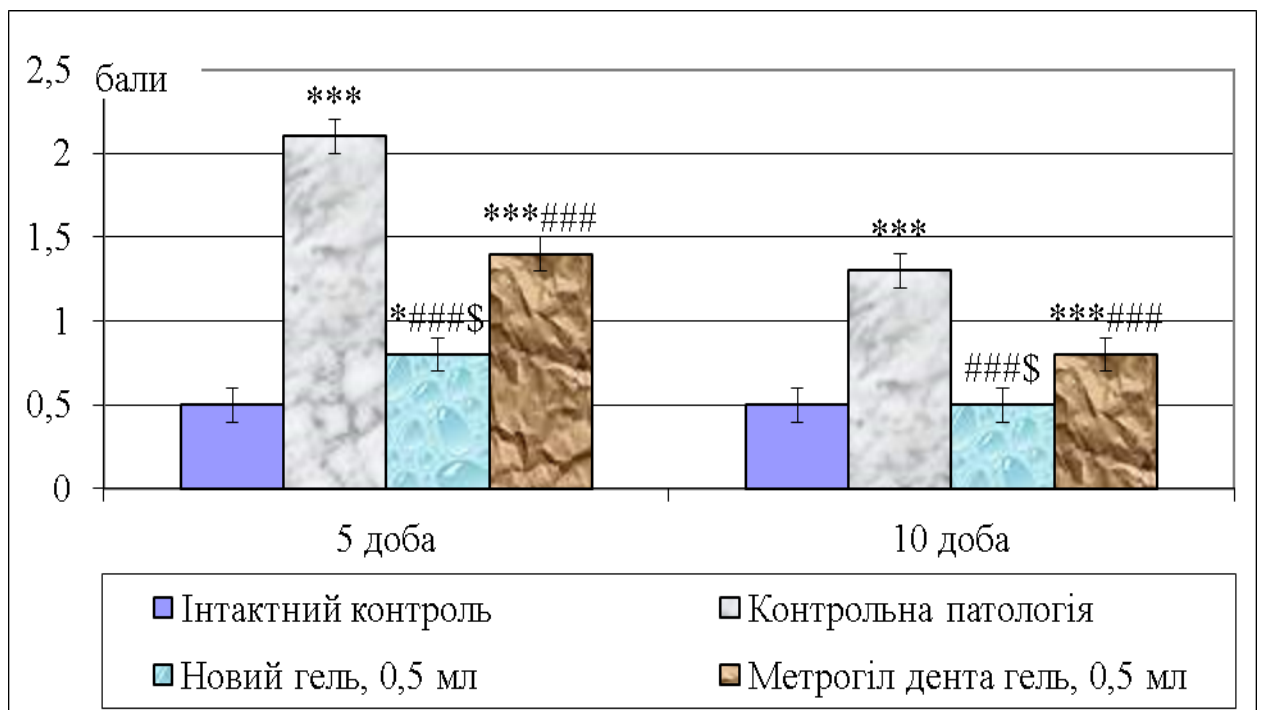
1. * – різниця показників вірогідна щодо інтактного контролю ($p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо контрольної патології ($p < 0,05$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента ($p < 0,05$);
4. & – різниця показників вірогідна щодо тієї же групи на 1 добу експерименту ($p < 0,05$).

Рис. 4.10 Зміна маси тіла щурів з моделлю стоматиту під впливом нового гелю та препарату порівняння

У тварин групи контрольної патології експериментальний стоматит характеризувався значними клінічними проявами. На 5 добу дослідження, було зареєстровано значну гіперемію слизової оболонки порожнини рота (2,1 б), набряк (3 б), ерозивно-некротичні зміни (2,7 б), збільшення виразності ясеневі борозенки (2,3 б); на 10 добу дослідження ці показники мали деяку тенденцію до зниження, але залишились вкрай високими (1,3 б – 1,7 б – 1,6 б – 1,3 б відповідно).

У тварин, що отримували лікування новим гелем, спостерігали потужну активацію репаративних процесів слизової оболонки порожнини рота, що

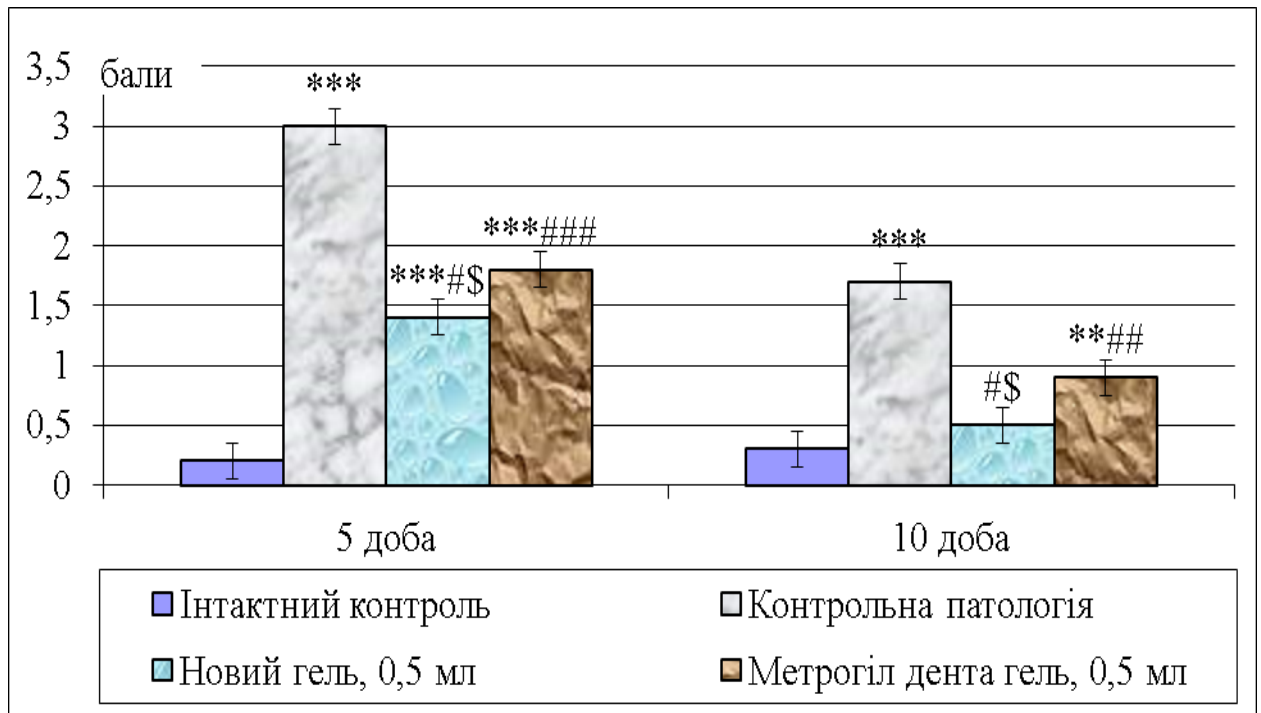
верифіковано за достовірним зниженням інтенсивності клінічних проявів стоматиту. На 5 добу експериментального стоматиту в групі нового гелю відбувалось зниження гіперемії слизової оболонки порожнини рота у 2,6 разу, набряку у 2,1 разу, ерозивно-некротичних явищ у 2,4 разу, зменшення виразності ясеневі борозенки у 2,9 разу. На 10 добу розвитку патології, зазначені показники були максимально наближені до показників інтактних щурів.



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо інтактного контролю (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо контрольної патології (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента (\$ – $p < 0,05$).

Рис. 4.11 Клінічні прояви експериментального стоматиту, гіперемія слизової оболонки порожнини рота на 5 та 10 добу експерименту, по осі ординат – гіперемія у балах



Примітки:

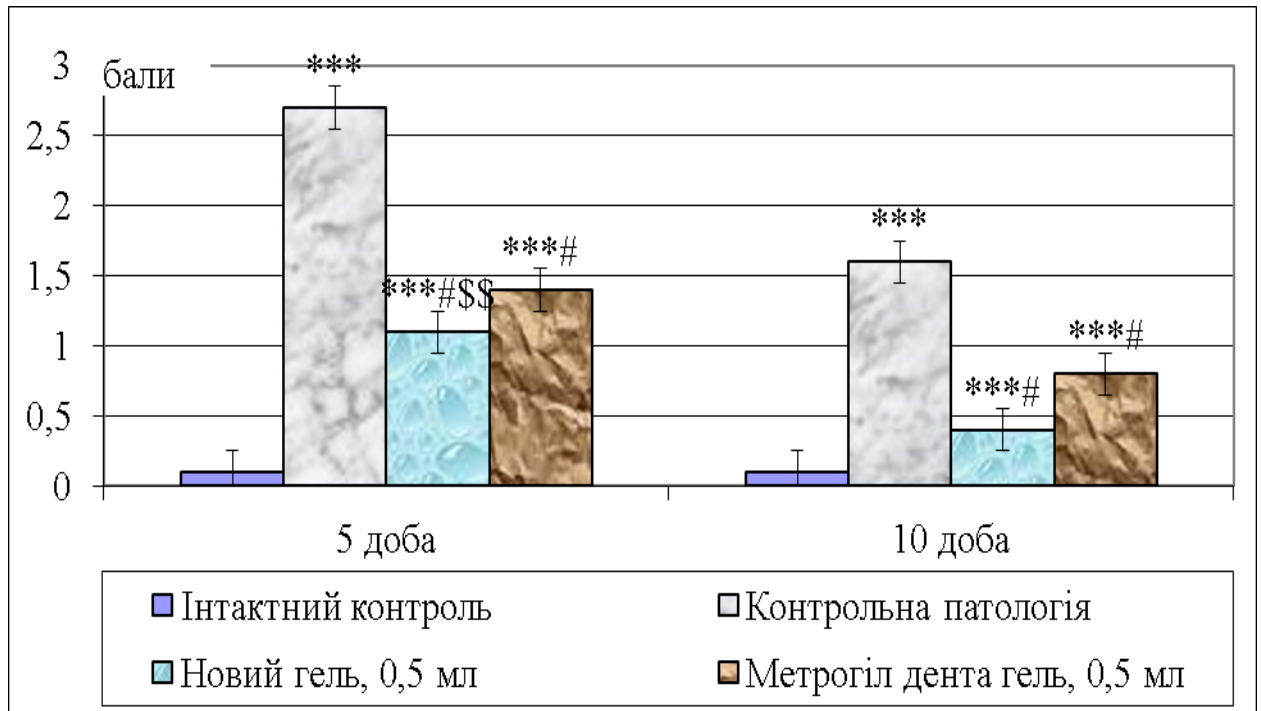
1. * – різниця показників вірогідна щодо інтактного контролю (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо контрольної патології (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента (\$ – $p < 0,05$).

Рис. 4.12 Клінічні прояви експериментального стоматиту, набряк слизової оболонки порожнини рота на 5 та 10 добу експерименту, по осі ординат – набряк слизової оболонки порожнини у балах

Нанесення на уражену розчином натрію гідроксиду слизову оболонку порожнини рота препарату порівняння Метрогіл дента гель, вірогідно знижувало клінічні прояви стоматиту порівняно з такими в групі контрольної патології, але вірогідно поступалося новому гелю.

Вищу ефективність нового гелю у лікуванні стоматиту можна пояснити його комплексним складом. Біологічно активні речовини екстракту алое та екстракту кори дуба, як відомо з літератури та з наших попередніх досліджень, чинять виразну протизапальну, мембранопротекторну,

репаративну дію та перешкоджають інфікуванню уражених ділянок за рахунок антибактеріальної та антиоксидантної активності (флавоноїди: кверцетин, міріцетин; антрахінони: емодин, реїн; дубильні речовини: катехін, танін, та ін.).



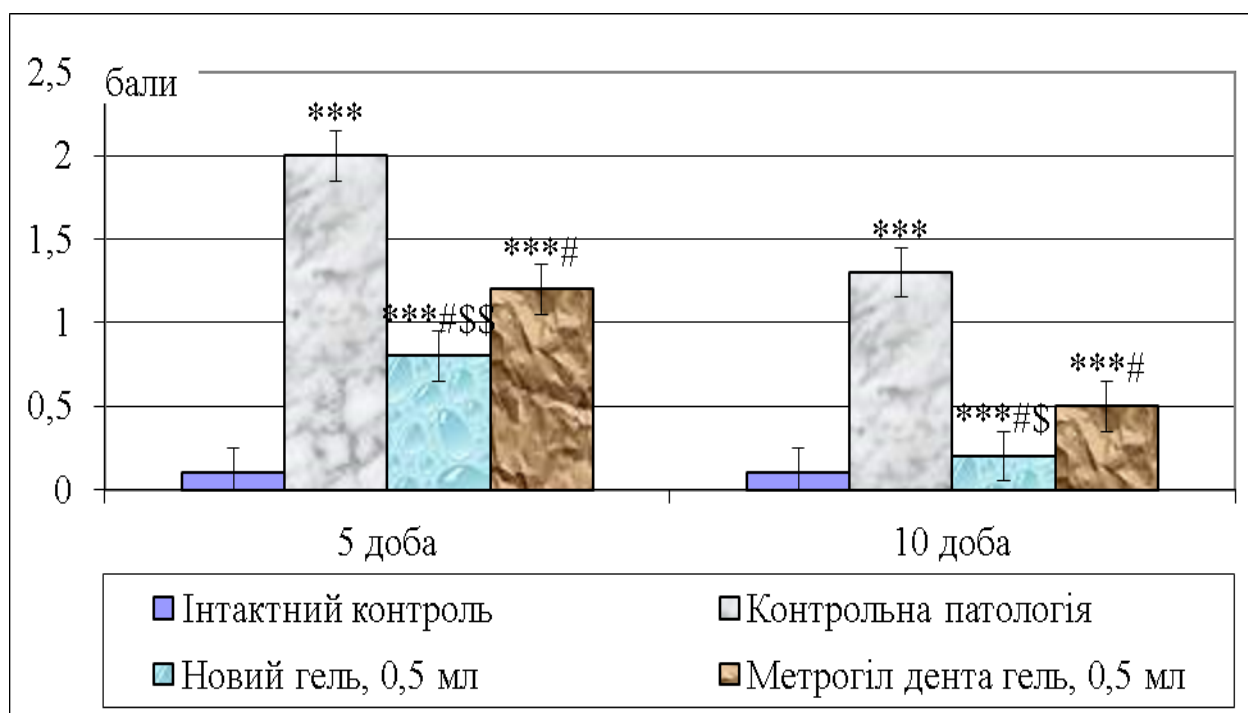
Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо інтактного контролю (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо контрольної патології (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента (\$ – $p < 0,05$; \$\$ – $p < 0,01$).

Рис. 4.13 Клінічні прояви експериментального стоматиту: ерозивно-некротичні зміни слизової оболонки порожнини рота на 5 та 10 добу експерименту, по осі ординат – ерозивно-некротичні зміни слизової оболонки порожнини рота у балах

Метрогіл дента гель містить метронідазолу бензоат, що має протипрозою та протибактеріальну дію, та хлоргексидину глюконат,

антисептик бактерицидної дії. Препарат активний щодо широкого кола вегетативних форм грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів, а також дріжджів, дерматофітів та ліпофільних вірусів. Відповідно за репаративною та мембранопротекторною дією Метрогіл дента гель значно поступається новому гелю, що й було доведено у даному експерименті.



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо інтактного контролю (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо контрольної патології (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента гель (\$ – $p < 0,05$; \$\$ – $p < 0,01$).

Рис. 4.14 Клінічні прояви експериментального стоматиту, стан ясневої борозенки на 5 та 10 добу експерименту, по осі ординат – стан ясневої борозенки у балах

Про те, що експериментальна патологія набула системного характеру, свідчить розвиток лейкоцитозу в тварин групи контрольної патології (табл.

4.3.). На 5 добу в тварин групи контрольної патології кількість лейкоцитів була у 2,2 разу вище за фізіологічний рівень (інтактні тварини) на 10 добу – в 1,6 разу.

ШОЕ на тлі експериментального стоматиту у нелікованих тварин на 5 та 10 добу перевищувала показник інтактних тварин у 3,2 та 2,2 разу відповідно. Вказані зміни характеризують виразний запальний процес.

Нанесення нового гелю, що містить екстракти кори дуба та алое, у лікувальному режимі сприяло вірогідному зниженню показників ШОЕ та лейкоцитів на 5 та 10 добу експерименту відносно групи контрольної патології. Слід зазначити, що за впливом на ШОЕ та вміст лейкоцитів як маркерів системного запального процесу новий гель дещо перевищував ефективність препарату порівняння Метрогіл дента гель.

Стоматит характеризувався значним порушенням балансу ПОЛ-АОС (табл. 4.4).

Про напругу в АОС тварин зі стоматитом свідчить збільшення у 2 рази ТБК-реактивів у сироватці крові, збільшення цього показника на 52 % у гомогенаті язика та зниження як ферментативної, так і неферментативної активності ендогенної АОС, що верифіковано за зменшенням активності каталази на 21 %, відновленого глутатіону на 42%.

Новий гель чинив потужну антиоксидантну дію, яка характеризувалася вірогідним зменшенням відносно групи контрольної патології вмісту продуктів ПОЛ, а саме ТБК-реактивів у сироватці крові та гомогенаті язика в 1,8 та 1,4 разу відповідно та нормалізації ендогенного антиоксидантного захисту – підвищення вмісту ВГ на 35 %, активності каталази на 19 %.

Метрогіл дента гель за впливом на баланс ПОЛ-АОС вірогідно поступався новому гелю, що можна пояснити тим, що БАР екстрактів кори дуба (дубильні речовини) та алое (антрахінони, біофлавоноїди) чинять антирадикальну дію, утримують вільні радикали та активують ферментативну та неферментативну ланки АОС.

Таблиця 4.3

Вплив досліджуваних засобів на ШОЕ та лейкоцитоз за умов експериментального стоматиту (n=8, у групі)

Група	ШОЕ, мм/год		Лейкоцити, 10^9 /л	
	5 доба	10 доба	5 доба	10 доба
Інтактний контроль	$1,51 \pm 0,06$	$1,48 \pm 0,03$	$9,21 \pm 0,10$	$9,20 \pm 0,05$
Контрольна патологія	$4,81 \pm 0,06^*$	$3,30 \pm 0,06^*$	$20,7 \pm 0,94^*$	$15,0 \pm 0,46^*$
Новий гель	$3,05 \pm 0,19^{*##}$	$1,97 \pm 0,06^{*##}$	$16,2 \pm 1,16^{*#}$	$10,4 \pm 0,59^{##}$
Метрогіл дента	$3,50 \pm 0,08^{*##}$	$2,21 \pm 0,09^{*##}$	$14,6 \pm 0,26^{*##}$	$11,1 \pm 0,29^{*##}$

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи інтактного контролю, (* – $p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$);

У тварин групи контрольної патології вміст ЦІК середнього розміру зріс на 42% ($p < 0,05$) відносно групи інтактного контролю.

Зміни роботи імунної системи, що відбувались за умов експериментального афтозного стоматиту, наведено на рис. 4.15.

Новий гель у тваринам з експериментальним афтозним стоматитом нормалізував роботу імунної системи, що верифіковано за концентрацією ЦІК середнього розміру в крові в межах фізіологічної норми, на відміну від препарату порівняння Метрогіл дента гель, де вміст ЦІК не мав достовірних відмінностей щодо показника контрольної патології.

Таблиця 4.4

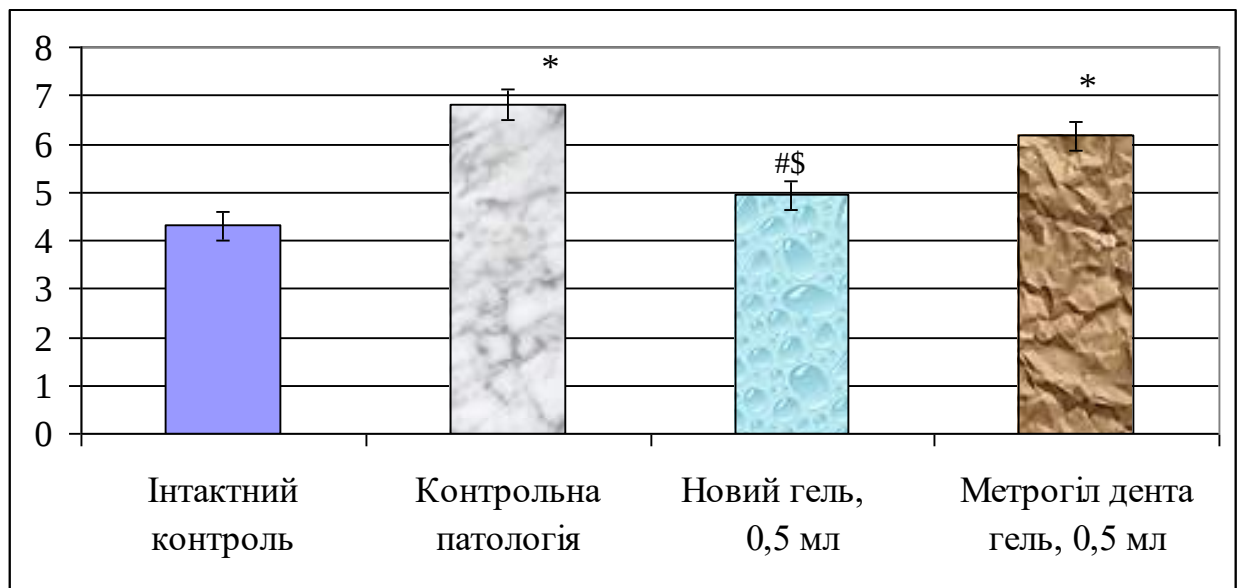
Вплив досліджуваних засобів на показники балансу ПОЛ-АОС за умов експериментального стоматиту (n=8, у групі)

Група	ТБК- реагенти, мкмоль/л	ТБК- реагенти, мкмоль/г	ВГ, ум.од	Каталаза, мккат/кг
	Сироватка крові	Гомогенат язика		
Інтактний контроль	$0,80 \pm 0,05$	$20,8 \pm 0,66$	$22,4 \pm 0,75$	$6,40 \pm 0,12$
Контрольна патологія	$1,62 \pm 0,06$ ***	$31,6 \pm 0,8$ ***	$13,1 \pm 0,72$ ***	$4,98 \pm 0,14$ ***
Новий гель	$0,91 \pm 0,05$ ###\$	$21,9 \pm 0,85$ ####\$	$20,2 \pm 0,37$ *####\$\$	$6,20 \pm 0,12$ ####\$\$
Метрогіл дента гель	$1,12 \pm 0,06$ **###	$27,4 \pm 0,59$ ***##	$16,1 \pm 0,64$ ***#	$5,30 \pm 0,10$ ***

Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи інтактного контролю, (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, (# – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента гель, (\$ – $p < 0,05$; \$\$ – $p < 0,01$; \$\$\$ – $p < 0,001$)

На моделі експериментального афтозного стоматиту, доведено, що новий гель, який містить екстракти алое та кори дуба мав значні переваги перед препаратом порівняння Метрогіл дента гель. Новий гель статистично значуще впливав на всі ланки патогенезу стоматиту, особливо слід відзначити його нормалізуючий вплив на систему ПОЛ-АОС та імунну систему.



Примітки:

1. * – різниця показників вірогідна щодо групи інтактного контролю, (* – $p < 0,05$);
2. # – різниця показників вірогідна щодо групи контрольної патології, (# – $p < 0,05$);
3. \$ – різниця показників вірогідна щодо препарату порівняння Метрогіл дента гель, (\$ – $p < 0,05$)

Рис. 4.15 Вплив нового гелю, на вміст ЦІК середнього розміру за умов експериментального афтозного стоматиту на 7 добу експерименту, $M \pm m$, $n=8$, по осі ординат вміст ЦІК ум. од.

4.2.2 Вивчення морфологічного стану слизової оболонки нижньої губи та ясна щурів за умов експериментального стоматиту

З метою вивчення морфологічного стану слизової оболонки нижньої губи та ясна щурів на 10 день експериментального афтозного стоматиту вилучали нижню губу та ясна у щурів всіх груп.

Тварин групи інтактного контролю мали нормальний стан поверхні нижньої губи та ясна (рис. 4.16, 4.17). На сагітальних зрізах нижньої губи

чітко розрізняються всі її зони (рис. 4.16). Зовнішня поверхня губи являє собою звичайну шкіру з типовим епідермісом, дермою, численними волосяними фолікулами, сальними залозами. Сполучнотканинні сосочки дерми під епітелієм доволі численні, добре васкуляризовані. Стан волокнистих структур звичайний (рис. 4.16).

Епітелій ясен широкий, багат шаровий плоский зроговілий. Всі шари чітко простежуються, клітини морфологічно повноцінні. Сполучнотканинні сосочки власної пластинки слизової оболонки ясен добре розвинуті, часто глибоко занурюються у епітеліальний шар. Судини мікроциркулярного русла помірно кровонаповнені, частково порожні. Підслизовий шар відсутній (рис. 4.17).

У тварин групи контрольної патології на тлі експериментального стоматиту відзначали значні деструктивні явища клітин внутрішньої поверхні нижньої губи та ясна. У слизовій нижньої губи поверхневі шари дефекту являють собою доволі щільні некротичні маси, дно – грануляційна тканина, що заміщує власну пластинку слизової оболонки, підслизову оболонку та підлеглі м'язові волокна. Грануляції помірно васкуляризовані, багаті на клітинний вміст, у глибоких зонах з ознаками волокноутворення (рис. 4.18).

В яснах епітеліальний пласт та верхні відділи власної пластинки повністю зруйновано, видно виразний набряк, а в глибоких шарах власної пластинки слизової містяться осередки грануляційної тканини. На відміну від слизової оболонки губи в яснах чітко видно крайову епітелізацію, але ще без диференціювання шарів у неширокому пласті. Ріст епітеліального клину відбувається під некротичні маси (рис. 4.19).

Нанесення гелю Метрогіл дента сприяло частковому відновленню досліджуваних показників. У слизовій оболонці нижньої губи на місці колишніх виразок видно м'який рубець, прикритий багат шаровим епітелієм. Субепітеліально іноді виявлялись дрібні крововили (рис. 4.20).

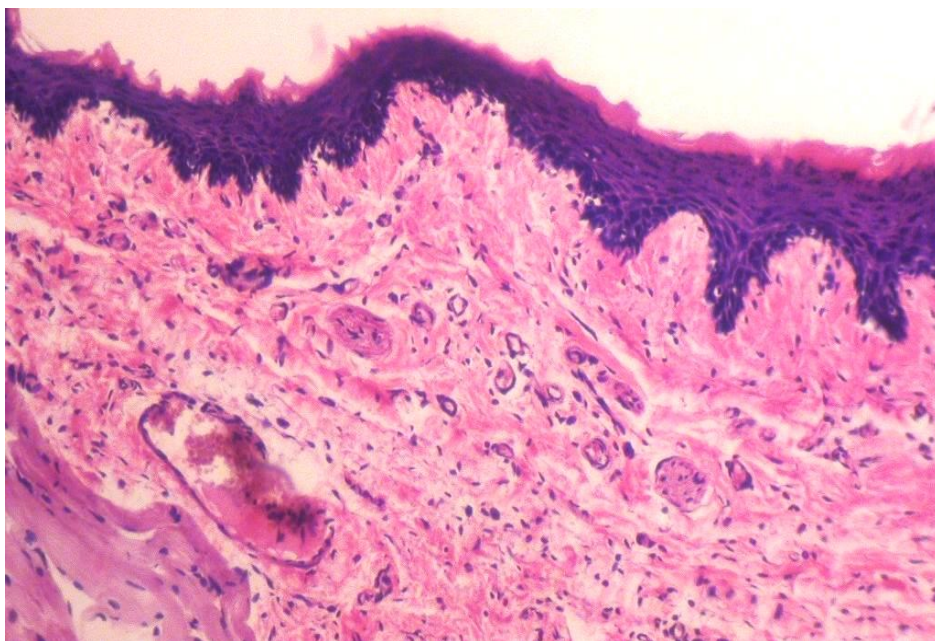


Рис. 4.16 Препарат внутрішньої поверхні нижньої губи інтактного щура. Нормальний стан слизової оболонки. Гематоксилін-еозин. x100.

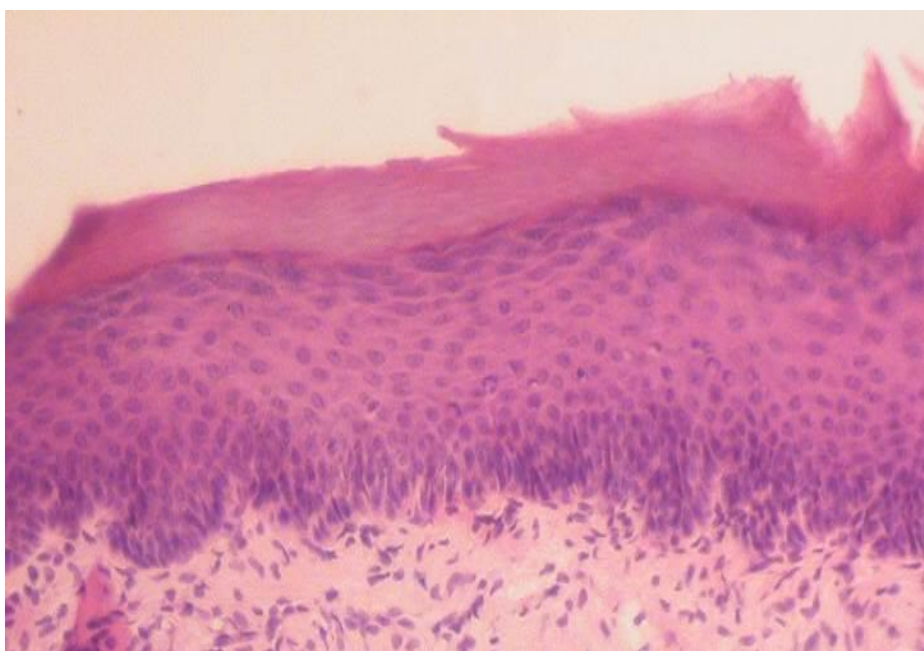


Рис. 4.17 Препарат ясна інтактного щура. Нормальний стан багатошарового плоского зроговілого епітелію, власної пластинки слизової оболонки. Гематоксилін-еозин. x200.

У кожної третьої тварини з цієї групи виявлені незагоєні доволі обширні виразкові дефекти слизової оболонки нижньої губи. Приблизно на $\frac{1}{2}$ обсягу дефекту заповнювали некротизовані тканини та молода грануляційна тканина (рис. 4.21).

Виразковий дефект виявлено також у слизовій оболонці на ділянці ясеневого краю. Спостерігали секвестрацію деструктивних тканин, виразний набряк підлеглої зони, крайову епітелізацію (рис. 4.22).

На відміну від контрольної патології, у 83,3% щурів, яких лікували новим гелем, у слизовій оболонці нижньої губи виразкові пошкодження повністю загоєні. Колишній дефект заповнює доволі зріла пухка волокниста тканина, поверхня повністю епітелізована (рис. 4.23).

Епітелізація поверхні виразок відбувалась мляво. На прилеглих до виразок ділянках епітеліальний пласт був потовщений, межі шарів невиразні, клітини дистрофічно змінені. Строма власної пластинки слизової оболонки цих ділянок була виразно набрякла (рис. 4.24). У решти 33,33% тварин на місці аплікації ватного тампону, просякненого їдкою луговиною, у слизовій оболонці нижньої губи спостерігали загоєний виразковий дефект.

Колишній дефект заповнено пухкою волокнистою тканиною, прикрито потовщеним епітеліальним пластом, в якому простежено ознаки акантозу (видовження міжсосочкових відростков) та гіперкератозу (збільшення рогового шару), дистрофію епітеліальних клітин (рис. 4.25).

Кровоносні судини були розширені, повнокровні. У ясно цих щурів простежено зміни гіпертрофічного характеру – виразне потовщення пласта, акантоз та гіперкератоз, збережені ознаки запалення (рис. 4.26). Деструктивно-запальні зміни епітелію та власної пластинки слизової оболонки були відсутні, або мали місце незначні залишки запальної реакції субепітеліально (рис. 4.27).

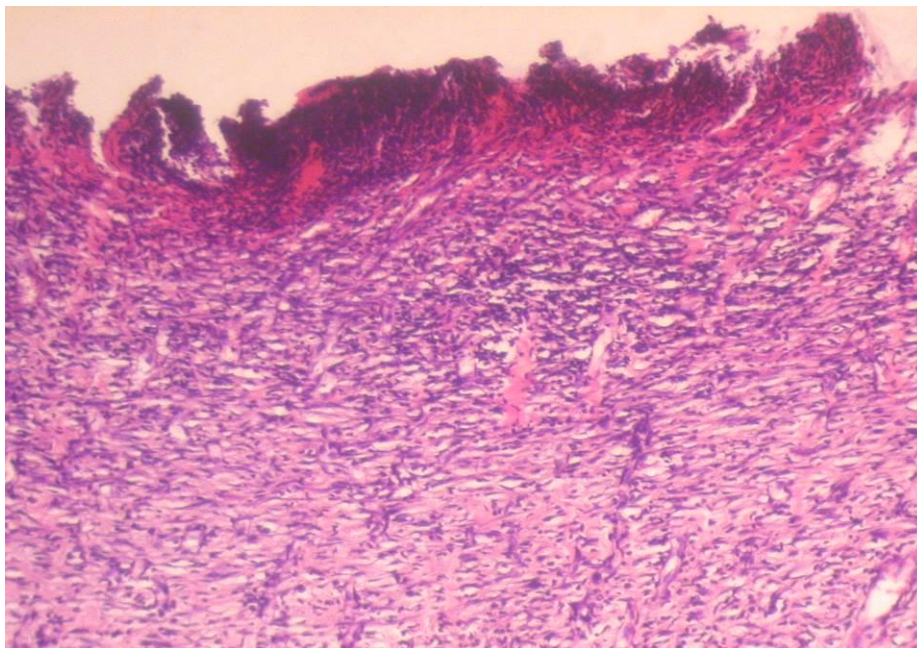


Рис. 4.18 Препарат внутрішньої поверхні нижньої губи щура після аплікації їдкого натрію. Виразковий дефект слизової оболонки з некротичними масами в поверхневих шарах, грануляційною тканиною у зоні дна. Гематоксилін-еозин. x200.

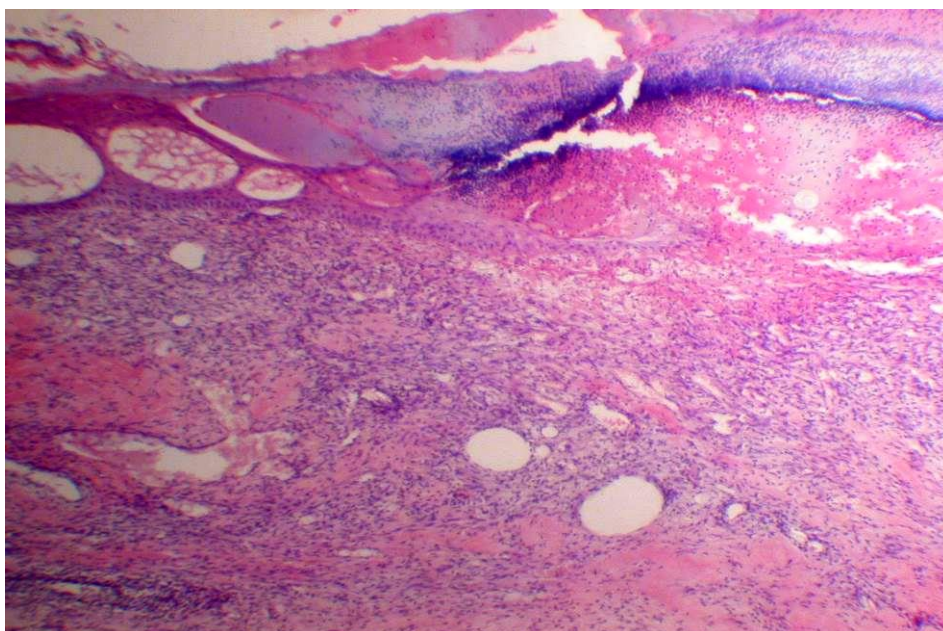


Рис. 4.19 Препарат ясна щура після аплікації їдкого натрію. Некроз верхніх відділів слизової оболонки, грануляційна тканина в глибоких шарах власної пластинки, крайова регенерація епітелію. Гематоксилін-еозин. x100

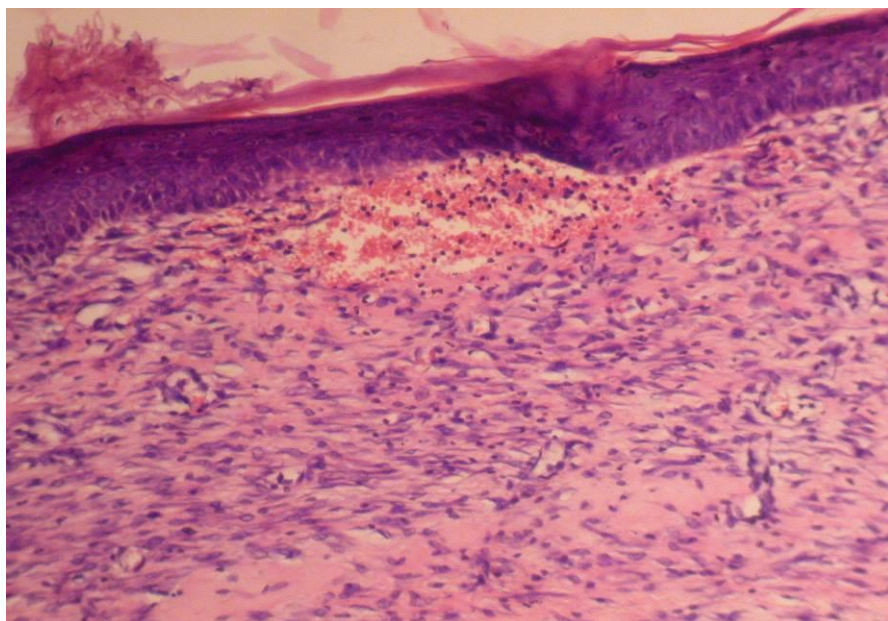


Рис. 4.20 Препарат внутрішньої поверхні нижньої губи щура, якого лікували гелем Метрогіл дента. М'який рубець, прикритий багатошаровим зроговілим епітелієм у слизовій оболонці. Дрібний крововилив субепітеліально. Гематоксилін-еозин. x200.

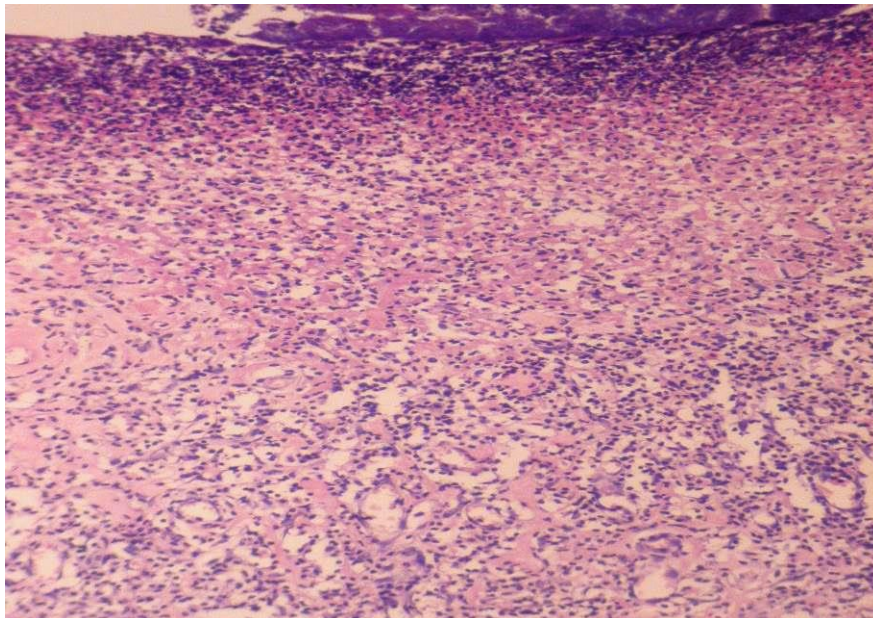


Рис. 4.21 Препарат внутрішньої поверхні нижньої губи щура, якого лікували гелем Метрогіл дента. Виразковий дефект слизової оболонки, заповнений приблизно на $\frac{1}{2}$ обсягу некротизованими тканинами та молодого грануляцією. Гематоксилін-еозин. x200.

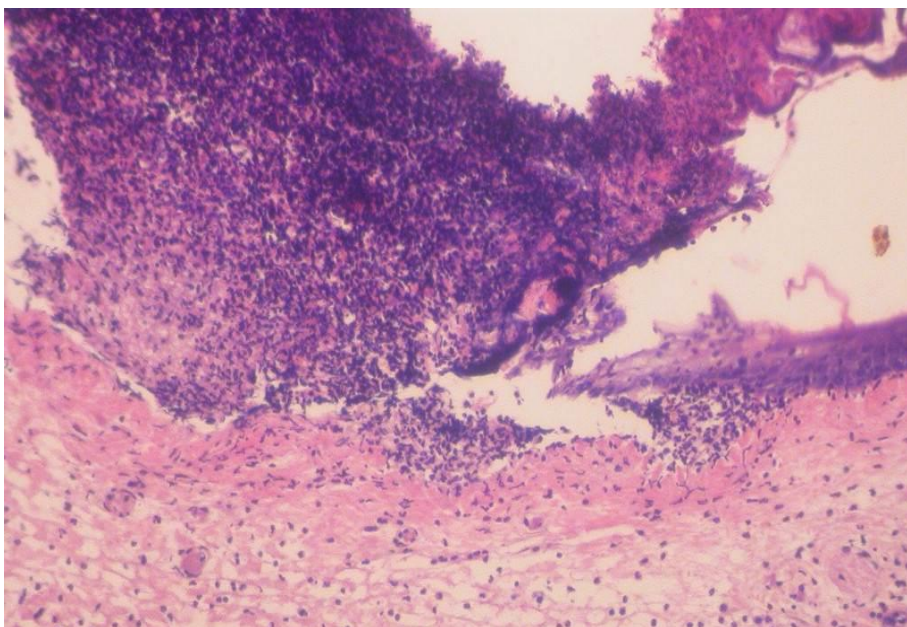


Рис. 4.22 Препарат ясна щура, якого лікували гелем Метрагіл дента. Виразковий дефект слизової оболонки із секвестрацією некротизованих тканин, крайовою епітелізацією під некрозом. Гематоксилін-еозин. x200.

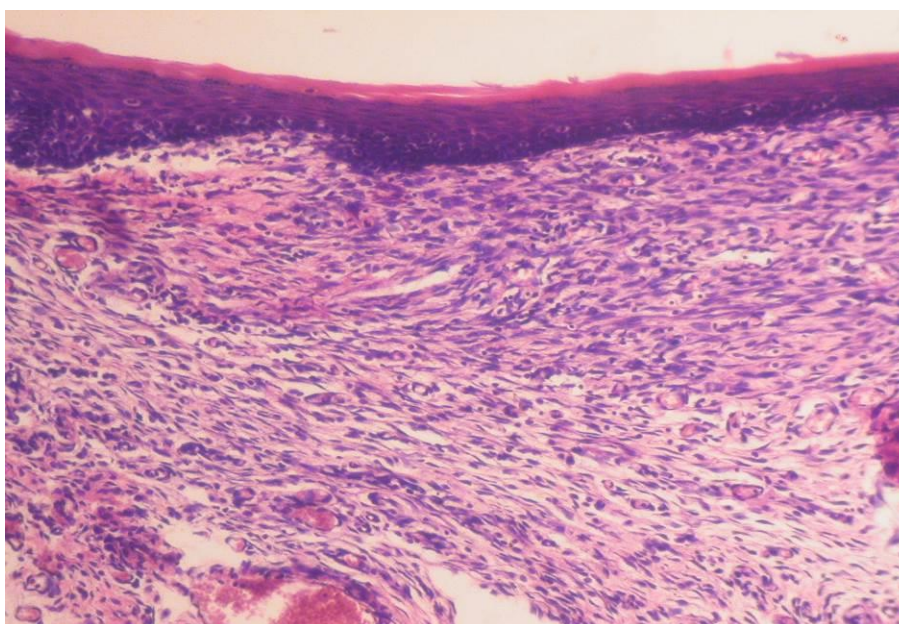


Рис. 4.23 Препарат внутрішньої поверхні нижньої губи щура, якого лікували новим гелем. Повне загоєння колишнього дефекту у слизовій оболонці. Новоутворена волокниста тканина прикрита дещо потовщеним епітеліальним пластом без ознак акантозу. Гематоксилін-еозин. x200.

Лише у 16,7% випадків виявлена невелика виразка слизової оболонки нижньої губи з некрозом поверхневих шарів та молодою грануляцією приблизно до $\frac{1}{2}$ обсягу дефекту. У прилеглих до виразки зонах слизової оболонки видно набряк сполучнотканинної складової стромы під потовщеним пластом епітелію (рис. 4.28).

В епітеліальному пласті ясен цього щура спостерігали одиничний дрібний дефект з порушенням структури. Він прикритий регенератом епітелію, глибина його не розповсюджувалася за межі епітеліального пласта. У власній пластинці слизової оболонки мали місце помірні ознаки неспецифічного запалення (рис. 4.29). Після лікування препаратом порівняння гелем Метрогіл-Дента видно гіпертрофію епітеліального пласту, гіперкератоз, ознаки акантозу (рис. 4.30). У слизовій оболонці ясен цих щурів також відсутні помітні деструктивно-запальні зміни, помічено лише гіпертрофію епітелію, ознаки акантозу (рис. 4.31).

Після лікування препаратом порівняння гелем Метрогіл дента в пристінку рота в 66,7% щурів були відсутні виразкові пошкодження слизової оболонки нижньої губи та ясен. У слизовій оболонці ясен також відсутні помітні деструктивно-запальні зміни, помічено лише гіпертрофію епітелію. У частини щурів прискорювався процес загоєння дефектів до строку спостереження, відбувалося заміщення їх м'яким рубцем та повна епітелізація поверхні, а в інших – на день дослідження практично повністю відновлювався структурно-функціональний статус слизової оболонки.

Ці дослідження свідчать, що використання рослинних засобів передбачає застосування препаратів, які мають протизапальну, в'язучу, протимікробну та протиалергійну дію. Місцеве та внутрішнє застосування лікарських рослин і препаратів на їх основі має високу ефективність як у лікуванні, так і в профілактиці хвороб пародонта.

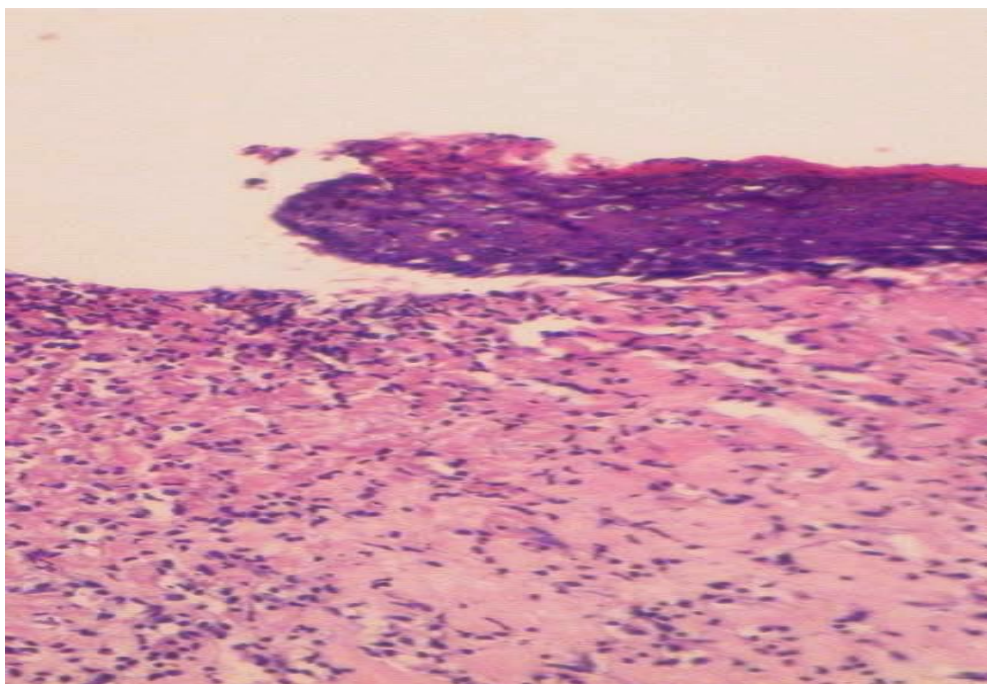


Рис. 4.24 Препарат внутрішньої поверхні нижньої губи щура після аплікації їдкого натрію. Слизова оболонка прилеглої до виразки ділянки. Відсутність крайової епітелізації, потовщення епітеліального пласта, дистрофія епітеліальних клітин, набряк строми. Гематоксилін-еозин. x200.

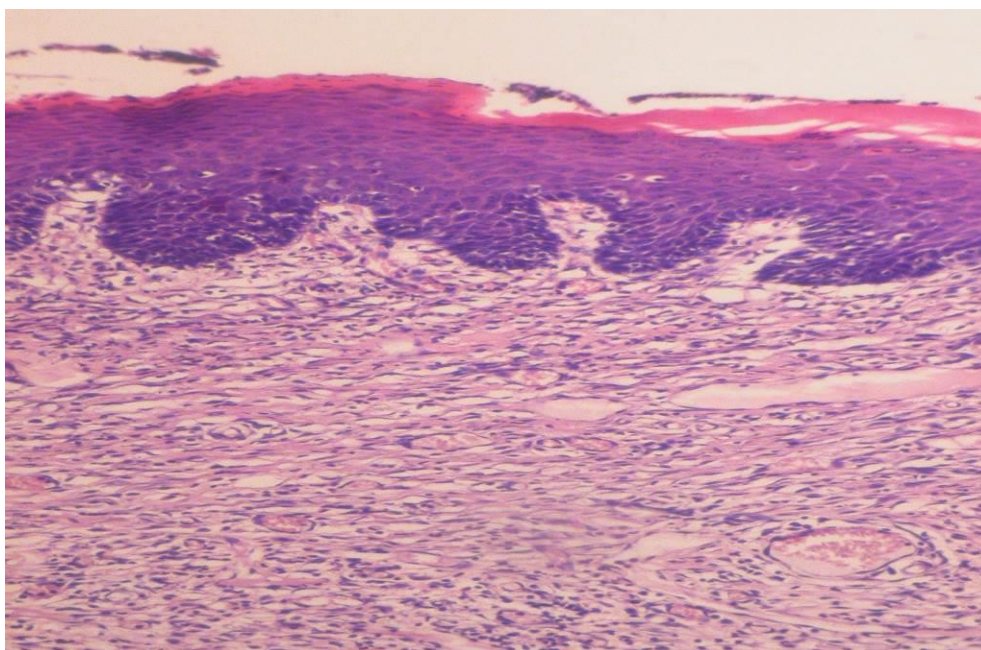


Рис. 4.25 Препарат внутрішньої поверхні нижньої губи щура після аплікації їдкого натрію. Пухка волокниста тканина заповнює колишній виразковий дефект, прикритий потовщеним епітеліальним пластом з ознаками акантозу, гіперкератозу, вакуольною дистрофією епітеліальних клітин. Гематоксилін-еозин. x200.

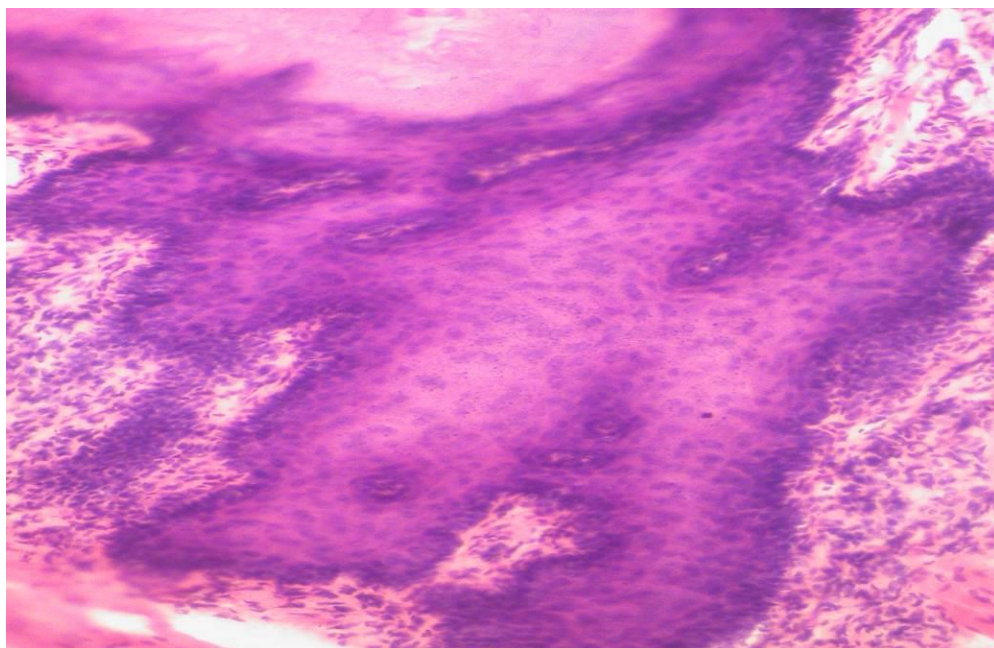


Рис. 4.26 Препарат ясна щура після аплікації їдкого натрію. Гіпертрофія епітелію, гіперкератоз, акантоз. Запальна реакція у власній пластинці слизової оболонки. Гематоксилін-еозин. х200.

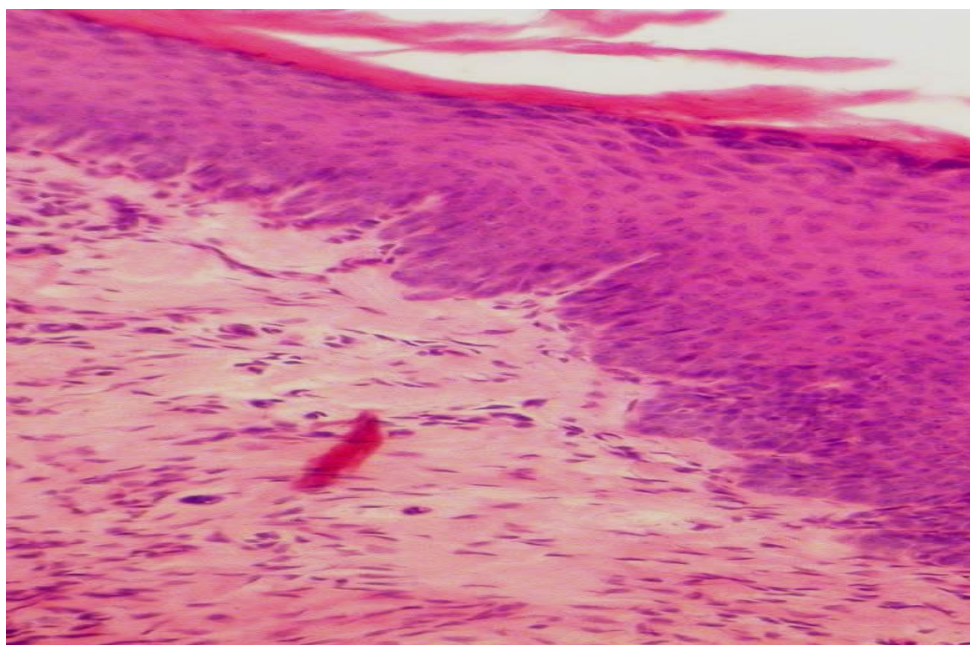


Рис. 4.27 Препарат ясна щура, якого лікували новим гелем. Нормальний стан слизової оболонки, дуже обмежені вогнищеві залишки запальної реакції субепітеліально. Гематоксилін-еозин. х200.

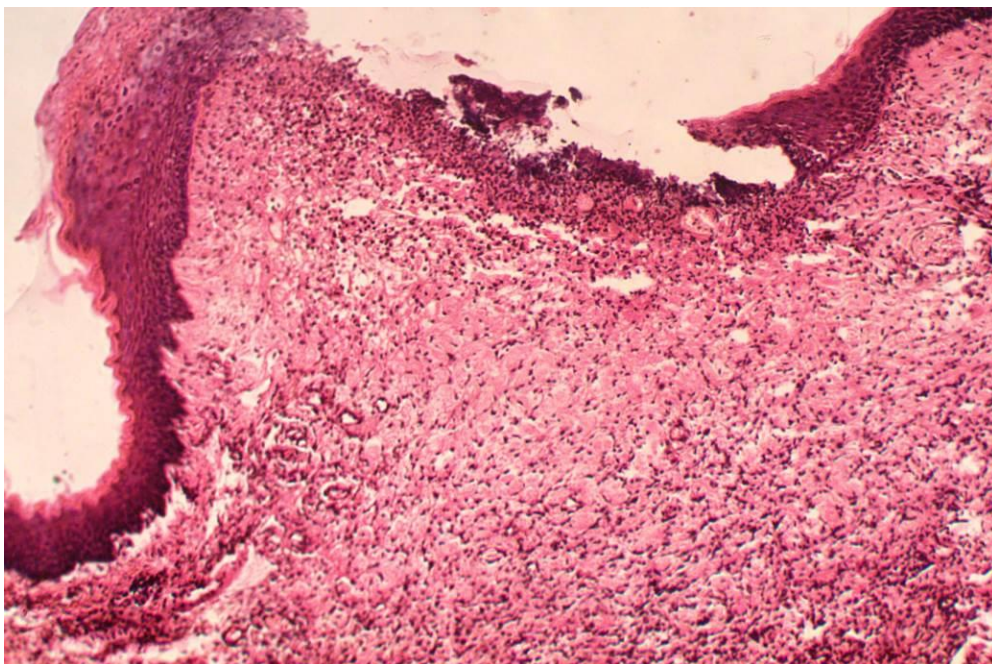


Рис. 4.28 Препарат внутрішньої поверхні нижньої губи щура, якого лікували новим гелем. Невелика виразка слизової оболонки з клітинним детритом у поверхневих шарах та молодого грануляцією під ними. Гематоксилін-еозин. x100.

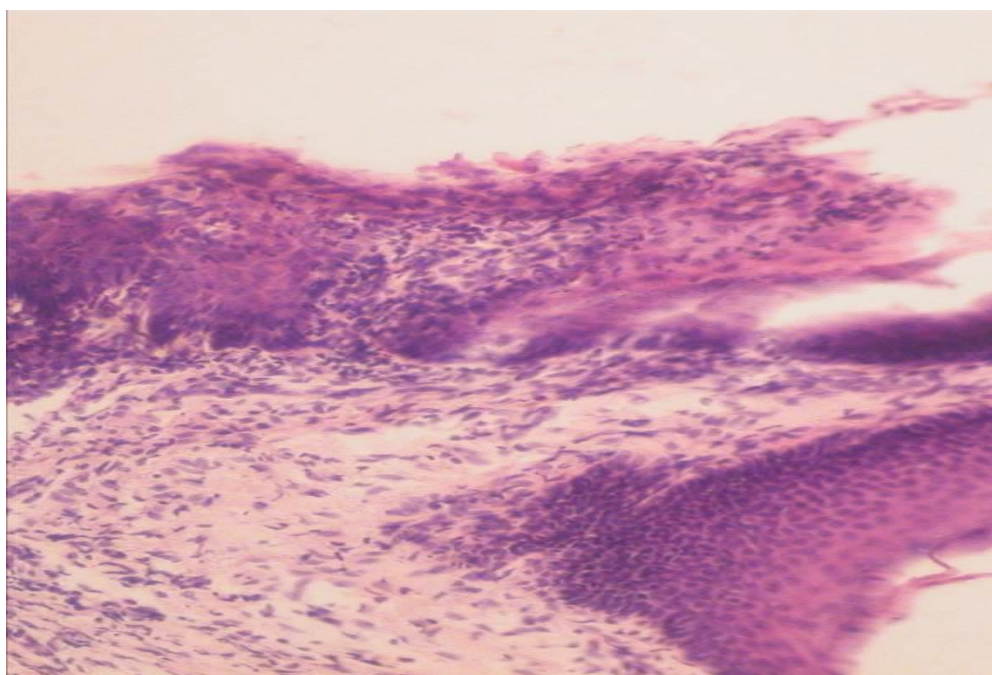


Рис. 4.29 Препарат ясна щура, якого лікували новим гелем. Дрібний дефект, глибина якого обмежена епітеліальним пластом, прикритий регенератом епітелію, заповнений насиченою клітинами сполучною тканиною. Гематоксилін-еозин. x200.

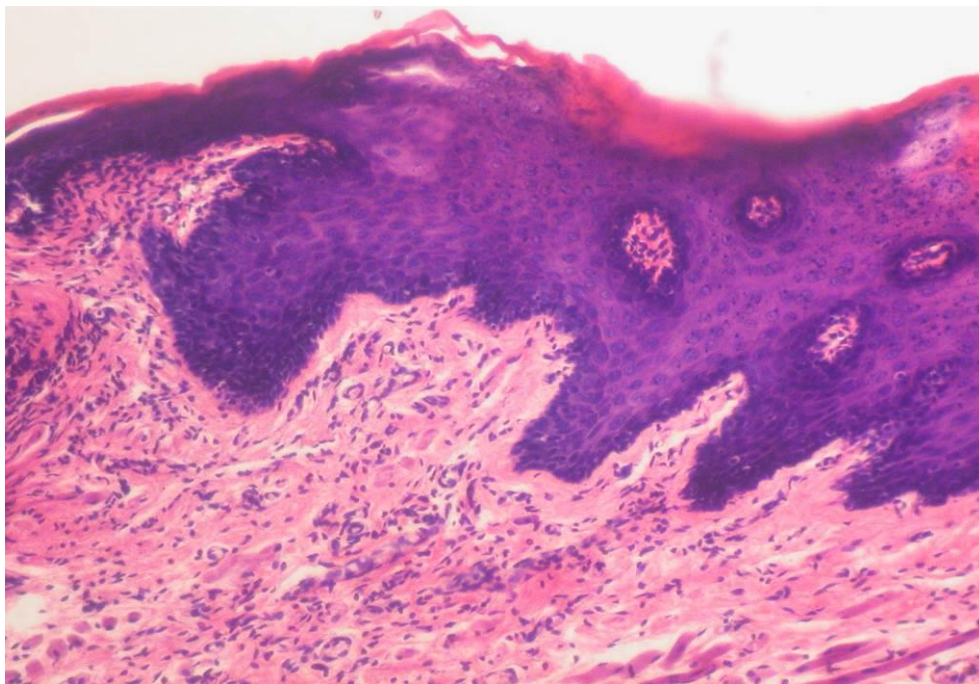


Рис. 4.30 Препарат внутрішньої поверхні нижньої губи щура, якого лікували гелем Метрогіл-Дента. Вогнищева гіпертрофія, акантоз епітелію слизової оболонки. Гематоксилін-еозин. x200.

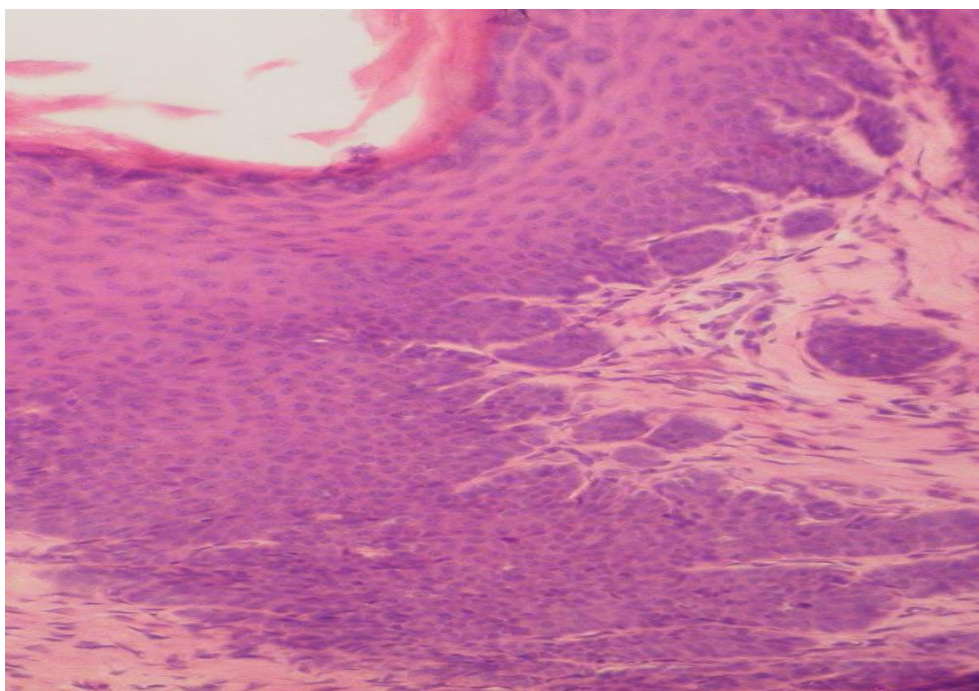


Рис. 4.31 Препарат ясна щура, якого лікували гелем Метрагіл-Дента. Акантоз, гіпертрофія епітелію слизової оболонки. Гематоксилін-еозин. x200.

Висновки до розділу 4

1. Новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, вірогідно знижує клінічну симптоматику пародонтиту (гіперемія, набряк, ерозивно-некротичні зміни, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ) на рівні препарату порівняння гелю Метрогіл дента. Значною перевагою нового гелю перед препаратом порівняння Метрогіл дента є здатність впливати на активність еластази та відновлювати дисбаланс системи ПОЛ-АОС.

2. Новий гель за умов протамінового пародонтиту чинить імуномодулювальний вплив та нормалізує вміст ЦІК середнього розміру до значень фізіологічної норми на відміну від препарату порівняння гель Метрогіл дента.

3. Значною перевагою нового гелю перед препаратом порівняння Метрогіл дента є здатність нормалізувати функціональний стан нервової системи, що підтверджено на моделі експериментального протамінового пародонтиту. Позитивний вплив нового гелю на соматичні показники дозволив відновити фізіологічну діяльність нервової системи.

4. Новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, чинить виразну пародонтопротекторну дією та позитивно впливає на всі провідні патогенетичні ланки пародонтиту.

5. Новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов експериментального афтозного стоматиту сприяв нормалізації всіх клінічних та біохімічних показників.

6. Лікування новим гелем на тлі афтозного експериментального стоматиту перешкоджає розвитку деструктивно-запальних змін у слизовій оболонці нижньої губи та ясен у 83,3% щурів, сприяє швидкому загоєнню виразкових пошкоджень. У яснах деструктивно-запальні зміни епітелію та власної пластинки слизової оболонки також відсутні, або мали місце незначні

залишки запальної реакції субепітеліально. Лікувальний ефект нового гелю на даній експериментальній моделі не тільки не поступався такому у препарату порівняння Метрогіл дента, а навіть дещо перевищував останній.

Новий гель на основі екстрактів алое та кори дуба є перспективним для подальшого дослідження та розробки нового лікарського засобу для лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу
наведено в таких публікаціях:*

1. Цубанова Н.А. Дослідження ефективності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов протамінового пародонтиту / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 2 (43). – С.27-31.
2. Tsubanova N.A. The study of the effect of a new gel containing the extract of oak bark and aloe extract on the mucous membrane of the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis / N.A. Tsubanova, D.S. Zhurenko, T.S. Sakharova // Clinical Pharmacy – 2018, Vol. 22 № 3. – P. 4-10.
3. Tsubanova N. Pharmacological effect of a new gel, which contains oak bark extract and aloe extract under the condition of experimental stomatitis in rats / N. Tsubanova, D. Zhurenko // Ukrainian biopharmaceutical journal – 2018 – №. 4 (57) – P. 22-27.
4. Журенко Д.С. Влияние нового стоматологического геля, на основе экстракта коры дуба и экстракта алое на клинические показатели при экспериментальном протаминовом пародонтите / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Роль молодежи в развитии медицинской науки : матер. XII наук.-практ. конференции молодых ученых с международным участием, г. Душанбе, 28 апреля 2017 г. – С.299.
5. Zhurenko D.S. Study of the effect of a new dental gel on the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis / D.S. Zhurenko, N.A.

Tsubanova // Lithuanian University of Health Sciences, 9th International Conference Of Pharmacy Science And Practice – Kaunas Lithuania; 9th of November – P. 76.

6. Журенко Д.С. Влияние нового геля на основе растительных экстрактов в условиях экспериментального стоматита / Д.С. Журенко // Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : матеріали наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. – Харків : НФаУ, 2019. – С. 279-281

7. Патент № 109792 України на корисну модель МПК А61К 36/49, А61К 36/889, А61К 129/00, А61Р 1/02; / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з пародонтопротекторною дією, заявник та патентовласник НФаУ. – № U 2016 01693; заяв. 23.02.2016; опубл. 12.09.2016, Бюл. № 17. – 5 с.

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ НОВОГО ГЕЛЮ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТИ *ALOE ARBORESCENS* ТА *CORTEX QUERCUS*

5.1 Дослідження гострої токсичності нового гелю та його компонентів екстрактів *Aloe Arborescens* та *Cortex Quercus*

При дослідженні нових фармакологічно активних засобів найважливішою характеристикою поряд з високою ефективністю є дослідження їх токсикологічного профілю. Саме особливості токсикологічного профілю зазвичай є головною перешкодою на наступному етапі впровадження нових лікарських засобів та суттєвим обмеженням на етапі клінічного застосування вже зареєстрованих препаратів [185].

У зв'язку з цим, при вивченні будь яких АФІ обов'язковою умовою доклінічного дослідження є вивчення гострої токсичності.

Дослідження гострої токсичності проводили у два етапи.

На першому етапі дослідження вивчали показники гострої токсичності екстракту кори дуба та екстракту алое. Вивчення проводили на щурах самцях. Відповідно до методичних рекомендацій з метою встановлення діапазону токсичних доз та мінімізації участі тварин у летальному експерименті попереднє дослідження проводили на групах із двох тварин. Результати наведені у табл. 5.1.

Встановлено, що неможливо встановити ЛД₅₀ для екстракту кори дуба та алое за умов внутрішньошлункового введення, тому що введення максимальної дози 15100 мг/кг не викликало летальності щурів.

У зв'язку з цим у подальших дослідженнях з метою підтвердження цього твердження була досліджена гостра токсичність екстрактів лише в дозі 15100 мг/кг на групах із 6 тварин (табл. 5.2)

Таблиця 5.1

**Попередній етап вивчення гострої токсичності компонентів нового
гелю: екстракту дуба та екстракту алое**

Доза мг/кг	Кількість тварин	Летальність
Внутрішньошлункове введення екстракту кори дубу		
5000	2	0/2
10000	2	0/2
15100	2	0/2
Внутрішньоочеревинне введення екстракту кори дубу		
1000	2	0/2
2000	2	1/2
3000	2	2/2
Внутрішньошлункове введення екстракту алое		
5000	2	0/2
10000	2	0/2
15100	2	0/2
Внутрішньоочеревинне введення екстракту алое		
1000	2	0/2
2000	2	1/2
3000	2	2/2

Наведені дані свідчать про те, що середньосмертельну дозу ЛД₅₀ для екстракту дуба та екстракту алое при внутрішньошлунковому введенні встановити неможливо, оскільки доза 15100 мг/кг є максимальною, що рекомендована для вивчення цим шляхом введення.

Встановлено, що за класифікацією К.К. Сидорова [226] екстракт дуба та екстракт алое за умов внутрішньошлункового введення належать до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини».

Таблиця 5.2

Вивчення гострої токсичності компонентів нового гелю: екстракту дуба та екстракту алое за умов внутрішньошлункового введення щурам

Екстракт кори дубу			Екстракт алое		
Доза мг/кг	Кількість тварин	Летальність	Доза мг/кг	Кількість тварин	Летальність
15100	6	0/6	15100	6	0/6

Другий етап дослідження гострої токсичності компонентів нового гелю екстракту кори дуба та екстракту алое проводили за умов внутрішньоочеревинного введення щурам.

Результати дослідження наведено у табл. 5.3

Встановлено, що внутрішньоочеревинне введення екстрактів у попередньому дослідженні викликало летальність тварин у деяких групах, у зв'язку з чим було проведено більш повне дослідження «доза-летальність» на групах із 6 тварин (табл. 5.3).

Дозу ЛД₅₀ за умов внутрішньоочеревинного введення щурам екстракту дуба та екстракту алое розраховували методом пробіт-аналізу. Результати наведені у табл. 5.4.

Комплекс проведених досліджень дозволив встановити, що за умов внутрішньоочеревинного введення щурам ЛД₅₀ екстракту кори дуба становить 2580 (1930-3220) мг/кг, ЛД₅₀ екстракту алое становить 2180 (1460-2900) мг/кг.

Таким чином за класифікацією К.К. Сидорова досліджувані екстракти належать до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини».

Таблиця 5.3

Вивчення гострої токсичності компонентів нового гелю: екстракту кори дуба та екстракту алое за умов внутрішньоочеревинного введення щурам

Екстракт кори дубу			Екстракт алое		
Доза мг/кг	Кількість тварин	Летальність	Доза мг/кг	Кількість тварин	Летальність
1260	6	0/6	1260	6	0/6
1580	6	1/6	1580	6	1/6
2000	6	2/6	2000	6	3/6
2500	6	4/6	2500	6	5/6
2820	6	6/6	2820	6	6/6

Третій етап досліджень було присвячено вивченню гострої токсичності нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *cortex Quercus*.

Враховуючи низьку токсичність компонентів нового гелю, що встановлено у вищенаведених дослідженнях, у подальших дослідженнях було вивчено гостру токсичність нового гелю у максимальних дозах, рекомендованих для вивчення за умов внутрішньошлункового введення та нашкірного нанесення.

Результати наведені у табл. 5.5.

Видимих ознак токсичного впливу данного засобу на функціональний стан тварин під час спостереження протягом 14 діб зареєстровано не було. Були відсутні можливі зовнішні прояви токсичної дії нового гелю на стан та поведінку тварин, такі як сонливість, зміна рухової активності, підвищена саливація, зміни в загальному стану шкіри, зміна кольору слизових оболонок, набряк, висока температура, судоми та порушення дихання.

Таблиця 5.4

**Розрахунок ЛД₅₀ екстракту кори дуба та екстракту алое за умов
внутрішньоочеревинного введення щурам**

Доза, мг/кг	% летальності	пробіт у	ваговий коєф. В	хВ	х ² В	уВ	хуВ
Екстракт кори дуба							
1260	0	3,3	1,6	1,6	1,6	5,2	5,2
1580	16,7	4,0	3,7	7,4	14,8	14,9	29,9
2000	33,3	4,6	4,6	13,8	41,4	20,9	62,9
2500	66,7	5,4	4,6	18,4	73,6	25,0	100,1
2820	100	7,7	1,2	6,0	30,0	9,3	46,3
			45,7	47,2	161,4	75,5	244,58
Екстракт алое							
1260	0	3,3	1,6	1,6	1,6	5,2	5,2
1580	16,7	4,0	3,7	7,4	14,8	14,9	29,9
2000	50	5,0	5,0	15,0	45,0	25,0	75,0
2500	83,3	5,9	3,2	14,0	56,0	20,8	83,3
2820	100	7,7	1,2	6,0	30,0	9,3	46,3
			15,0	44,0	147,4	75,3	239,8

Після закінчення експерименту було проведено макроскопічне дослідження внутрішніх органів для перевірки наявності патологічних змін.

За результатами макроскопічного дослідження патологічних змін не було відмічено.

Таблиця 5.5

**Дослідження гострої токсичності нового гелю при
внутрішньошлунковому введенні та нашкірному нанесенні**

Самці			Самиці	
Доза мг/кг	Кількість тварин	Летальність	Кількість тварин	Летальність
Внутрішньошлункове введення				
15100	6	0/6	6	0/6
15100	6	0/6	6	0/6
Нашкірне нанесення				
22600	6	0/6	6	0/6
22600	6	0/6	6	0/6

Це дозволяє віднести новий гель за класифікацією К.К. Сидорова до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини» за умов внутрішньошлункового та внутрішньоочеревинного введення щурам самцям та самицям.

5.2 Дослідження токсичності нового гелю за умов тривалого введення

Обов'язковою умовою на етапі доклінічних досліджень є вивчення токсичності нових досліджуваних засобів за умов тривалого введення [225].

До початку експерименту формували рандомізовану вибірку тварин, яких набирали в групи та фіксували усереднені показники вихідного стану організму.

Новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, наносили нашкірно. Відповідно до методичних рекомендацій за 24 години до нанесення на шкіру досліджуваної речовини шерсть на боковій поверхні тіла експериментальних тварин видаляли стрижкою.

Цю процедуру виконували обережно, щоб не пошкодити шкіру, що може збільшити її проникність для досліджуваної речовини. Площа для аплікації складала не менше 10 % загальної поверхні тіла та розраховувалась виходячи з маси тіла тварини. Гель наносили в умовно ефективній дозі 0,5 мл та в дозі, що перевищує її 10 разів – 5 мл. З метою виявлення можливого токсичного впливу допоміжних речовин тваринам окремої групи наносили гелеву основу.

Тривалість дослідження обумовлена вимогами ДФЦ України до вивчення нових лікарських засобів і передбачуваних термінах застосування препарату в клініці [226]. Передбачається, що новий гель буде застосовуватись курсами по 7-14 днів. У зв'язку з цим термін дослідження склав 1 місяць.

Протягом усього періоду хронічного експерименту тварин було розміщено в однакових умовах віварію на повноцінному раціоні відповідно до встановлених норм. Проводили спостереження за загальним станом і поведінкою тварин, їх виживанням, споживанням їжі та розвитком можливої клінічної симптоматики токсичного впливу досліджуваної сполуки.

Вибір показників для оцінки загальнотоксичної дії нового гелю на організм у хронічному експерименті проводили відповідно до поставленої мети: оцінити можливу пошкоджувальну дію при тривалому застосуванні на органи і системи тварин.

Дію досліджуваного гелю оцінювали за впливом на показники периферичної крові, функціонального стану печінки і нирок, стану ЦНС, коефіцієнтів маси внутрішніх органів.

Встановлено, що тварини, яким наносили нашкірно новий гель, за зовнішнім виглядом, поведінкою та споживанням до їжі не відрізнялися від тварин контрольних груп.

У ході експерименту не було відзначено пригнічення активності та розвитку агресивності у тварин порівнюваних груп.

Для оцінки впливу нового гелю на функціональний стан ЦНС використовували загальноприйнятий в експериментальній токсикології інтегральний тест "відкрите поле", який дозволяє визначити ступінь впливу досліджуваної речовини на рухову, орієнтовно-дослідницьку та емоційну активності тварин (табл.5.6).

Встановлено, що тривале нашкірне нанесення нового гелю у дозах 0,5 мл та 5 мл не чинить токсичного впливу на поведінкові реакції тварин обох статей.

Для оцінки стану загальтрофічних процесів в організмі тварин у динаміці досліджували приріст маси тіла та відносну масу внутрішніх органів.

Аналіз динаміки маси тіла показав, що в дослідних і контрольних групах тварин відзначений ідентичний за рівнем коливань і за темпами приріст маси. До кінця досліду маса тіла тварин усіх груп вірогідно зростала щодо вихідних даних, що вказує на відсутність токсичного впливу нового гелю на трофічні процеси (табл. 5.7).

Результати дослідження коефіцієнтів маси органів щурів обох статей свідчать про відсутність токсичного впливу досліджуваного гелю в дозах 0,5 та 5 мл (табл. 5.8).

Для оцінки можливого токсичного впливу досліджуваного гелю на периферичну кров проводили повний клінічний аналіз крові, досліджуючи в динаміці такі гематологічні показники: час згортання, загальний гемоглобін, кількість лейкоцитів, еритроцитів, лейкоцитарна формула.

Встановлено відсутність токсичного впливу нового гелю на периферичну кров (табл. 5.9).

Таблиця 5.6

**Показники функціонального стану ЦНС щурів при тривалому
застосуванні нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт
алоє, в тесті відкритого поля (n=6)**

Показник	Стать	Контроль	Гелева основа	Новий гель	
				0,5 мл	5 мл
Кількість перетинань	Самці	28,33 $\pm$ 0,66	28,33 $\pm$ 0,60	30,0 $\pm$ 1,31	28,16 $\pm$ 1,35
	Самиці	30,16 $\pm$ 1,35	29,33 $\pm$ 0,91	28,33 $\pm$ 0,74	30,16 $\pm$ 1,08
Кількість вертикальних стійок	Самці	5,50 $\pm$ 0,42	5,16 $\pm$ 0,60	5,55 $\pm$ 0,55	5,16 $\pm$ 0,74
	Самиці	4,50 $\pm$ 0,56	4,66 $\pm$ 0,71	5,50 $\pm$ 0,67	4,83 $\pm$ 0,54
Кількість обстежень отворів	Самці	6,16 $\pm$ 0,54	6,16 $\pm$ 0,60	5,83 $\pm$ 0,31	5,66 $\pm$ 0,55
	Самиці	6,83 $\pm$ 0,79	5,90 $\pm$ 0,55	6,83 $\pm$ 0,60	6,66 $\pm$ 0,76
Грумінг	Самці	2,90 $\pm$ 0,79	3,10 $\pm$ 0,66	3,20 $\pm$ 0,16	2,90 $\pm$ 0,89
	Самиці	3,33 $\pm$ 0,55	3,83 $\pm$ 0,94	3,16 $\pm$ 0,40	3,83 $\pm$ 0,87
Кількість дефекацій	Самці	1,33 $\pm$ 0,49	1,33 $\pm$ 0,49	0,83 $\pm$ 0,31	0,83 $\pm$ 0,31
	Самиці	0,83 $\pm$ 0,31	0,66 $\pm$ 0,21	1,00 $\pm$ 0,47	0,83 $\pm$ 0,40
Кількість уринацій	Самці	0,66 $\pm$ 0,21	0,83 $\pm$ 0,31	0,76 $\pm$ 0,21	0,56 $\pm$ 0,21
	Самиці	0,83 $\pm$ 0,30	0,70 $\pm$ 0,21	0,50 $\pm$ 0,22	0,93 $\pm$ 0,37

Таблиця 5.7

Динаміка маси тіла щурів при тривалому застосуванні нового нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое (n=6)

Група	Стать	Терміни дослідження		
		Вихідні дані	2 тиждень	4 тиждень
Контроль	Самці	182,50 ±3,09	192,50 ±2,81	203,33 ±3,33**
	Самиці	181,66 ±4,22	194,17±3,74	207,50 ±3,82**
Гелева основа	Самці	180,83 ±4,17	192,50 ±3,82	208,33 ±4,22**
	Самиці	183,33 ±3,07	195,83 ±3,96	212,50 ±3,82**
Новий гель 0,5 мл	Самці	179,17 ±3,52	191,67 ±3,33*	210,83 ±3,96**
	Самиці	180,83 ±3,52	190,00 ±3,42	203,33 ±2,79**
Новий гель 5,0 мл	Самці	179,17 ±2,71	192,50 ±2,14*	206,67 ±1,67***
	Самиці	181,66 ±3,80	194,16 ±3,52	208,33 ±4,22**

Примітка. Відхилення вірогідно по відношенню до вихідних даних, * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Вивчення гепатотоксичності при тривалому нанесенні нового гелю здійснювали з використанням набору функціональних тестів, що дозволяють судити у першу чергу про стан білоксинтетичної здатності печінки (загальний білок), а також про цитоліз (АлАТ, АсАТ).

Для визначення стану монооксигеназної системи печінки використовували медикаментозний сон, зміна тривалості якого вказує на зміну активності мікросомальних оксигеназ.

Встановлено, що тривале введення досліджуваного гелю в двох дозах не виявляє гепатотоксичного ефекту, всі досліджувані показники відображають варіабельність норми і перебувають у межах фізіологічних коливань (табл. 5.10). Результати досліджень показників ліпідного обміну вказують на відсутність токсичного впливу.

Таблиця 5.8

Динаміка коефіцієнтів маси внутрішніх органів щурів при тривалому застосуванні нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое (n=6)

Орган	Стать	Контроль	Гелева основа	Новий гель	
				0,5 мл	5 мл
Печінка	Самці	3,51 ± 0,054	3,64 ±0,135	3,69 ±0,084	3,71 ±0,065
	Самиці	3,59 ± 0,094	3,61 ±0,113	3,65 ±0,100	3,57 ±0,076
Нирки	Самці	0,73 ± 0,021	0,74 ±0,027	0,78 ±0,023	0,72 ±0,021
	Самиці	0,71 ± 0,019	0,75 ±0,029	0,73 ±0,018	0,79 ±0,022
Легені	Самці	0,92 ± 0,027	0,87 ±0,043	0,89 ±0,028	0,88 ±0,031
	Самиці	0,91 ± 0,023	0,95 ±0,032	0,87 ±0,034	0,86 ±0,033
Наднирники	Самці	0,020 ±0	0,020 ±0	0,020 ±0,001	0,019 ±0
	Самиці	0,021 ±0	0,020 ±0,001	0,020 ±0,001	0,019 ±0
Серце	Самці	0,423 ± 0,009	0,44 ±0,015	0,44 ±0,008	0,43 ±0,008
	Самиці	0,43 ± 0,004	0,45 ±0,012	0,40 ±0,007	0,42 ±0,009
Селезінка	Самці	0,48 ±0,01	0,45 ±0,012	0,46 ±0,017	0,44 ±0,02
	Самиці	0,46 ± 0,001	0,48 ±0,01	0,43 ±0,014	0,47 ±0,011
Сім'яники	Самці	1,507 ± 0,009	1,49 ±0,01	1,50 ±0,027	1,49 ±0,011

Таблиця 5.9

Гематологічні показники щурів при тривалому застосуванні нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое (n=6)

Показник	Стать	Контроль	Гелева основа	Новий гель	
				0,5 мл	5,0 мл
Час згортання, сек.	Самці	100,2 ±6,98	105,9 ±3,91	110,0 ±10,87	103,2 ±7,58
	Самиці	91,50 ±5,72	94,50 ±3,39	102,66 ±7,43	97,33 ±10,4
Гемоглобін, г/л	Самці	149,2 ±10,5	145,9 ±5,63	146,1 ±6,78	137,6 ±7,99
	Самиці	143,8 ±9,72	144,4 ±8,32	142,3 ±6,64	135,9 ±6,67
Еритроцити, 10 ¹² /л	Самці	4,59 ±0,39	4,79 ±0,26	5,02 ±0,26	5,05 ±0,21
	Самиці	4,20 ±0,30	4,83 ±0,23	4,74 ±0,24	4,86 ±0,16
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Самці	10,17 ±0,98	9,66 ±1,22	9,33 ±0,61	10,0 ±1,06
	Самиці	9,83 ±1,01	10,5 ±0,92	9,17 ±1,33	11,0 ±0,89
Лейкоцитарна формула:					
Нейтрофіли паличко-ядерні	Самці	8,00 ±0,51	7,33 ±0,84	7,83 ±0,60	7,50 ±0,56
	Самиці	8,17 ±0,40	8,17 ±0,60	8,00 ±0,89	7,67 ±0,55
Нейтрофіли сегменто-ядерні	Самці	13,17 ±1,24	13,33 ±0,61	13,67 ±0,71	12,83 ±0,79
	Самиці	12,83 ±0,94	13,00 ±0,57	13,50 ±0,56	12,33 ±0,71
Еозинофіли	Самці	3,00 ±0,36	2,67 ±0,42	2,50 ±0,42	2,17 ±0,30
	Самиці	3,00 ±0,25	2,50 ±0,22	2,17 ±0,30	2,50 ±0,22
Базофіли	Самці	0,33 ±0,21	1,00 ±0,44	0,50 ±0,22	0,66 ±0,42
	Самиці	0,50 ±0,34	0,66 ±0,33	0,83 ±0,31	0,50 ±0,34
Лімфоцити	Самці	72,7 ±1,22	71,8 ±1,13	72,8 ±1,79	73,1 ±0,70
	Самиці	72,3 ±0,98	72,0 ±1,31	70,8 ±0,62	72,76±0,95
Моноцити	Самці	3,33 ±0,70	3,50 ±0,42	3,67 ±0,66	3,67 ±0,49
	Самиці	3,50 ±0,67	3,83 ±0,70	4,17 ±0,47	4,00 ±0,25

Таблиця 5.10

**Показники ліпідного обміну та функціонального стану печінки щурів
при тривалому застосуванні нового гелю, що містить екстракт кори дуба
та екстракт алое (n=6)**

Показник	Стать	Контроль	Гелева основа	Новий гель	
				0,5 мл	5,0 мл
Загальний білок, г/л	Самці	65,0 ±4,36	66,0 ±2,15	67,0 ±4,78	63,0 ±5,45
	Самиці	59,0 ±5,77	62,0 ±3,02	64,0 ±4,84	63,0 ±6,24
АсАТ, ммоль/г л	Самці	0,67 ±0,04	0,65 ±0,03	0,62 ±0,03	0,65 ±0,05
	Самиці	0,69 ±0,05	0,67 ±0,02	0,65 ±0,04	0,66 ±0,04
АлАТ, ммоль/г л	Самці	0,63 ±0,04	0,62 ±0,03	0,60 ±0,04	0,67 ±0,05
	Самиці	0,59 ±0,05	0,61 ±0,03	0,62 ±0,02	0,65 ±0,03
Медикамент озний сон, хв	Самці	81,67 ±5,61	75,08 ±2,88	68,50 ±4,79	71,50 ±3,52
	Самиці	77,83 ±4,80	73,58 ±3,44	69,33 ±4,33	74,33 ±4,60
Холестерин, ммоль/л	Самці	1,17 ±0,10	1,56 ±0,12	1,66 ±0,11	1,69 ±0,09
	Самиці	1,63 ±0,12	1,54 ±0,06	1,52 ±0,13	1,58 ±0,05
Загальні ліпіди, г/л	Самці	2,71 ±0,08	2,65 ±0,08	2,59 ±0,13	1,62 ±0,10
	Самиці	2,68 ±0,09	2,73 ±0,10	2,53 ±0,13	2,59 ±0,15

Для оцінки можливого несприятливого впливу нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, на нирки визначали діурез рН сечі та показники азотвидільної функції нирок (рівень сечовини і креатиніну в крові і сечі) (табл. 5.11).

Отримані дані свідчать про відсутність токсичної дії нового гелю на функціональний стан нирок.

Таблиця 5.11

Показники функціонального стану нирок щурів при тривалому застосуванні нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое (n=6)

Показник	Стать	Контроль	Гелева основа	Новий гель	
				0,5 мл	5,0 мл
Діурез, мл/100 г маси	Самці	2,91 ±0,27	2,83 ±0,19	3,11 ±0,21	3,04 ±0,23
	Самиці	2,97 ±0,27	2,84 ±0,21	3,03 ±0,15	2,31 ±0,12
рН сечі	Самці	7,4 ±0,18	7,1 ±0,25	7,7 ±0,27	7,6 ±0,42
	Самиці	7,4 ±0,32	7,0 ±0,25	7,5 ±0,21	7,6 ±0,27
Сечовина сечі, ммоль/л	Самці	37,66 ±4,08	39,00 ±4,16	38,33 ±4,31	35,83 ±4,90
	Самиці	33,50 ±3,56	35,16 ±3,60	36,66 ±4,87	34,00 ±4,68
Креатинін у сечі, ммоль/л	Самці	6,35 ±0,19	6,08 ±0,21	6,62 ±0,32	6,27 ±0,24
	Самиці	6,16 ±0,32	5,83 ±0,18	6,20 ±0,20	6,26 ±0,17

Таким чином за умов тривалого нанесення у кількості 0,5 мл та 5,0 мл новий гель не чинить токсичної дії на органи та системи дослідних тварин.

Висновки до розділу 5

1. Встановлено, що новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, не чинить токсичного впливу на органи та системи дослідних тварин. Фармакологічно активні складові гелю екстракт кори дуба та екстракт алое за умов внутрішньошлункового введення відносяться до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини», для них неможливо

встановити середньосмертельну дозу LD_{50} , тому що вона перевищує максимальну дозу для введення 15100 мг/кг. При внутрішньоочеревинному введенні досліджувані екстракти відносяться до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини», LD_{50} екстракту кори дуба становить 2580 (1930-3220) мг/кг, LD_{50} екстракту алое-2180 (1460-2900) мг/кг.

2. За показником вивчення гострої токсичності новий гель за умов внутрішньошлункового та наскірного нанесення належить до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини».

3. Встановлено, що новий гель, який містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов тривалого нанесення (1 місяць) у дозах 0,5мл та 5 мл не чинить токсичного впливу на функції життєво важливих органів та систем організму дослідних тварин. Поряд із встановленою раніше парадонтопротекторною, антимікробною та іншими активностями відсутність токсичної дії нового гелю за умов тривалого застосування є підставою для проведення поглиблених доклінічних досліджень з метою створення нового лікарського засобу парадонтопротекторної дії.

Результати експериментальних досліджень даного розділу

наведено в таких публікаціях:

1. Tsubanova N. Research of the toxicological profile of the new gel, which contains an extract of the oak bark and aloe extract / N. Tsubanova, D. Zhurenko, T. Sakharova // Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science» – 2018. – № 1 (11). – С. 21-25.

2. Журенко Д.С. Вивчення токсичності гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, на щурах за умов тривалого введення / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова, Л.І. Шульга // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матер. II Міжнар. наук.-практ. конф. (28-29 березня 2018 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2018. – Т. 2. – С. 360.

3. Zhurenko D.S. Toxicological study of the new gel, which contains an extract of aloe and extract of oak bark / D.S. Zhurenko // Topical issues of new drug development: Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student – Kharkiv: NUPh, April 2018. – P. 554.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДЗЗП характеризуються складними етіопатогенетичними ланцюгами, а їх терапія залишається невирішеною медико-соціальною проблемою, зокрема, через глобальні демографічні зміни зростання чисельності та постаріння населення. Це призводить відповідно до збільшення хронічних захворювань з причин зниження ефективності терапії антибактеріальними засобами в результаті зростаючої резистентності збудників до антибіотиків та протигрибкових препаратів. Виникнення мультирезистентних патогенів та повільне впровадження нових сильнодіючих препаратів стали проблемою для охорони здоров'я в усьому світі [11, 12].

Серед факторів ризику розвитку ДЗЗП визначають немодифіковані ризики, такі як вік, стать, генетика, деякі імуносупресивні стани (ВІЛ / СНІД), гематологічні стани (лейкоз), інші хронічні або невиліковні на сьогодні захворювання, а також модифіковані ризики, що включають місцеві чинники (стан ротової порожнини) та загальні чинники, що зумовлюють порушення гемодинаміки та включають системні захворювання, стрес; спосіб життя (паління) [27, 28, 100].

Слід відзначити, що у багатьох наукових дослідженнях наведені переконливі дані щодо виявлення так званого «порочного кола» (рис. 6.1 Двобічний взаємозв'язок ДЗЗП із системними патологіями людини), тобто асоціації ДЗЗП з іншими системними захворюваннями такими, як цукровий діабет; серцево-судинні захворювання; гіпертонічна хвороба, легеневі запалення; запальні захворювання кишечника та ревматоїдний артрит; системні запалення, дисбіоз; ожиріння, метаболічний синдром, онкологічні хвороби, гематологічні стани, хронічна хвороба нирок, атеросклероз, хвороба Альцгеймера, когнітивні порушення [12, 13, 14, 15, 16].

ДЗЗП не лише розвиваються на тлі захворювань, що пов'язані із порушенням метаболічних процесів, гормонального фону, зниженням

активності імунної системи, але й самі здатні індукувати їх розвиток.

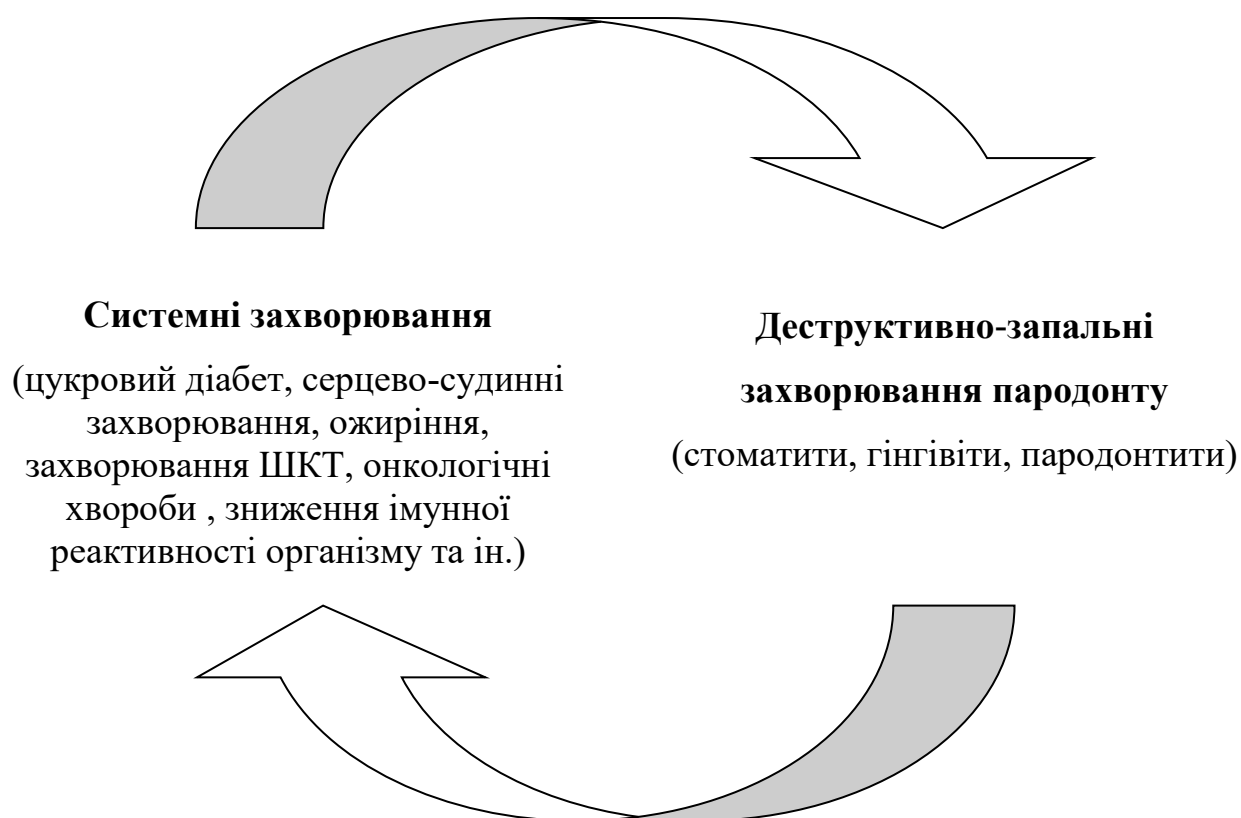


Рис. 6.1 Двобічний взаємозв'язок ДЗЗП із системними патологіями людини

Основною складовою патогенезу ДЗЗП є запальний процес із порушенням локального та системного балансу ПОЛ-АОС, дисбалансом імунної системи із підвищенням вмісту прозапального інтерлейкіну-12, ЦІК середнього розміру та ін. Клінічні прояви ДЗЗП зазвичай характеризуються наявністю деструктивних зон, таких як афти, ерозії, набряклість та ін.

Враховуючи вищевикладене, можна узагальнити, що оптимальна терапія ДЗЗП повинна бути фармакологічно полімодальною (мати протизапальну, антибактеріальну, антиоксидантну, імуномодулюючу, цитопротекторну дії, тощо) та токсикологічно нешкідливою.

Лікарські засоби для лікування ДЗЗП згідно з міжнародною системою класифікації (АТС) належать до групи «А01А - Протимікробні та антисептичні засоби для застосування в стоматології» і за цим кодом (А01А) за даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на

01.08.2020 на ринку України зареєстровано 82 лікарських засобів, з них 43 зареєстровані як лікарські засоби, а решта (39) належать до ЛРС, що представлена у пачках зі зборами для приготування відварів та настоїв.

У групі «A01A B - Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування в стоматології» основними активними інгредієнтами є: хлоргексидин (A01A B03), міконазол (A01A B09), гексетидин (A01A B12), метронідазол (A01A B17), клотримазол (A01A B18).

Проведений аналіз дозволив встановити, що лікарські засоби, які належать у класифікаторі АТС до групи «A01A Засоби для застосування у стоматології», можна розподілити на 3 групи:

1. Засоби, що зареєстровані, як лікарські препарати із доведеною фармакологічною дією, до яких відносять штучно отримані молекули активного фармацевтичного інгредієнту (хлоргексидин, гексетидин, метронідазол, бензидамід);

2. Засоби на основі лікарської рослинної сировини (Стоматофіт розчин, Мараславін розчин, Фітодент розчин);

3. Засоби, що містять лікарську рослинну сировину для екстемпорального приготування (пачки із ЛРС: дуба кора, евкаліпту листя, шавлії листя).

На жаль, кожна із груп має суттєві недоліки.

ЛЗ першої групи, що зареєстровані як лікарські засоби із доведеною фармакологічною дією хоча саме вони рекомендовані у сучасних дослідженнях та представлені у різних лікарських формах (розчин для полоскання, гель, спрей), мають обмежений спектр фармакологічної дії, переважно антимікробну та антисептичну (хлоргексидин, гексетидин, метронідазол, бензидамід), а також виражену негативну побічну дію (сухість слизової, порушення смакових відчуттів, порушення нормальної мікробіоти порожнини рота).

Значна антимікробна та антисептична дія препаратів цієї групи не впливає на інші ланки патогенезу ДЗЗП, що не дозволяє вважати призначення даних ЛЗ оптимальним терапевтичним рішенням [125].

Лікарські засоби другої групи, розроблені на основі ЛРС, представлені в вигляді розчинів. Така лікарська форма дуже короткочасна за своїм фармакологічним впливом, практично не проникає крізь слизову оболонку. Тобто чинить короткочасну та локальну антисептичну, антибактеріальну, протизапальну та цитопротекторну дію.

Засоби третьої групи, що містять ЛРС для екстемпорального приготування (пачки із ЛРС: дуба кора, евкаліпту листя, шавлії листя) формально не є лікарськими засобами, їх можна розцінювати як суто допоміжну фітотерапію. Також необхідно зазначити, що така ЛРС не проходить стандартизації за діючою речовиною, має труднощі у приготуванні пацієнтом самостійно, застосовується у вигляді розчинів для полоскання, тобто має ефект короткочасний, незначний та непередбачуваний.

Проведений аналіз фармацевтичного ринку для групи «А01А - Засоби для застосування у стоматології» дозволив встановити, що сучасна медична практика ДЗЗП не має оптимального лікарського засобу. Підтвердженням цього висновку стали отримані нами результати бліц-опитування 20 стоматологів міста Харкова (вересень-жовтень 2017 р.), які визначили вимоги до стоматологічного препарату за наступними критеріями: препарат має бути зручним для використання, тобто перевага надається лікарській формі у вигляді гелю, що містить стандартизовану ЛРС, має фармакологічний вплив на всі провідні ланки патогенезу ДЗЗП та нетоксичний за умов тривалого застосування та проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів у системний кровообіг.

Таким чином, перспективним є створення нового лікарського препарату на основі стандартизованої ЛРС у формі гелю, що забезпечить не лише

очікувану полімодальну фармакологічну дію, але й досить тривалий ефект у місці нанесення, на відміну від відварів та розчинів для полоскання.

Аналіз наявної на фармацевтичному ринку ЛРС дозволив встановити, що найбільш оптимальною для терапії ДЗЗП, на наш погляд, є екстракт кори дуба, для якого характерна значна антимікробна, протизапальна, мембраностабілізуюча дія [195, 196].

Для того, щоб забезпечити позитивний вплив на імунну систему, отримати потужну антиоксидантну та репаративну дію, доцільно ввести до складу стандартизований екстракт [200, 202, 203, 204, 212].

Перший етап фармакологічного дослідження було присвячено пошуку оптимальних доз ГЕКД та СЕА.

Встановлено, що екстракт алое за умов спонтанного гемолізу еритроцитів за F.S. Jager чинить максимальну мембранопротекторну дію у дозах 3 та 5 мг/кг, які значно перевищують активність препарату порівняння токоферолу ацетату, але не мають статистично значущих відмінностей одна від одної. Тому для подальших досліджень було обрано дозу 3 мг/кг.

Встановлена у скринінговому дослідженні потужна мембранопротекторна дія екстракту алое обумовлена антиоксидантним механізмом дії його біологічно активних компонентів. Так, в чисельних фітохімічних та фармакологічних дослідженнях об'єкту *Aloe arborescens* а саме у роботах Amoo S.O., Kang M. C., Saini D.K., Sazhina N. [166 - 169] доведено, що хромони та кумарини алое, такі як алоезин, алоерезин А та алоезон, чинять значну антиоксидантну дію в наслідок зв'язування вільних радикалів, пригнічення утворення активних форм кисню, а також зниження інтенсивності ПОЛ та підвищення ферментативної активності ендогенної антиоксидантної системи, в першу чергу за рахунок збільшення активності супероксиддисмутази [148, 150, 152, 153, 154].

Вибір концентрації екстракту кори дуба проводили за проявленням антибактеріальної активності методом дифузії в агар (метод «колодязів») на

еталонних тест-штамах *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653.

ГЕКД у діапазоні концентрації від 1% до 6 % із кроком в 1% вводили на гелевій основі. З метою виключення можливої фармакологічної дії самої гелевої основи використовували її як окрему контрольну групу.

Встановлена дозозалежна антимікробна активність щодо досліджуваних еталонних штамів, яка збільшувалась у 1,2 - 2,5 разу при збільшенні концентрації ГЕКД від 1% до 5 %. Концентрації 5% та 6% не мали відмінностей у прояві антибактеріальної дії. Для подальших досліджень була обрана концентрація 5% ГЕКД.

Слід зазначити, що поряд із значною антибактеріальною дією ГЕКД 5 % у відношенні до штамів грампозитивних культур *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 та *Escherichia coli* ATCC 25922 максимальна активність пригнічення росту виявлена до *Candida albicans* ATCC 885/653, що є оптимальним саме для створення лікарського препарату, призначеного для лікування деструктивно-запальних захворювань порожнини рота та пародонту, етіологічним чинником яких досить часто виступають патогенні гриби.

Встановлена нами антибактеріальна активність екстракту кори дуба на грампозитивні та грамнегативні бактерії є доведеною також в багатьох наукових роботах та пов'язана в першу чергу із класом дубильних речовин (таніни, галова кислота, елагова, кислота) [209, 211, 213].

Сучасні роботи доповнюють уявлення щодо антибактеріальної дії екстракту кори дуба. У роботі Deryabin D.G. встановлено, що навіть у малих концентраціях п'ять сполук екстракту кори дуба: 4- (3-гідрокси-1-пропеніл) - 2-метокси-фенол; 3,4,5-триметоксифенол; 4-гідрокси-3-метоксибензальдегід; 7-гідрокси-6-метокси-2Н-1-бензопіран-2-он та 2Н-1-бензопіран-2-он – чинять пряму антибактеріальну дію на *Chromobacterium violaceum* CV026 [204, 206].

Позитивною відмінністю антибактеріального ефекту кори дуба від відомих антибактеріальних засобів (антибіотики, хлоргексидин, метронідазол та ін.) вивченою та доведеною Valencia-Avilés E. зі співавт. (2019) є те, що поряд із значною антибактеріальною активністю проти патогенної мікрофлори екстракт кори дуба в дозі 11 мг/кг практично не впливає на пробіотичні культури *Lactobacillus bulgaricus* та *Streptococcus thermophilus*. [206, 209, 213].

Проведені дослідження стали обґрунтуванням для розробки нової лікарської форми у вигляді гелю, що містить стандартизовані екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*, що було розроблено проф. Хохленковою Н.В. та надано для подальших поглиблених фармакологічних досліджень.

Фармакодинамічні характеристики нового лікарського засобу спрямовані на основні патогенетичні ланки захворювання для нового гелю, призначеного для терапії ДЗЗП та створеного на основі рослинних екстрактів кори дуба та алое.

Узагальнення з вивчення фармакодинаміки нового гелю наведено у табл. 6.1.

На даному етапі експерименту антимікробна активність була досліджена для готової лікарської форми гелю, що містить екстракт кори дуба та алое.

Такий підхід рекомендований при розробці лікарських засобів, тому що додаткові речовини лікарської форми (стабілізатори, консерванти та ін.) а також особливості технологічного процесу можуть значно змінювати фармакодінаміку субстанції, в нашому випадку ГЕКД.

Виразну антибактеріальну активність нового гелю на еталонні тести, у тому числі специфічні патогени для ДЗЗП, можна пояснити не лише БАР екстракту кори дуба але й активними сполуками екстракту алое.

Таблиця 6.1

Фармакодинамічні властивості нового гелю, що містить *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*

№	Етіо- патогенетичний чинник ДЗЗП	Експериментальна модель (метод)	Препарат порівняння	Фармакологічна активність нового гелю
1	2	3	4	5
1	Бактеріальна агресія патогенними коменсалами/ дисбіоз	Метод «колодязів» Тест-штами <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>C.albicans</i> та специфічні патогени для порожнини рота <i>Enterococcus faecalis</i> та <i>Staphylococcus mutans</i>	Метрогіл Дента гель – відомий антибактеріальний засіб для терапії ДЗЗП	Встановлена виражена антимікробна дія нового гелю, яка перевищує дію препарату порівняння Метрогіл Дента гель ($p<0,01$) на всі патогенні штами (включаючи специфічні для ДЗЗП (<i>E. faecalis</i> та <i>S. mutans</i>)).
2	Виразна реакція запалення	Гостре карагенінове запалення стопи у щурів	Диклофенак натрію гель 5 % – рекомендований НПЗЗ при вивченні протизапальної дії нових лікарських засобів	Сумарна протизапальна дія нового гелю 37 % на рівні препарату порівняння (34%)

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5
				Вірогідно перевищує референс-препарат на 1 годину запалення ($p < 0,05$) та вірогідно поступається йому на 4 години запалення ($p < 0,05$)
3	Деструкція мембран клітин (ерозії, афти)	Модель лінійної різаної рани у щурів	Календули мазь – топічний лікарський засіб на основі екстрактів лікарської рослини із заявленою в інструкції для медичного застосування репаративною дією	Встановлено потужний репаративний ефект нового гелю, що вірогідно ($p < 0,001$) перевищує референс препарат Метрогіл Дента гель

У числених дослідженнях доведено, що БАР *A. vera* та *A. arborescens* характеризуються потужною антибактеріальною активністю щодо грамнегативних та грампозитивних бактерій, особливо дієвих проти *S. aureus*, *S. pyogenes*, *B. subtilis*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Salmonella typhi* та *Bacillus cereus* [180, 192, 193, 220].

Також аналіз наукових публікацій, дозволив підтвердити фунгіцидну активність *A. vera* та *A. arborescens*. Встановлено, що різні екстракти алое (водні, спиртові, ацетонові та ін.) знижують виживаність спор *Penicillium*, *Botrytis* та *Alternaria* на 20%, а також пригнічують ріст міцелію *Fusarium*, *Rhizoctonia* та *Colleotrichum* на 38%. У роботі Castillo et al. повідомлялось, що екстракт *A. vera* у вигляді гелю інгібує *Penicillium digitatum* та *Botrytis cinerea*. Існують дані, щодо фунгіцидної дії алое у відношенні до *Candida albicans* [178].

Антибактеріальна та фунгіцидна дія екстракту алое реалізується за рахунок таких сполук як алоїн, алое-емодін, реїн, ацеманнан, барбалоїн, фізіон, хрізофанол, алоезин, диетилгексилфталат та N-кінцевий октапептид, які стимулюють фагоцитарну активність лейкоцитів, чинять пряму цитотоксичну дію за рахунок інгібування протеаз бактеріальної та грибової клітини [220].

Дослідження Martínez-Romero D. із співавт. [176] надають дані, що антибактеріальна активність екстрактів алое відбувається за рахунок наявності у них полісахаридів, які стимулюють фагоцити на знищення бактерій та запобігають адгезії бактеріальної клітини до епітелію. Але більшість дослідників, як зазначено у мета-аналізі Salehi B. все ж таки виділяють похідні сапонинів, ацемананів, антрахінонів як провідних сполук екстракту алое із антибактеріальною дією [149].

Протизапальна активність нового гелю також обумовлена дією двох рослинних екстрактів. Екстракт алое, як зазначено у роботах Das S., Duansak D., Li R.W., Lindsey K., Liu Z та Park M. Y., за рахунок алое-емодину,

алоезину, хромонів та антрахінонів інгібує ЦОГ, знижує синтез простагландинів та сприяє пригніченню запальних процесів (зниження адгезії лейкоцитів, пригнічення синтезу біогенних амінів) [239, 240].

Протизапальна активність екстракту кори дубу, як зазначено у дослідженні Lorenz P. [200], обумовлена завдяки складовим кори дуба (елагова кислота, хебулова кислота, бревіфолінкарбонова кислота, дилактон валонінової кислоти, вескалагін, корилагін, лейкозофізетинідин тощо), які інгібують активність біогенних амінів першої фази запалення (кініни, гістамін), а також ущільнюють мембрани клітин, мобілізують механізми гомеостазу; стимулюють функціональну активність наднирників, синтез ендогених речовин із протизапальною дією (глюкокортикостероїдів) [204].

Встановлена репаративна дія нового гелю, що вірогідно перевищує репаративну дію препарату порівняння Календули мазь, є, на наш погляд, результатом адитивного синергізму компонентів нового гелю екстракту алое та екстракту кори дуба.

Репаративна та ранозагоювальна дія екстракту алое відбувається за рахунок вмісту таких АФІ, як манозо-6-фосфат, полісахариди, глікопротеїни, сапоніни та ацетоманан, які, як було встановлено у чисельних дослідженнях, наприклад, Baruah A. (2016) [161], Hashemi S.A. (2015) [162], Radha M.N. (2015) [160] посилюють фагоцитарну активність клітин, стимулюють процеси проліферації.

Маноза-6-фосфат прискорює швидкість скорчення площі рани, збільшує синтез колагену. Полісахариди *Aloe vera* (нефенольні компоненти екстракту, в першу чергу ацетманан, який є довголанцюговим полімером із бета-галактомананових сахаридів) індукують проліферацію фібробластів, продукцію гіалуронової кислоти та гідроксипроліну, які відіграють важливу роль у ремоделюванні внутрішньоклітинного матриксу.

Гібериліни *Aloe vera* також стимулюють утворення колагену та еластину, взаємодіють із поперечним зв'язком колагену, що сприяє скороченню рани, прискоренню репаративного процесу [160, 161, 162].

Репаративна активність біологічних сполук екстракту кори дуба також досить детально досліджена. Із останніх публікацій доцільно виділити роботу Bhatia N, Friedman A, Del Rosso J. (2019) [199], у якій представлено аналіз різноманітних доклінічних та клінічних досліджень ранозагоювальної дії екстракту кори дуба та наведено рекомендації із застосування стандартизованого рослинного екстракту *Oak Bark* як дієвого ранозагоювального агенту.

Репаративна дія ГЕКД реалізується за рахунок вмісту гідролізованих дубильних речовин (похідні галової кислоти, гексагідроксидифенової кислоти, елаговой кислоти та ін.) та конденсованих дубильних речовин. Останні являють собою олігомери або полімери, мономерні фрагменти, які зв'язані один з одним С-С зв'язками. Біогенними попередниками конденсованих дубильних речовин є флаванолі (катехіни) та флаван (лейкоантоціанідини), які також є компонентами ГЕКД та СЕА, яким притаманна репаративна дія [198, 208].

Етап дослідження фармакодинамічного профілю нового гелю, що містить екстракт алое та екстракт кори дуба, дозволив переконливо підтвердити не лише базові фармакологічні властивості нового гелю (антимікробна, протизапальна, репаративна), але й довести переваги даної комбінації стандартизованих екстрактів лікарської рослинної сировини, які синергістами один одного.

Наступний етап доклінічних досліджень було присвячено вивченню специфічної фармакологічної активності. Дослідження було проведено на нелінійних щурах з використанням двох валідованих у ЦНДЛ НФаУ моделях: протамінового пародонтиту та афтозного стоматиту.

Узагальнені результати специфічної фармакологічної активності нового гелю, що містить екстракт алое та екстракт кори дуба, наведено у табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Фармакологічний профіль специфічної активності нового гелю, що містить екстракт алое та екстракт кори дуба

№	Показник, що вивчали		Активність	
			Протаміновий пародонтит	Афтозний стоматит
1	2		3	4
1	Клінічні прояви ДЗП			
	1.1	Гіперемія слизової та ясен	2	3
	1.2	Набряк	3	3
	1.3	Ерозивно –некротичні прояви	2	3
	1.4	Стан ясеневі борозенки		3
2	Маркери запалення			
	2.1	Лейкоцити	2	2
	2.1	ШОЕ	2	2
	2.3	Лейкоцитарна еластаза	3, 4	-
3	Стан системи ПОЛ-АОС			
	3.1	Продукти ПОЛ (ТБК-реактанти)	3	3
	3.1.	Ферментативна ланка АОС (каталаза)	3	3
	3.2	Неферментативна ланка АОС (G-SH)	3	3, 4
4	Стан імунної системи			
	4.1.	ЦІК	3	3
5	Вплив на функціональну активність ЦНС			
	5.1	Локомоторна активність	3, 4	-
	5.2	Пошуково-дослідницька активність	2	-
	5.3	Вегетативні реакції	3, 4	-
6	Зміна маси тіла		-	3

Продовження табл. 6.2

1	2	3	4
7	Гістологічні дослідження		
7.1	Зменшення гострих деструктивно-запальних явищ	-	3
7.2	Репаративні показники	-	3
7.3	Відновлення структурно-функціонального статусу клітин	-	3

Примітки:

1 – активність нового гелю вірогідно поступається препарату порівняння Метрогіл дента гель;

2 – активність нового гелю на рівні препарату порівняння Метрогіл дента гель;

3 – активність нового гелю вірогідно перевищує препарат порівняння Метрогіл дента гель;

4 – під впливом нового гелю показник у межах фізіологічної норми (інтактного контролю).

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновки, що незалежно від різних етіопатогенетичних факторів ДЗЗП новий гель чинить потужний вплив на всі досліджувані показники.

На рівні препарату порівняння новий гель знижує показники, які свідчать, що експериментальні моделі ДЗЗП, набули характеру системного запалення (лейкоцити, ШОЕ).

Практично за всіма іншими показниками новий гель вірогідно перевищує Метрогіл дента гель (табл. 2).

Такий вплив нового гелю пояснюється адитивним синергізмом БАР екстракту кори дуба та екстракту алое.

Особливо слід відзначити антиоксидантні властивості нового гелю та його здатність нормалізувати роботу імунної системи, які на наш погляд є базовими та обумовлюють інші види фармакологічної активності.

Антиоксидантна дія екстракту алое відбувається переважно за рахунок алоезину, алоерезину А та алоезону, які не лише зв'язують вільні радикали та продукти ПОЛ, за думкою багатьох авторів Saini D.K. (2011), Sazhina N. (2016), Kang M.-C. (2014), Lucini L. (2015), але й підвищують активність ферментативного та неферментативного ланцюга ендогенної АОС [150, 153, 167, 168, 169].

Новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, чинить потужний антиоксидантний вплив, вірогідно знижує процеси патологічного ПОЛ, що верифіковано за зменшенням рівня ТБК-реактивних на 63% ($p < 0,05$), відновлює активність АОС – як неферментативної (збільшення вмісту GSH на 30% ($p < 0,05$), так і ферментативної ланки (збільшення активності каталази на 11% ($p < 0,05$) на відміну від препарату порівняння Метрогіл Дента гель, з яким має статистично значущу різницю показників.

Зазначене можна пояснити тим, що екстракти кори дуба та алое містять у своєму складі значну кількість поліфенолів, яким притаманна антиоксидантна дія [198, 208, 214, 215].

У складі нового гелю відбувається сумація антиоксидантних властивостей його складових. Антиоксидантна активність нового гелю складається з трьох основних аспектів:

- ✓ зв'язування вільних радикалів, активних форм кисню, проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ;
- ✓ посилення ферментативної ланки ендогенної АОС;
- ✓ посилення неферментативної ланки ендогенної АОС.

Препарат порівняння Метрогіл Дента гель, який містить протимікробні компоненти метронідазол та хлоргексидин, виразну антиоксидантну дію не виявляє, а впливає лише на мікробний збудник, як етіологічний чинник ДЗЗП.

Позитивний вплив нового гелю на імунну систему верифіковано за вірогідним зниженням ЦІК. Його можна пояснити наявністю екстракту алое, полісахариди якого мають імуномодулювальну дію.

За даними Surjushe A. (2008) за імуномодулювальну відповідь *A. vera* відповідає кислий полісахарид та протеїн із молекулярною масою 14 кДа, які входять до складу екстракту алое [163].

Введення екстракту *A. vera* у гелеву форму, за даними Budai M.M. (2013), чинить потужну імуномодулювальну активність, інгібує індукований ліпополісахаридами синтез прозапальних цитокінів та експресію у макрофагах людини сполук запалення [238].

Ацеманнан *A. vera* стимулює імунну систему через посилення відповіді лімфоцитів із активацією продукції оксиду азота макрофагами та цитокінами, такими як інтерлейкін IL -1, IL-6, інтерферон (IFN) та TNF- α . Ацеманнан *A. vera* посилює фагоцитоз, а також підвищує рівень циркулюючих моноцитів і макрофагів [162, 166].

Протизапальна, антиоксидантна, цитопротекторна та імуномодулювальна активності нового гелю обумовлюють його виразні показники ефективності щодо впливу на клінічні ознаки (гіперемія, набряк, ерозивно-некротичні явища, стан ясеневі борозенки) експериментального протамінового пародонтиту та стоматиту, викликаного аплікаціями їдкого натрію.

Вірогідне зниження клінічних проявів ДЗЗП позитивно корелює із загальним станом тварин, який вивчали за інтегральним показником динаміки маси тіла (експериментальний стоматит) та показниками функціональної активності ЦНС (експериментальний пародонтит).

Нанесення нового гелю за умов експериментальних патологій ДЗЗП сприяло набору маси тіла у межах фізіологічної норми на відміну від групи контрольної патології та групи, що отримувала препарат порівняння Метрогіл Дента гель.

Новий гель у лікувально-профілактичному режимі застосування сприяв нормалізації всіх досліджуваних показників функціональної активності ЦНС які зазнали суттєвих змін у тварин групи контрольної патології та групи що отримувала препарат порівняння, які були стресовані, тривожні, що характерно для ДЗЗП.

Проведенні гістологічні дослідження підтвердили ефективність нового гелю, яку визначено за змінами клінічних та біохімічних показників.

За даними гістологічного дослідження встановлено, що новий гель, який містить екстракт кори дуба та екстракт алое, вірогідно перешкоджає розвитку деструктивно-запальних змін у слизовій оболонці нижньої губи та ясна у 83,3% щурів з експериментальним стоматитом.

Слід відзначити, що у частини щурів настільки прискорювався процес загоєння дефектів, що до валідованого у методиці строку спостереження вже відбувалося повне заміщення афт (ерозій, виразок на слизовій) м'яким рубцем та повна епітелізація поверхні. Також у тканини щурів, яких лікували новим гелем, на день досліду практично повністю відновлювався структурно-функціональний стан слизової оболонки.

Гістологічне дослідження також підтвердило переваги нового гелю у порівнянні з референс-препаратом Метрогіл Дента гель.

Узагальнюючи результати з вивчення специфічної фармакологічної активності нового гелю, що містить екстракт кори дубу та екстракт алое як нового засобу для лікування деструктивно-запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнин роту, можна відмітити, що новий гель чинить полімодальну фармакологічну дію, яка охоплює всі ланки етіопатогенезу ДЗЗП на відміну від існуючих на фармацевтичному ринку препаратів групи А01А «Засоби, що застосовують у стоматології».

Схематично спектр активності нового гелю наведено на рис. 6.2.



Рис. 6.2 Схема полімодальної фармакологічної активності нового гелю

Встановлена за результатами дослідження антибактеріальна, фунгіцидна активності; протизапальна дія (зменшення гіперемії, набряку, нормалізація ШОЕ, лейкоцитів); трикомпонентна антиоксидантна активність та репаративна дія реалізуються за рахунок двох стандартизованих компонентів нового гелю – екстракту кори дуба та екстракту алое, тоді як вплив на нормалізацію активності імунної системи відбувається за рахунок імуномодулювальних сполук екстракту алое.

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що новий гель, який містить екстракт кори дуба та екстракт алое, ефективний в терапії експериментального пародонтиту та стоматиту.

Наявні дані наукової літератури щодо активності екстрактів алое та дуба в монотерапії стоматологічних захворювань підтверджують доцільність розробки комбінованого лікарського засобу у вигляді гелю.

Щодо екстракту алое, у публікації Вабаєє Н. (2012) [184] наведено результати клінічного дослідження гелю, що містить екстракт алое 2 %. Авторами встановлено, що застосування гелю з екстрактом алое у хворих на рецидивуючий афтозний стоматит значно знизило больовий компонент симптомокомплексу та скорочувало період заживлення афтозних дефектів.

Доведено, що ацемананові гідрогелі прігнічують афтозні виразки у пацієнтів та зменшують біль. Вони ефективні за умов афтозного стоматиту, гінгівіту, пародонтиту, але застосування екстракту алое в іншій лікарській формі, у вигляді розчину для полоскання характеризується меншою ефективністю та поступається монотерапії хлоргексидином [160, 180].

Обов'язковим фрагментом вивчення нового лікарського засобу є дослідження токсикологічного профілю.

Вивчення гострої токсичності нового гелю було проведено у декілька етапів. На першому етапі вивчали гостру токсичність стандартизованих екстрактів кори дуба та алое на щурах за умов внутрішньошлункового та внутрішньоочеревинного введення.

Встановлено, що середньосмертельну дозу LD_{50} для екстракту дуба та екстракту алое при внутрішньошлунковому введенні встановити неможливо оскільки доза більше 15100 мг/кг є максимальною, що рекомендована для вивчення цим шляхом введення, і за класифікацією К.К. Сидорова обидва екстракти за умов внутрішньошлункового введення належать до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини».

Другий етап включав вивчення гострої токсичності гелю, що містить екстракти кори дуба та алое.

Виявлено, що за умов внутрішньоочеревинного введення щурам LD_{50} екстракту кори дуба становить 2580 (1930-3220) мг/кг, LD_{50} екстракту алое становить 2180 (1460-2900) мг/кг. Таким чином за класифікацією К.К. Сидорова досліджувані екстракти належать до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини». За умов внутрішньошлункового введення встановити летальну дозу не вдалося, максимальну дозу гелю, що вводили (15100 мг/кг) розподіляли на 3 введення, всі тварини не виявили ознак інтоксикації, відповідно новий гель належить до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини».

Також вивчали гостру токсичність нового гелю при нашкірному нанесенні у максимальній дозі 22600 мг/кг. Новий гель за умов нашкірного нанесення належить до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини».

Наступним етапом вивчення токсикологічних характеристик було вивчення можливої токсичності нового гелю за умов тривалого застосування.

Відповідно до діючих нормативних документів щодо вивчення токсичності нових лікарських засобів, новий гель наносили нашкірно в умовно ефективній дозі 0,5 мл та у дозі, що перевищує її 10 разів (5 мл), протягом 1 місяця.

З метою виокремлення можливих токсичних ефектів гелевої основи, дві групи тварин (самці та самиці) отримували нашкірне нанесення гелевої основи.

Встановлено, що новий гель, який містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов тривалого нашкірного нанесення (1 місяць) у дозах 0,5 мл та 5 мл не чинить токсичного впливу на функції життєво важливих органів та систем.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження з пошуку ефективних доз, вивчення фармакодинаміки нового гелю, специфічної пародонтопротекторної активності на двох модельних патологіях, поряд із встановленою відсутністю токсичної дії нового гелю, як за умов введення надмірних доз (гостра токсичність) так і тривалого застосування дозволяють вважати новий гель перспективним лікарським засобом для терапії ДЗЗП різної етіології та рекомендувати для проведення поглиблених доклінічних та клінічних досліджень з метою створення нового лікарського засобу та впровадження його в клінічну практику.

Висновки

У дисертаційній роботі наведене теоретичне та експериментальне вирішення актуальної наукової задачі, що полягає в обґрунтуванні складу, вивченні фармакологічних властивостей і профілю безпеки нового гелю, який містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*, що пропонується для лікування ДЗЗП.

1. Проведено скринінгові дослідження з пошуку оптимального складу нового гелю. На моделі спонтанного гемолізу за Jager F.C. встановлена оптимальна мембранопротекторна доза сухого екстракту алое 3 г/кг, яка зменшувала ступінь гемолізу в 1,8 разу ($p < 0,001$) відносно групи контролю та вірогідно на 28 % ($p < 0,05$) перевищувала антиоксидантну та відповідно мембраностабілізувальну дію еталонного антиоксиданта токоферолу ацетату. Антимікробна активність густого екстракту кори дуба за впливом на еталонні тест-штами (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653) була максимальною в концентрації 5%.

2. Встановлено основні фармакодинамічні властивості нового гелю. На моделі гострого карагенінового набряку лапи в щурів доведено потужну протизапальну активність нового гелю, максимум якої приходить на перші години запалення. Сумарна активність нового гелю на 23 % вище ефективності препарату порівняння диклофенаку натрію. При дослідженні репаративної дії нового гелю на моделі лінійних різаних ран встановлено, що новий гель збільшує міцність рубця в 1,6 разу ($p < 0,001$) щодо групи контрольної патології та за репаративною активністю вірогідно перевищує на 23 % препарат порівняння мазь Календули. Досліджена фармакологічна активність нового гелю щодо впливу на референс-культури *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* NCTC 885-653 та специфічні патогени для порожнини рота *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 та

Staphylococcus mutans ATCC35668. Підтверджена значна антимікробна активність нового гелю, яка за впливом на специфічні патогени для порожнини рота дещо поступається дії препарату порівняння Метрогіл дента, але перевищує за дією на *Candida albicans*.

3. Вивчено ефективність нового гелю на моделі експериментального протамінового пародонтиту у щурів. Новий гель чинить імуномодулювальний вплив та нормалізує вміст ЦІК середнього розміру до значень фізіологічної норми на відміну від препарату порівняння Метрогіл дента. Застосування нового гелю у лікувальному режимі вірогідно в 1,3 разу ($p < 0,05$) знижувало рівень ЦІК середнього розміру відносно групи контрольної патології.

4. Досліджено дію нового гелю за умов експериментального стоматиту в щурів. Нанесення нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, у лікувальному режимі сприяло нормалізації всіх клінічних та біохімічних показників, відбувалось зниження гіперемії слизової оболонки порожнини рота в 2,6 разу ($p < 0,05$), набряку у 2,1 разу, ерозивно-некротичних явищ у 2,4 разу ($p < 0,05$), зменшення виразності ясеневі борозенки у 2,9 разу відносно групи контрольної патології.

5. Вивчено вплив нового гелю на морфологічний стан слизової оболонки нижньої губи та ясен щурів, зміни пародонту під дією нового гелю за умов експериментального стоматиту. Лікування новим гелем на тлі афтозного експериментального стоматиту перешкоджає розвитку деструктивно-запальних змін у слизовій оболонці нижньої губи та ясен у 83,3 % щурів, виразкові пошкодження повністю загоєнні. У яснах деструктивно-запальні зміни епітелію та власної пластинки слизової оболонки також відсутні, або мали місце незначні залишки запальної реакції субепітеліально. Лікувальний ефект нового гелю на даній експериментальній моделі не тільки не поступався такому препарату порівняння Метрогіл Дента гель, а навіть дещо перевищував останній.

6. Встановлено, що неможливо встановити LD_{50} для екстракту кори дуба та алое за умов внутрішньошлункового введення, тому що введення максимальної дози 15100 мг/кг не викликало летальності щурів. Новий гель, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, не чинить токсичного впливу на органи та системи тварин. Фармакологічно активні складові гелю екстракт кори дуба та екстракт алое за умов внутрішньошлункового введення належать до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини», для них неможливо встановити середньосмертельну дозу LD_{50} , тому що вона перевищує максимальну дозу для введення 15100 мг/кг. При внутрішньоочеревинному введенні досліджувані екстракти належать до V класу токсичності «Практично нетоксичні речовини», LD_{50} екстракту кори дуба становить 2580 (1930-3220) мг/кг, LD_{50} екстракту алое – 2180 (1460-2900) мг/кг. За показником вивчення гострої токсичності новий гель за умов внутрішньошлункового та нашкірного нанесення належить до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини». Встановлено, що новий гель, який містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов тривалого нанесення (1 місяць) у дозах 0,5 мл та 5 мл не чинить токсичного впливу на функції життєво важливих органів та систем. Поряд із встановленою раніше парадонтопротекторною, антимікробною та іншими активностями відсутність токсичної дії нового гелю за умов тривалого застосування є підставою для проведення поглиблених доклінічних досліджень з метою створення нового лікарського препарату парадонтопротекторної дії.

7. Доведений спектр фармакологічних властивостей нового гелю, що містить екстракти *Aloe arborescens* та *Cortex Quercus*, обґрунтовує доцільність проведення подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою створення на його основі нового лікарського засобу для профілактики та лікування ДЗЗП.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Papapanou P. N., Susin C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? *Periodontol 2000*. 2017. Vol. 75, № 1. P. 45–51.
2. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / S. Jepsen et al. *J. Clin. Periodontol.* 2018. Vol. 45, Suppl. 20. P. S219–S229.
3. Deshpande N. C, Amrutiya M. R. Obesity and oral health - Is there a link? An observational study. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2017. Vol. 21, № 3. P. 229–233.
4. Patients with chronic periodontitis present increased risk for osteoporosis: A population-based cohort study in Taiwan / L. P. Mau et al. *J. Periodontal Res.* 2017. Vol. 52, № 5. P. 922–929.
5. Graves D. T., Corrêa J. D, Silva T. A. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *J. Dent. Res.* 2019. Vol. 98, № 2. P. 148–156.
6. Neutrophil proteolytic activation cascades: a possible mechanistic link between chronic periodontitis and coronary heart disease / H. Alfakry. *Innate Immun.* 2016. Vol. 22. № 1. P. 85– 99.
7. Grover V., Malhotra R., Kaur H. Exploring association between sleep deprivation and chronic periodontitis: A pilot study. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2015. Vol. 19, № 3. P. 304–307.
8. Shulga L. I. Identification of effective dilutions of dental herbal remedy with antimicrobial activity. *Annals of Mechnikov Institute.* 2015. № 2. P. 237–241.
9. White Paper on Prevention and Management of Periodontal Diseases for Oral Health and General Health / D. Herrera et al. Geneva : FDI World Dental Federation, 2018. URL: <https://www.fdiworldddental.org/resources/white-papers/white-paper-on-prevention-and-management-of-periodontal-diseases-for-oral/> (Date of access: 07.02.2018).

10. Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int. J. Health Sci.* 2017. № 11. P. 72–80.
11. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors / N. J. Kassebaum et al. *J. Dent. Res.* 2017. Vol. 96, № 4. P. 380–387.
12. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017. № 390 (10100). P. 1211–1259.
13. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / P. N. Papapanou et al. *J. Periodontol.* 2018. № 89. P. S173–S182.
14. Expression of Salivary and Serum Malondialdehyde And Lipid Profile Of Patients With Periodontitis And Coronary Heart Disease / G. Isola. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. № 20. P. 6061.
15. Actualización en medicina de familia: patología periodontal / M. C. Lopez Silva et al. *Medicina de Familia. Semergen.* 2017. Vol. 43, № 2. P. 141–148.
16. Risk Indicators for Periodontitis in US Adults: NHANES 2009 to 2012 / P. I. J. Eke *Periodontol.* 2016. № 87. .1174–1185.
17. Микляев С. В., Леонова О. М., Сущенко А. В. Анализ распространенности хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. *Современные проблемы науки и образования.* 2018. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27454> (дата звернення: 09.05.2020).
18. Показники до форми 20, P200189 «Сановано в порядку планової санації і за зверненням», 15.04.2020. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXIX.html> (дата звернення: 30.07.2020).

19. Показники до форми 20, P200193 «Захворюваність слизової оболонки порожнини рота», 20.04.2020. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXIX.html> (дата звернення: 30.07.2020).
20. Luo H., Wu B. Self-awareness of ‘Gum Disease’ Among US Adults. *J. Public Health Manag Pract.* 2017. № 23. P. e1–e7.
21. Periodontal diseases as a source of halitosis: a review of the evidence and treatment approaches for dentists and dental hygienists / S. De Geest et al. *Periodontol 2000.* 2016. № 71. P. 213–227.
22. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life / S. L. Buset et al. *J. Clin. Periodontol.* 2016. № 43. P. 333–344.
23. Effect of *Weissella cibaria* on the reduction of periodontal tissue destruction in mice / J. W. Kim et al. *J. Periodontol.* 2020. № 10. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0288> (Date of access: 03.02.2020).
24. Periodontitis and Systemic Diseases - Proceedings of a workshop jointly held by the European Federation of Periodontology and American Academy of Periodontology. *J. Clin. Periodontol.* 2013. Vol. 40, Iss. s14. P. S1–S209.
25. Гончарик П. В., Кравченко А. В., Панасюк Г. Д. Заболевания пародонта. Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. 37с.
26. Genco R. J., Borgnakke W. S. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2013. № 62. P. 59–94.
27. Influence of smoking on clinical parameters and gingival crevicular fluid volume in patients with chronic periodontitis / S. A. Mokeem et al. *Oral Health Dent Manag.* 2014. № 13. P. 469–473.
28. Kotsakis G., Javed F., Hinrichs J. Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.* 2015. № 86. P. 254–263.
29. Chapple I. L. C, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Disease. *J. Clin. Periodontol.* 2013. Vol. 40, № S14. P. 106–112.

30. Van der Velden U., Kuzmanova D., Chapple I. L. C. Micronutritional approached to periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.* 2011. Vol. 38, № s11. P. 142–158.
31. Tada A., Miura H. The Relationship between Vitamin C and Periodontal Diseases: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. Vol. 16, № 14. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16142472> (Date of access: 11.07.2019).
32. Kuswandani S. O., Soeroso Y.I., Masulili S. L. C. Gingival enlargement as oral manifestation in acute myeloid leukemia patient. *Dental Journal.* 2017. Vol. 50, № 3. P. 154–159.
33. Chowdhri K., Tandon S., Lamba A. K, Faraz F. Leukemic gingival enlargement: A case report and review of literature. *J. Oral Maxillofac Pathol.* 2018. Vol. 22, Suppl. 1. P. S77–S81.
34. Trombelli L., Farina R. A review of factors influencing the incidence and severity of plaque-induced gingivitis. *Minerva Stomatol.* 2013. Vol. 62. P. 207–234.
35. Sanz M., Kornman K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of working group 3 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013. Vol. 40. P. S164–S169.
36. Robinson J. L., Johnson P. M., Kister K. Estrogen signaling impacts temporomandibular joint and periodontal disease pathology. *Odontology.* 2020. Vol. 108. P. 153–165.
37. Steffens J. P., Valenga H. M., Santana L. C. L. Role of testosterone and androgen receptor in periodontal disease progression in female rats. *J. Periodontol.* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0099>. (Date of access: 07.08.2019).
38. The periodontal inflamed surface area is associated with the clinical response to biologicaldisease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A retrospective study / M. Yamashita, et al. *Mod. Rheumatol.* 2019. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1680100> (Date of access: 24.10.2019).

39. What Is the heritability of periodontitis? A systematic review / L. Nibali et al. *J. Dent. Res.* 2019. Vol. 98. P. 632–641.
40. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: A systematic review and meta-regression / N. J. Kassebaum et al. *J. Dent. Res.* 2014. Vol. 93. P. 1045–1053.
41. Larsson L. Current concepts of epigenetics and its role in periodontitis. *Curr. Oral Health Rep.* 2017. № 4. P. 286–293.
42. Epigenetic regulations in the pathogenesis of periodontitis / Y. Luo et al. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2018. № 13. P. 144–150.
43. Periodontal Health and Disease : A practical guide to reduce the global burden of periodontal disease / FDI World Dental Federation. 2018. URL: <https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/resources/gphp-2018-toolkit-en.pdf> (Date of access: 01.01.2019).
44. Oral Health Atlas / FDI World Dental Federation. Geneva, 2015. URL: <https://www.fdiworlddental.org/resources/publications/oral-health-atlas/oral-health-atlas-2015> (Date of access: 09.01.2018).
45. Stanko P. Bidirectional association between diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc.* 2014. Vol. 158, № 1. P. 35–38.
46. Joint EFP-IDF workshop on links between periodontal diseases and diabetes produces consensus and guidelines / European Federation of Periodontology. 2017. URL: <https://www.efp.org/news-events/news/joint-efp-idf-workshop-on-links-between-periodontal-diseases-and-diabetes-produces-consensus-and-guidelines-30011/> (Date of access: 09.01.2018).
47. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease V. E. Friedewald et al. *J. Periodontol.* 2009. Vol. 80. P. 1021–1032.
48. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report / M. Sanz et al. *J. Clin. Periodontol.* 2020. Vol. 47, № 3. P. 268–288.

49. Associations among tooth loss, systemic inflammation and antibody titers to periodontal pathogens in Japanese patients with cardiovascular disease / N. Aoyama et al. *J. Periodontal. Res.* 2017. Vol. 15. P. 111–121.
50. Lalla E., Papapanou P. N. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. № 7. P. 738–748.
51. Tonetti M. S., Van Dyke T. E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of working group 1 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J. Periodontol.* 2013. Vol. 84. P. S24–S29.
52. Poor oral hygiene is associated with the detection of obligate anaerobes in pneumonia / R. Hata et al. *J. Periodontol.* 2020. Vol. 91. № 1. P. 65–73.
53. Jerônimo L. S., Abreu L. G., Cunha F. A., Esteves Lima R.P. Association Between Periodontitis and Nosocomial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Oral Health Prev Dent.* 2020. Vol. 18, № 1. P. 11–17.
54. Linden G. J., Herzberg M. C. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013. Vol. 84. P. S20–S23.
55. Jepsen S., Suvan J., Deschner J. The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontol 2000.* 2020. Vol. 83, № 1. P. 125–153.
56. Nwizu N., Wactawski-Wende J., Genco R. J. Periodontal disease and cancer: Epidemiologic studies and possible mechanisms. *Periodontol 2000.* 2020. Vol. 83, № 1. P. 213–233.
57. Sheiham A., Watt R. G. The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2000. Vol. 28. P. 399–406.
58. Periodontal disease assessed using clinical dental measurements and cancer risk in the ARIC study / D. S. Michaud et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018. Vol. 110. P. 843–854.

59. Periodontal Health of Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients in a Northeast Peninsular Malaysia Tertiary Hospital / H. A. Ibrahim et al. *Malays. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 27, № 1. P. 106–114.
60. Status of periodontal health in German patients suffering from chronic kidney disease-Data from the GCKD study / B. Dannewitz et al. *J. Clin. Periodontol.* 2020. Vol. 47, № 1. P. 19–29.
61. Atherosclerosis, Periodontal Disease, and Treatment with Resolvins / J. A. Hamilton et al. *Curr. Atheroscler Rep.* 2017. Vol. 19, № 12. P. 57–65.
62. Periodontitis, Microbiomes and their Role in Alzheimer's Disease / A. B. Pritchard et al. *Front Aging Neurosci.* 2017. Vol. 9. P. 336–338.
63. Brignardello-Petersen R. Study suggesting an association between periodontitis and periodontal inflammation and mild cognitive impairment in elderly patients has high risk of bias. *J Am Dent Assoc.* 2019. Vol. 150, № 5. P. e52.
64. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment / J. A. Gil Montoya et al. *Gerodontology.* 2020. Vol. 37, № 1. P. 11–18.
65. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease / Mark Ide et al. *PLOS One.* 2016. Vol. 11, № 3. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081> (Date of access: 10.03.2016).
66. Damgaard C., Danielsen A. K., Enevold C. Porphyromonas gingivalis in saliva associates with chronic and aggressive periodontitis. *J. Oral Microbiol.* 2019. Vol. 11, № 1. DOI: <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1653123> (Date of access: 09.08.2019).
67. Cerajewska T. L., Davies M., West N. X. Periodontitis: a potential risk factor, or Alzheimer's disease. *Br. Dent. J.* 2015. Vol. 218, № 1. P. 29–34.
68. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors / S. S. Dominy et al. *Science Advances.* 2019. Vol. 5, № 1. URL: <https://advances.sciencemag.org/content/5/1/eaau3333/tab-pdf> (Date of access: 23.01.2019).

69. Wei W, Xiao X, Li J. Activation of the STAT1 Pathway Accelerates Periodontitis in Nos3^{-/-} Mice. *J. Dent. Res.* 2019. Vol. 98, № 9. P. 1027–1036.
70. Periodontal disease and hemolysis in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: Is there a nexus? / N. Singh et al. *J. Oral Biosci.* 2019. Vol. 61, № 2. P. 129–133.
71. Лобань Г. А., Фаустова М. О., Ананьєва М. М., Басараб Я. О. Унікальні властивості мікроорганізмів, що формують біоплівку порожнини рота. *Запорозький медичинський журнал.* 2019. Т. 21, № 3. С. 391-396.
72. Corfield A. P. Mucins: A biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1850, № 1, P. 236–252. DOI: (Date of access: 01.01.2019).
73. Biofilms: an emergent form of bacterial life / H. C. Flemming et al. *Nat Rev Microbiol.* 2016. Vol. 14, Iss. 9. P. 563–575.
74. Dahlen G., Basic A., Bylund J. Importance of Virulence Factors for the Persistence of Oral Bacteria in the Inflamed Gingival Crevice and in the Pathogenesis of Periodontal Disease. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, № 9. URL: https://www.researchgate.net/publication/335482692_Importance_of_Virulence_Factors_for_the_Persistence_of_Oral_Bacteria_in_the_Inflamed_Gingival_Crevices_and_in_the_Pathogenesis_of_Periodontal_Disease#read (Date of access: 29.08.2019).
75. Rosier B. T., Marsh P. D., Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: Mechanisms that prevent dysbiosis. *J. Dent. Res.* 2018. Vol. 97. P. 371–380.
76. Lamont R. J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: Dynamic communities and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018. Vol. 16. P. 745–759.
77. The oral microbiome — An update for oral healthcare professionals / M. Kilian et al. *Br. Dent. J.* 2016. Vol. 221. P. 657–666.
78. Mira A., Simon-Soro A., Curtis M. A. Role of microbial communities in the pathogenesis of periodontal diseases and caries. *J. Clin. Periodontol.* 2017. Vol. 44. P. S23–S38.

79. Marsh P. D. In Sickness and in Health-What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. *Adv. Dent. Res.* 2018. Vol. 29. Iss. 1. P. 60–65
80. Lamont R. J., Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med.* 2015. Vol. 21, № 3. P. 172–183.
81. Ипполитов Е. В., Николаева Е. Н., Царев В. Н. Биопленка полости рта – индукторы сигнальных систем врожденного иммунитета. *Стоматология.* 2017. Т. 96, № 4. С. 58–62.
82. Porphyromonas gingivalis: Major Periodontopathic Pathogen Overview / J. Mysak et al. *J. Immunol. Res.* 2014. Vol. 2014. P. 476.
83. (2017). Clinical, immune, and microbiome traits of gingivitis and peri-implant mucositis / G. P. Schincaglia et al. *J. Dent. Res.* Vol. 96, № 1. P. 47–55.
84. Shift of microbial composition of peri-implantitis-associated oral biofilm as revealed by 16S rRNA gene cloning / A. Al-Ahmad et al. *J. Med Microbiol.* 2018. Vol. 67, № 3. P. 332–340.
85. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology / L. Reyes et al. *J. Clin. Periodontol.* 2013. Vol. 40. P. S30–S50.
86. Schenkein H. A., Papapanou P. N., Genco R., Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000.* 2020. Vol. 83, Iss. 1. P. 90–106.
87. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis / N. B. Parahitiyawa et al. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009. Vol. 22. P. 46–64.
88. Dissemination of periodontal pathogens in the bloodstream after periodontal procedures: a systematic review / A. C. Horliana et al. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 5. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4037200/> (Date of access: 28.05.2014).
89. Van Dyke T. E., van Winkelhoff A. J. Infection and inflammatory mechanisms. *J. Clin. Periodontol.* 2013. Vol. 40. P. S1–S7.
90. Experimental gingivitis, bacteremia and systemic biomarkers: a randomized clinical trial / D. F. Kinane et al. *J. Periodontal Res.* 2015. Vol. 50, № 6. P. 864–869.

91. Dewhirst F. E. The Oral Microbiome: Critical for Understanding Oral Health and Disease. *J. Calif. Dent. Assoc.* 2016. Vol. 44. Iss. 7. P. 409–410.
92. Dental Caries from a Molecular Microbiological Perspective / B. Nyvad et al. *Caries Res.* 2013. Vol. 47. Iss. 2. P. 89–102.
93. Hobley L., Harkins C., MacPhee C. E., Stanley-Wall N. R. Giving structure to the biofilm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes. *FEMS Microbiol. Rev.* 2015. Vol. 39. Iss. 5. P. 649–669.
94. Ananieva M. M. Etiological and patogenetic aspects of non-specific bacterial vaginosis. *Запорожський медичний журнал.* 2018. Т. 20. № 3 (108). С. 432–436.
95. Role of autophagy in the pathogenesis of periodontitis / L. Y. Mo et al. *West China J. of Stomatology.* 2019. № 37 (4). P. 422–427.
96. Wang Y., Andrukhov O., Rausch-Fan X. Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 910–918.
97. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis / D. Nalmpantis et al. *Expl. Therl. Med.* 2019. Vol. 18, № 5. P. 3929–3935.
98. Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontaldisease / A. Gharbi et al. *BMC Oral Health.* 2019. № 19. Vol. 1. URL: <https://europepmc.org/article/med/31640685> (Date of access: 19.10.2019).
99. Kornman K. S. Дослідження патогенезу пародонтиту: Новий погляд. *J. A New Look J. Periodontol.* 2008. № 79. P. 1560–1568.
100. Bergstrom J. Periodontitis and smoking: An evidence basedappraisal. *J. Evid. Based. Dent. Pract.* 2006. № 6. P. 33–41.
101. Preshaw P. M., TaylorJ. J. “How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis?” *Journal of Clinical Periodontology.* 2011. Vol. 38, № S11. P. 60–84.
102. TaylorJ. J., Hukkanen M., Lakshmyya K. Protein Biomarkers of Periodontitis in Saliva. *Hindawi International Scholarly Research Notices.* 2014. Vol. 2014. URL: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/593151/> (Date of access: 01.01.2019).

103. Bartold P. M, Van Dyke T. E. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000*. 2013. Vol. 62. P. 203–217.
104. Meyle J., Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015. Vol. 69. P. 7–17.
105. Ankita Khandelwal, Santhosh Shenoy. Conceptual Evolution in The Pathogenesis of Periodontal Disease: Past, Present And Future. *Int. J. Recent. Sci. Res.* 2018. Vol. 9, № 2. P. 23855–23859.
106. Page R. C., Kornman K. S. “The pathogenesis of human periodontitis: an introduction”. *Periodontology 2000*. 2007. Vol. 14, № 1. P. 9–11.
107. Радчук В. Б., Гасюк Н. В., Клітинська О. В., Бородач В. О., Майструк П. О. Аналіз рівня прозапальних цитокінів в ротовій та ясенній рідині залежно від виду одонтопрепарування під металокерамічні конструкції *Україна. Здоров'я нації*. 2018. № 4 (52). С. 98-102.
108. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease / A. Cekici et al. *Periodontol 2000*. 2014. Vol. 64. P. 57–80.
109. Panezai J. Correlation of serum cytokines, chemokines, growth factors and enzymes with periodontal disease parameters / J. Panezai et al. *PLoS One*. 2017. Vol.12, № 11. P. 188–194.
110. Toy V. E., Uslu M. O. Do genetic polymorphisms affect susceptibility to periodontal disease? A literature review. *Niger J. Clin. Pract.* 2019. Vol. 22, № 4. P. 445–453.
111. Taiete T., Monteiro M. F., Casati M. Z. Local IL-10 level as a predictive factor in generalized aggressive periodontitis treatment response. *Scand. J. Immunol.* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/sji.12816> (Date of access: 26.08.2019).
112. Brodzikowska A., Górka R., Kowalski J. Interleukin-1 Genotype in Periodontitis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2019. Vol. 67, № 6. P. 367–373.
113. Periodontitis and vascular inflammatory biomarkers: an experimental in vivo study in rats / Leira Y. et al. *Odontology*. 2020. Vol. 108. P. 202–212.

114. The Influence of TLR4, CD14, OPG, and RANKL Polymorphisms in Periodontitis: A Case-Control Study / J. M. V. Zacarias et al. *Mediators Inflamm.* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4029217> (Date of access: 09.06.2019).
115. Wang Z., Li Y., Zhou Y., Qiao Y. Association between the IL-10 rs1800872 polymorphisms and periodontitis susceptibility: A meta-analysis. *Medicine.* 2019. № 98 (40). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6783189/> (Date of access: 04.10.2019).
116. Periodontopathogenic microbiota, infectious mechanisms and preterm birth: analysis with structural equations (cohort-BRISA) / E. M. Costa et al. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-019-05355-x> (Date of access: 01.11.2019).
117. Romero-Castro N. S., Vázquez-Villamar M., Muñoz-Valle J. F. Relationship between TNF- α , MMP-8, and MMP-9 levels in gingival crevicular fluid and the subgingival microbiota in periodontal disease. *Odontology.* 2020. Vol. 108. P. 25–33.
118. Resident memory T cells: Possible players in periodontal disease recurrence / F. Deli et al. *J. Periodontal. Res.* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12709> (Date of access: 02.11.2019).
119. Immature, but Not Mature, Dendritic Cells Are More Often Present in Aggressive Periodontitis Than Chronic Periodontitis: An Immunohistochemical Study / R. J. da Motta et al. *J. Periodontol.* 2016. № 87. P. 1499–1507.
120. Azurocidin in gingival crevicular fluid as a potential biomarker of chronic periodontitis / D. Nalmpantis et al. *J. Periodontal. Res.* 2020. Vol. 55, № 2. P. 209–214.
121. Folate-receptor 1 level in periodontal disease: a pilot study / D. Alkan et al. *BMC Oral Health.* 2019. № 19. P. 218.
122. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? / F. Graziani et al. *Periodontol 2000.* 2017. № 75. P. 152–188.

123. Subgingival debridement: end point, methods and how often? / I. Laleman et al. *Periodontol 2000*. 2017. № 75. P. 189–204.
124. Мазур І. П., Слободяник М. В. Протизапальні лікарські засоби для місцевого застосування у стоматології. *Современная стоматология*. 2014. № 5. С. 28-32.
125. Компендиум 2013 - лекарственные препараты /под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. Київ : МОРИОН, 2013. 2360 с.
126. Pradeep A. R., Kumari M., Priyanka N., Naik S. B. Efficacy of chlorhexidine, metronidazole and combination gel in the treatment of gingivitis--a randomized clinical trial. *J. Int. Acad. Periodontol*. 2012. Vol. 14, № 4. P. 91–96.
127. S. Mummolo, Severino M., Campanella V. Chlorhexidine gel used as antiseptic in periodontal pockets. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2019. № 33, (3 Suppl. 1). P. 83–88.
128. Effectiveness of a mouthrinse containing active ingredients in addition to chlorhexidine and triclosan compared with chlorhexidine and triclosan rinses on plaque, gingivitis, supragingival calculus and extrinsic staining / S. Kumar et al. *Int. J. Dent. Hyg*. 2013. Vol. 11, № 1. P. 35–40.
129. Pasich E., Bialecka A., Marcinkiewicz J. Efficacy of taurine haloamines and chlorhexidine against selected oral microbiome species. *Med. Dosw. Mikrobiol*. 2013. Vol. 65, № 3. P. 187–196.
130. Garcia-Caballero L., Quintas V., Prada-Lopez I. Chlorhexidine substantivity on salivary flora and plaque-like biofilm: an in situ model. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 12. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083522> (Date of access: 27.12.2013).
131. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health / P. James et al. *Cochrane Database Syst Rev* 3. 2017. CD008676.
132. Effects of chlorhexidine preprocedural rinse on bacteremia in periodontal patients: a randomized clinical trial / R. D. P. Balejo et al. *J. Appl. Oral. Sci*. 2017. Vol. 25, № 6. P. 586–595.

133. Antibacterial and anti-inflammatory activities of cardamom (*Elettaria cardamomum*) extracts: Potential therapeutic benefits for periodontal infections / M. Souissi et al. *Anaerobe*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.102089> (Date of access: 01.01.2019).
134. The therapeutic role of bone marrow stem cell local injection in rat experimental periodontitis / L. Lu et al. *J. Oral Rehabil*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/joor.12843> (Date of access: 20.06.2019).
135. circRNA CDR1-as Regulated the Proliferation of Human Periodontal Ligament Stem Cells under a Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Condition / F. Wang et al. *Mediators Inflamm*. 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754938/> (Date of access: 08.09.2019).
136. Sulfonated chitosan oligosaccharide alleviates the inhibitory effect of basic fibroblast growth factor on osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells / Y. Li et al. *J. Periodontol*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0273> (Date of access: 01.10.2019).
137. Coronarin D affects TNF- α induced proliferation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells / C. Jiang et al. *Arch Oral Biol*. 2019. Vol. 108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104519> (Date of access: 01.01.2019).
138. Effects of Periodontal Intervention on Levels of Serum High-sensitivity C-reactive Protein and Interleukin 6, and on Carotid Artery in Rats with Chronic Periodontitis and Hyperlipidemia / M. M.Wang et al. *Chin. J. Dent. Res*. 2019. Vol. 22, № 3. P. 203–209.
139. Potential roles of miR-335-5p on pathogenesis of experimental periodontitis / J. Lian et al. *J. Periodontal Res*. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jre.12701> (Date of access: 21.09.2019).
140. TREM-1 Is Upregulated in Experimental Periodontitis, and Its Blockade Inhibits IL-17A and RANKL Expression and Suppresses Bone loss / N. Bostanci et al.

- J. Clin. Med.* 2019. № 8. URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/10/1579/htm> (Date of access: 24.09.2019).
141. Huang J., Cai X., Ou Y. Protective roles of FICZ and aryl hydrocarbon receptor axis on alveolar bone loss and inflammation in experimental periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2019. Vol.46, № 9. P. 882–893.
142. Newman D. J., Cragg G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products.* 2020. Vol. 83, № 3. P. 770–803.
143. New Look to Phytomedicine. Advancements in Herbal Products as Novel Drug Leads / ed. by Mohd Sajjad Ahmad Khan, Iqbal Ahmad, Debprasad Chattopadhyay. Cambridge : Academic Press, 2019. P. 301–329.
144. European Pharmacopoeia / European Directorate for Quality of Medicines & Health Care. 7.5 th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2011. 2416 p.
145. Khokhlenkova N. V., Yarnykh T. G. Development of the industrial technology of a dense extract of oak bark. *Pharmacy of Kazakhstan.* 2013. № 8. P. 58–60.
146. Piminov O. F., Shulga L. I., Beztsenna T. S. Current approaches to the multi-vector search of perspective plant objects for new medicines. *Клінічна фармація.* 2014. № 3. P. 61–66.
147. Natural Antimicrobials and Oral Microorganisms: A Systematic Review on Herbal Interventions for the Eradication of Multispecies Oral Biofilms / L. Karygianni. *Front. Microbiol.* 2015. № 6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712263/> (Date of access: 14.01.2016).
148. Therapeutic effects of Aloe spp. In traditional and modern medicine: A review / M. Akaberi et al. *Biomed. Pharm.* 2016. Vol. 84. P. 759–772.
149. Aloe Genus Plants: From Farm to Food Applications and Phytopharmacotherapy / B. Salehi et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, № 9. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/ff77/cc2cf0e366182df8f3d05fa355756868cf6a.pdf?>

[ga=2.202782737.1654638055.1598517888-282391433.1598517888](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.055) (Date of access: 19.09.2018).

150. Phytochemical constituents and in vitro radical scavenging activity of different aloe species / L. Lucini et al. *Food Chem.* 2015. Vol. 170. P. 501–507.

151. Antibacterial activity of crude extracts of some South African medicinal plants against multidrug resistant etiological agents of diarrhoea / M. A. Bisi-Johnson et al. *BMC Complement. Altern. Med.* 2017, Vol. 17, № 1. URL: https://www.researchgate.net/publication/317820816_Antibacterial_activity_of_crude_extract_of_some_South_African_medicinal_plants_against_multidrug_resistant_etiological_agents_of_diarrhoea (Date of access: 19.06.2019).

152. El Sayed A. M., Ezzat S. M., El Naggar M. M., El Hawary S. S. In vivo diabetic wound healing effect and HPLC–DAD–ESI–MS/MS profiling of the methanol extracts of eight aloe species. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2016. Vol. 26. P. 352–362.

153. Phytochemical constituents and in vitro radical scavenging activity of different Aloe species / L. Lucini et al. *Food Chem.* 2015. Vol. 170. P. 501–507.

154. Ayumi Kurizaki, Takashi Watanabe, Hari Prasad Devkota. Chemical Constituents From the Flowers of Aloe arborescens. *Nat. Prod. Commun.* 2019. Vol. 14, № 5. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X19844135> (Date of access: 07.05.2019).

155. Lai, Q., Wang, H., Guo, X. Comparison of phytochemical profiles, antioxidant and cellular antioxidant activities of seven cultivars of Aloe. *Int. J. Food Sci. and Technol.* 2016. Vol. 51, № 6. P. 1489–1494.

156. Skopiński P., Zadnowski R., Bałan B. J. Aloe arborescens and American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) extracts inhibit tumor-induced cutaneous angiogenesis in mice. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2013. Vol. 38. P. 480–485.

157. Borba J., Costa F. S., Ishikawa T., Lemes R. M. L. Antifungal activity evaluation of Aloe arborescens dry extract against *Trichosporon* genus yeasts. *Acta Sci. Biol. Sci.* 2014. Vol. 36, № 4. P. 427–432.

158. Clementi M. E., Tringali G., Triggiani D., Giardina B. Aloe arborescens extract protects IMR-32 cells against Alzheimer Amyloid Beta Peptide via inhibition of radical peroxide production. *Nat. Prod. Commun.* 2015. Vol. 10, № 11. P. 1993–1995.
159. Haque S. D., Saha S. K., Mymensingh Antibacterial S. U. Effect of Aloe vera (Aloe barbadensis) leaf gel against Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. *Med. J.* 2019. Vol. 28, № 3. P. 490–496.
160. Radha M. H., Laxmipriya N. P. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. *J. Tradit. Complement. Med.* 2015. № 5. P. 21–26.
161. Baruah A., Bordoloi M., Baruah H. P. D. Aloe vera: A multipurpose industrial crop. *Ind. Crops Prod.* 2016. Vol. 94. P. 951–963.
162. Hashemi S.A., Madani S.A., Abediankenari S. The review on properties of Aloe vera in healing of cutaneous wounds. *BioMed. Res. Int.* 2015. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/714216/> (Date of access: 01.01.2019)..
163. Surjushe A., Vasani R., Saple D. G. Aloe vera: A short review. *Indian J. Dermatol.* 2008. Vol. 53. P. 163–166.
164. Karaca K., Sharma J., Nordgren R. Nitric oxide production by chicken macrophages activated by acemannan, a complex carbohydrate extracted from Aloe Vera. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995. Vol. 17. P. 183–188.
165. Pugh N., Ross S. A., ElSohly M. A., Pasco D. S. Characterization of aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from Aloe vera with potent immunostimulatory activity. *J. Agric. Food. Chem.* 2001. Vol. 49. P. 1030–1034.
166. Amoo S.O., Aremu A. O., Van Staden J. Unraveling the medicinal potential of South African aloe species. *J. Ethnopharmacol.* 2014. Vol. 153. P. 19–41.
167. Saini D. K., Saini M. R. Evaluation of radioprotective efficacy and possible mechanism of action of aloe gel. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2011. № 31. P. 427–435.

168. Sazhina N., Lapshin P., Zagoskina N., Misin V. Comparative study of antioxidant properties of extracts of various aloe species. *Russ. J. Bioorganic Chem.* 2016. Vol. 42. P. 735–740.
169. In vitro and in vivo antioxidant activities of polysaccharide purified from Aloe vera (Aloe barbadensis) gel / M. C. Kang et al. *Carbohydr. Polym.* 2014. Vol. 99. P. 365–371.
170. Antimicrobial, anti-inflammatory and mutagenic investigation of the south african tree aloe (Aloe barberae) / A. Ndhlala et al. *J. Ethnopharmacol.* 2009. Vol. 124. P. 404–408.
171. Screening of antimicrobial activity of alcoholic & aqueous extract of some indigenous plants / D. B. Johnson et al. *Indo-Global J. Pharm. Sci.* 2011. № 1. P. 186–193.
172. Emulsions of essential oils and Aloe polysaccharides: Antimicrobial activity and resistance inducer potential against *Xanthomonas fragariae* / C. Luiz et al. *Trop. Plant Pathol.* 2017. Vol. 42. P. 370–381.
173. Alemdar S., Agaoglu S. Investigation of in vitro antimicrobial activity of Aloe vera. *J. Anim. Vet. Adv.* 2009. № 8. P. 99–102.
174. Chen W., Van Wyk B.-E., Vermaak I., Viljoen A. M. Cape aloes—A review of the phytochemistry, pharmacology and commercialisation of *Aloe ferox*. *Phytochem. Lett.* 2012. № 5. P. 1–12.
175. Abakar H. O. M., Bakhiet S. E., Abadi R. S. M. Antimicrobial activity and minimum inhibitory concentration of Aloe vera sap and leaves using different extracts. *J. Pharmacogn. Phytochem.* 2017. № 6. P. 298–303.
176. Antifungal efficacy of Aloe vera in vitro and its use as a preharvest treatment to maintain postharvest table grape quality / S. Castillo et al. *Postharvest. Biol. Technol.* 2010. Vol. 57. P. 183–188.
177. Antifungal starch-based edible films containing Aloe vera / R. Ortega-Toro et al. *Food Hydrocoll.* 2017. Vol. 72. P. 1–10.

178. Sitara U., Hassan N., Naseem J. Antifungal activity of Aloe vera gel against plant pathogenic fungi. *Pak. J. Bot.* 2011. № 43. P. 2231–2233.
179. Evaluation of the antibacterial and anticancer activities of some South African medicinal plants / M. A. Bisi-Johnson et al. *BMC Complement. Altern. Med.* 2011. URL:
https://www.researchgate.net/publication/49843947_Evaluation_of_the_antibacterial_and_anticancer_activities_of_some_South_African_medicinal_plants (Date of access: 01.01.2019).
180. Sharma A., Gautam S. An overview on medicinal properties of Aloe vera: Antibacterial & antifungal aspects. *Int. J. Pharma Bio Sci.* 2013. № 4. P. 694–705.
181. Aloe-emodin: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics / X. Dong et al. *Phytother. Res.* 2020. Vol. 34, № 2. P. 270–281.
182. Comparative evaluation of antibacterial efficacy of six indian plant extracts against streptococcus mutans / I. Jain et al. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. № 9 (2). URL:
https://www.researchgate.net/publication/274722914_Comparative_Evaluation_of_Antibacterial_Efficacy_of_Six_Indian_Plant_Extracts_against_Streptococcus_Mutans (Date of access: 01.01.2019)..
183. Antimicrobial properties and phenolic contents of medicinal plants used for conditions related to venereal diseases. R. Mulaudzi et al. *J. Ethnopharmacol.* 2011. № 135. P. 330–337.
184. Babaee N., Zabihi E., Mohseni S., Moghadamnia A. A. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dental Res. J.* 2012. Vol. 9, № 4. P. 381–385.
185. Kim M. W., Kang J. H., Shin E. Processed Aloe vera gel attenuates non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced small intestinal injury by enhancing mucin expression. *Food Funct.* 2019. Vol. 10, № 9. P. 6088–6097.
186. Sapkota M., Shrestha S. K., Yang M. Aloe-emodin inhibits osteogenic differentiation and calcification of mouse vascular smooth muscle cells. *Eur. J.*

Pharmacol. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172772> (Date of access: 04.11.2019).

187. Antioxidant properties of Aloe vera components: a DFT theoretical evaluation / S. M. Reza Nazifi et al. *Free Radic Res.* 2019. Vol. 53. № 8. P. 922–931.

188. Antioxidant, Antimicrobial, Cytotoxic, and Protein Kinase Inhibition Potential in Aloe vera L. / H. Tariq et al. *Biomed. Res. Int.* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/6478187> (Date of access: 28.07.2019).

189. In vitro Fermentation of Polysaccharides from Aloe vera and the Evaluation of Antioxidant Activity and Production of Short Chain Fatty Acids / A. Tornero-Martínez et al. *Molecules.* 2019. Vol.24, № 19. URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/19/3605/htm> (Date of access: 07.10.2019).

190. Aloe vera as an herbal medicine in the treatment of metabolic syndrome: A review / Z. Shakib et al. *Phytother. Res.* 2019. Vol. 33, № 10. P. 2649–2660.

191. Kurian I. G., Dileep P., Ipshita S., Pradeep A. R. Comparative evaluation of subgingivally-delivered 1% metformin and Aloe vera gel in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis patients: A randomized, controlled clinical trial. *J. Investig. Clin. Dent.* 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jicd.12324> (Date of access: 06.07.2018).

192. Leiva-Cala C., Lorenzo-Pouso A. I., Centenera-Centenera B. Clinical efficacy of an Aloe Vera gel versus a 0.12% chlorhexidine gel in preventing traumatic ulcers in patients with fixed orthodontic appliances: a double-blind randomized clinical trial. *Odontology.* 2020. Vol. 108. P. 470–478.

193. A randomized, double-blind clinical study to assess the antiplaque and antigingivitis efficacy of Aloe vera mouth rinse / B. Chandrabhas et al. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2012. № 16. P. 543.

194. Khokhlenkova N. V., Buryak M. V., Herasymova I., Poluian S. M., Zhdanov S. M. OAK: Overview. *Research J. Pharm. and Tech.* 2018. Vol. 11, № 3. P. 1237–1241.

195. Antioxidant, antimicrobial, antitopoisomerase and gastroprotective effect of herbal infusions from four *Quercus* species / J. A. Sánchez-Burgos et al. *Ind. Crops Prod.* 2013. Vol. 42. P. 57–62.
196. In Situ Dark Adaptation Enhances the Efficiency of DNA Extraction from Mature Pin Oak (*Quercus palustris*) Leaves, Facilitating the Identification of Partial Sequences of the 18S rRNA and Isoprene Synthase (IspS) Genes / C. E. Barta et al. *Plants*. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750628/> (Date of access: 24.10.2017).
197. In vitro Bioactivity and Antimicrobial Activity of *Picea abies* and *Larix decidua* Wood and Bark Extracts / M. Z. M. Salem et al. *Bioresources*. 2016. № 11. P. 9421–9437.
198. Drózdź P., Pyrzynska K. Assessment of polyphenol content and antioxidant activity of oak bark extracts. *Eur. J. Wood Wood Prod.* 2018. Vol. 76. P. 793–795.
199. Bhatia N., Friedman A., Del Rosso J. Applications of Topical Oak Bark Extract in Dermatology: Clinical Examples and Discussion. *J. Drugs Dermatol.* 2019. № 18 (2). P. 203–206.
200. Constituents from oak bark (*Quercus robur* L.) inhibit degranulation and allergic mediator release from basophils and mast cells in vitro / P. Lorenz et al. *J. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 194. P. 642–650.
201. Ruiz-Aquino F., González-Peña M.M., Valdez-Hernández J.I., Revilla U.S., Romero-Manzanares A. Chemical Characterization and Fuel Properties of Wood and Bark of Two Oaks from Oaxaca, Mexico / F. Ruiz-Aquino et al. *Ind. Crops. Prod.* 2015. № 65. P. 90–95.
202. Khokhlenkova N. V. Buryak M. V. Study of Oakbark' technological properties and their influence on extraction. *A Journal of Pharmacy Research*. 2013. № 8. P. 83–87.
203. Mahmoud Bahmani, Shirin Forouzan, Ezatollah Fazeli-Moghadamet al. Oak (*Quercusbranti*): An overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 7, № 1. P. 634–639.

204. Lorenz P., Heinrich M., Garcia-Käufer M. Constituents from oak bark (*Quercus robur* L.) inhibit degranulation and allergic mediator release from basophils and mast cells in vitro / *J. Ethnopharmacol.* 2016. Vol. 194. P. 642-650.
205. Conde-Cid M., Ferreira-Coelho G., Arias-Estévez M. Competitive adsorption/desorption of tetracycline, oxytetracycline and chlortetracycline on pinebark, oak ash and mussel shell. *J. Environ. Manage.* 2019. Vol. 250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109509> (Date of access: 15.11.2019).
206. Polyphenol Profile and Pharmaceutical Potential of *Quercus* spp. Bark Extracts / H. O. Elansary et al. *Plants.* 2019. Vol. 8, № 11. URL: <https://www.mdpi.com/2223-7747/8/11/486/htm> (Date of access: 09.11.2019).
207. Valencia-Avilés E., Martínez-Flores H. E., García-Pérez M. Investigation of the Antibacterial Activity and Subacute Toxicity of a *Quercus crassifolia* Polyphenolic Bark Extract for its Potential Use in Functional Foods. *J. Food Sci.* 2019. Vol. 84, № 7. P. 1692–1702.
208. Valencia-Avilés E., García-Pérez M. E., Garnica-Romo M. G. Antioxidant Properties of Polyphenolic Extracts from *Quercus Laurina*, *Quercus Crassifolia*, and *Quercus Scytophylla* Bark. *Antioxidants.* 2018, URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071044/> (Date of access: 26.06.2018).
209. Investigation of the Antibacterial Activity and Subacute Toxicity of a *Quercus crassifolia* Polyphenolic Bark Extract for its Potential Use in Functional Foods / E. Valencia-Avilés et al. *J. Food Sci.* 2019. Vol. 84, № 7. P. 1692–1702.
210. Popovych V., Koshel I., Malofiichuk A. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18years. *Am. J. Otolaryngol.* 2019. Vol. 40, № 2. P. 265–273.

211. Deryabin D. G., Tolmacheva A. A. Antibacterial and Anti-Quorum Sensing Molecular Composition Derived from *Quercus cortex* (Oak bark) Extract. *Molecules*. 2015. Vol. 20, № 9. P. 17093–17108.
212. Khokhlenkova N. V. Investigation of the microelement composition of oak bark. *Phytotherapy. A magazine*. 2013. № 2. P. 52–57.
213. Acutissimanide, a new lignan with antioxidant activity isolated from the bark of *Quercus acutissima* Carruth / X. L. Zeng et al. *Nat. Prod. Res.* 2014. Vol. 28 (17). P. 1364–1370.
214. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G., Wagner H., Verpoorte R., Heinrich M. Medicinal Plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications. *J. Ethnopharmacol.* 2014. 154. P. 481–536.
215. Zhang Z., Li S., Fang H. Enzymatic antioxidants in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral. Pathol. Med.* 2017. № 9. P. 817–820.
216. Tolmacheva A. A., Rogozhin E. A., Deryabin D. G. Antibacterial and quorum sensing regulatory activities of some traditional Eastern-European medicinal plants. *Acta Pharm.* 2014. Vol. 64. P. 173–186.
217. Rutherford S. T., Bassler B. L. Bacterial quorum sensing: Its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3543102/> (Date of access: 01.01.2019).
218. Effect of essential oils on pathogenic bacteria / F. Nazzaro et al. *Pharmaceuticals*. 2013. № 25. P. 1451–1474.
219. Proanthocyanidin characterization, antioxidant and cytotoxic activities of three plants commonly used in traditional medicine in Costa Rica: *Petiveria alliacea* L., *Phyllanthus niruri* L. and *Senna reticulata* Willd / M. Navarro M. et al. *Plants*. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750626/> (Date of access: 19.10.2017).

220. Antifungal activity in vitro of Aloe vera pulp and liquid fraction against plant pathogenic fungi / D. J. De Rodríguez et al. *J. Ind. Crops Prod.* 2005. Vol. 21. P. 81–87.
221. Kakkar S., Bais S. A Review on Protocatechuic Acid and Its Pharmacological Potential. *ISRN Pharmacol.* 2014. Vol. 2014. URL: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/952943/> (Date of access: 26.03.2014).
222. Hepatoprotective Effect of Syringic Acid and Vanillic Acid on CCl₄-Induced Liver Injury / A. Itoh et al. *Biol. Pharm. Bull.* 2010. Vol. 33. P. 983–987.
223. Phytochemical Composition, Antifungal and Antioxidant Activity of *Duguetia furfuracea* A. St.-Hill / F. V. S. d. A. Pinho et al. *Oxidative Med. Cell. Longevity.* 2016. Vol. 2016. URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/7821051/> (Date of access: 05.04.2016).
224. Kilic I., Ye  ilo  lu Y., Bayrak Y. Spectroscopic studies on the antioxidant activity of ellagic acid. *Spectrochim. Acta Part. A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2014. Vol. 130. P. 447–452.
225. Порядок проведення докл  нічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів докл  нічного вивчення лікарських засобів : Наказ МОЗ України № 944 від 14.12.2009. Київ, 2009.
226. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. Київ : Ав  цена, 2001. 528 с.
227. Экспериментальное обоснование применения препаратов нанозолота для лечения заболеваний пародонта / А. В. Борисенко и др. *Стоматолог-практик.* 2014. № 1 (239). С. 58-62.
228. Пат. №45068 Україна. Набір для визначення активності ендотел  альної еластази в біологічних р  динах. / Самохіна Л. М., Мак симова Н. А. // Офіційний бюлетень "Промислова власність". — 2004. — №6. Укрпатент. — Опубл. 15. 06. 2004 р. — 6 с.
229. Камышников В. С. Справочник по клинико–биохимической лабораторной диагностике. Минск : Беларусь, 2000. 168 с.

230. Криль І. Й. Біохімічні та імунологічні зміни у крові за умов імунозапального артрити : дис. канд. біол. наук. 03.00.04/ ЛДМУ ім. Д. Галицького, Львів, 2016. 139 с.
231. Дзяд А. В., Моисеев И. Н., Скиба В. Я. Морфологические изменения в слизистой оболочке полости рта крыс при экспериментальном стоматите и их коррекция виталонгом. *Вісник стоматології*. 2001. № 1 (25). С. 7–9.
232. Simone F., Serratosa J. Biotechnology, animal health and animal welfare within the framework of European Union legislation. *Rev. Sci. Tech. Oie*. 2005. Vol. 24, № 1. P. 89–99.
233. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2-е изд., перераб. и доп. Київ : МОРИОН, 2001. 408 с.
234. Teplicki E., Ma Q., Castillo D. E., Zarei M. The Effects of Aloe vera on Wound Healing in Cell Proliferation, Migration, and Viability. *Wounds*. 2018. № 30 (9). P. 263–268.
235. Hebert C. G., DiNardo N., Evans Z. L. Rapid quantification of vesicular stomatitis virus in Vero cells using Laser Force Cytology. *Vaccine*. 2018. Vol. 36, № 1. P. 6061-6069.
236. Kansky A. A., Didanovic V., Dovsak T. Epidemiology of oral mucosal lesions in Slovenia. *Radiol. Oncol*. 2018. №52. P. 263–266.
237. Kato S., Saito A., Matsuda N. Management of afatinib-induced stomatitis. *Mol. Clin. Oncol*. 2017. №4. P. 603–605.
238. Aloe vera downregulates LPS-induced inflammatory cytokine production and expression of NLRP3 inflammasome in human macrophages / M. M. Budai et al. *Mol. Immunol*. 2013. Vol. 56. P. 471–479.
239. Park M.-Y., Kwon H.-J., Sung M.-K. Evaluation of aloin and aloe-emodin as anti-inflammatory agents in aloe by using murine macrophages. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2009. Vol. 73. P. 828–832.

240. Lindsey K., Jäger A., Viljoen A., van Wyk B.-E. Cyclooxygenase inhibitory activity of aloe species. *S. Afr. J. Bot.* 2002. Vol. 68. P. 47–50.
241. Цубанова Н.А. Дослідження ефективності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов протамінового пародонтиту / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 2 (43). – С.27-31.
242. Журенко Д.С. Дослідження антимікробної активності гелю “Алоедентал” для лікування захворювань пародонта / Д.С. Журенко, О.П. Стрілець, Н.В. Хохленкова, І.І. Метью // Ліки України плюс – 2016. – № 3 (28). – С. 34-36.
243. Tsubanova N. Research of the toxicological profile of the new gel, which contains an extract of the oak bark and aloe extract / N. Tsubanova, D. Zhurenko, T. Sakharova // *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»* – 2018. – № 1 (11). – С. 21-25.
244. Tsubanova N.A. Screening Study for Finding the Optimal Combination Gel Composition for the Treatment of Periodontal Disease, Which Contains Extracts of Aloe Vera and Oak Bark / N.A. Tsubanova, D.S. Zhurenko, N.V. Khokhlenkova et al. // *Asian Journal of Pharmaceutics*. – 2017. – № 11(2). – P. 353-357. E-ISSN : 1998-409X.
245. Tsubanova N.A. The study of the effect of a new gel containing the extract of oak bark and aloe extract on the mucous membrane of the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis / N.A. Tsubanova, D.S. Zhurenko, T.S. Sakharova // *Clinical Pharmacy* – 2018, Vol. 22 № 3. – P. 4-10.
246. Tsubanova N. Pharmacological effect of a new gel, which contains oak bark extract and aloe extract under the condition of experimental stomatitis in rats / N. Tsubanova, D. Zhurenko // *Ukrainian biopharmaceutical journal* – 2018 – №. 4 (57) – P. 22-27.
247. Патент № 109792 України на корисну модель МПК А61К 36/49, А61К 36/889, А61К 129/00, А61Р 1/02; / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью. Фармацевтична композиція у формі

стоматологічного гелю з пародонтопротекторною дією, заявник та патентовласник НФаУ. – № U 2016 01693; заяв. 23.02.2016; опубл. 12.09.2016, Бюл. № 17. – 5 с.

248. Журенко Д.С. Экстракт коры дуба как перспективный компонент в создании новых лекарственных препаратов / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку : матеріали І наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 258.

249. Журенко Д.С. Актуальність пошуку перспективної лікарської рослинної сировини з пародонтопротекторною дією / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конференції, м. Тернопіль, 16-17 березня 2017 р. – Тернопіль : ТДМУ, 2017. – С. 43.

250. Zhurenko D.S. Study of antimicrobial activity of new gel for treatment of periodontal diseases / D.S. Zhurenko, N.A. Tsubanova // Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 20, 2017 – Kh. : Publishing Office NUPh 2017. – P. 385.

251. Журенко Д.С. Влияние нового стоматологического геля, на основе экстракта коры дуба и экстракта алое на клинические показатели при экспериментальном протаминовом пародонтите / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Роль молодежи в развитии медицинской науки : матер. XII наук.-практ. конференции молодых ученых с международным участием, г. Душанбе, 28 апреля 2017 г. – С.299.

252. Журенко Д.С. Дослідження дозозалежної мембраностабілізуювальної дії екстракту алое / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова, Т.В. Севаст'янова // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів :

матер. I міжнар. наук.-практ. конф., в 2-х т., м. Харків, 30-31 березня 2017 р., – Х. : НФаУ, 2017. – Т. 2. – С. 116.

253. Журенко Д.С. Скринінгові дослідження з пошуку оптимального складу нового гелю для лікування захворювань пародонту, що містить екстракти *aloe arborescens* та *cortex quercus* / Д.С. Журенко // ©"BIMCO Journal" - Збірник матер. Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студ. і мол. учен., BIMCO 2018 – С. 421.

254. Журенко Д.С. Вивчення токсичності гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, на щурах за умов тривалого введення / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова, Л.І. Шульга // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матер. II Міжнар. наук.-практ. конф. (28-29 березня 2018 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2018. – Т. 2. – С. 360.

255. Журенко Д.С. / Перспективи розробки нового препарату для лікування пародонтиту / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з між нар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р. / ред. кол. : О.Ф, Пімінов та ін. – Х. : НФаУ, 2018. – С. 464.

256. Zhurenko D.S. Toxicological study of the new gel, which contains an extract of aloe and extract of oak bark / D.S. Zhurenko // Topical issues of new drug development: Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student – Kharkiv: NUPh, April 2018. – P. 554.

257. Zhurenko D.S. Study of the effect of a new dental gel on the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis / D.S. Zhurenko, N.A. Tsubanova // Lithuanian University of Health Sciences, 9th International Conference Of Pharmacy Science And Practice – Kaunas Lithuania; 9th of November – P. 76.

258. Zhurenko D.S. Aloe as promising object for the creation of new drugs / D.S. Zhurenko // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали III міжнародної науково-практичної internet-конференції – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. – С. 241.

259. Журенко, Д. С. Аналіз фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів на основі лікарської рослинної сировини / Д. С. Журенко, Н. А. Цубанова // Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 2. – С. 213-214.
260. Журенко Д.С. Влияние нового геля на основе растительных экстрактов в условиях экспериментального стоматита / Д.С. Журенко // Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : матеріали наук.-практ. internet-конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. – Харків : НФаУ, 2019. – С. 279-281
261. Перспективи використання нового гелю із пародонтопротекторною дією, що містить екстракти алое та кори дуба / Н. А. Цубанова, Д. С. Журенко. – Інформаційний лист № 187. – 2017. – К., 2017. – 4 с.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Цубанова Н.А. Дослідження ефективності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов протамінового пародонтиту / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 2 (43). – С.27-31. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)
2. Журенко Д.С. Дослідження антимікробної активності гелю “Алоедентал” для лікування захворювань пародонта / Д.С. Журенко, О.П. Стрілець, Н.В. Хохленкова, І.І. Метью // Ліки України плюс – 2016. – № 3 (28). – С. 34-36. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)
3. Tsubanova N. Research of the toxicological profile of the new gel, which contains an extract of the oak bark and aloe extract / N. Tsubanova, D. Zhurenko, T. Sakharova // Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science» – 2018. – № 1 (11). – С. 21-25. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)
4. Tsubanova N.A. Screening Study for Finding the Optimal Combination Gel Composition for the Treatment of Periodontal Disease, Which Contains Extracts of Aloe Vera and Oak Bark / N.A. Tsubanova, D.S. Zhurenko, N.V. Khokhlenkova et al. // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. – № 11(2). – P. 353-357. E-ISSN : 1998-409X. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)
5. Tsubanova N.A. The study of the effect of a new gel containing the extract of oak bark and aloe extract on the mucous membrane of the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis / N.A. Tsubanova, D.S. Zhurenko, T.S. Sakharova // Clinical Pharmacy – 2018, Vol. 22 № 3. – P. 4-10. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)

6. Tsubanova N. Pharmacological effect of a new gel, which contains oak bark extract and aloe extract under the condition of experimental stomatitis in rats / N. Tsubanova, D. Zhurenko // Ukrainian biopharmaceutical journal – 2018 – №. 4 (57) – P. 22-27. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)
7. Патент № 109792 України на корисну модель МПК А61К 36/49, А61К 36/889, А61К 129/00, А61Р 1/02; / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, І.І. Метью. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з пародонтопротекторною дією, заявник та патентовласник НФаУ. – № U 2016 01693; заяв. 23.02.2016; опубл. 12.09.2016, Бюл. № 17. – 5 с. (Особистий внесок – проведення патентного пошуку, аналіз даних, підготовка патенту)
8. Журенко Д.С. Экстракт коры дуба как перспективный компонент в создании новых лекарственных препаратов / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку : матеріали І наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24-25 березня 2016 р. – Х. : НФаУ, 2016. – С. 258. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)
9. Журенко Д.С. Актуальність пошуку перспективної лікарської рослинної сировини з пародонтопротекторною дією / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря: матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конференції, м. Тернопіль, 16-17 березня 2017 р. – Тернопіль : ТДМУ, 2017. – С. 43. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)
10. Zhurenko D.S. Study of antimicrobial activity of new gel for treatment of periodontal diseases / D.S. Zhurenko, N.A. Tsubanova // Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, Kharkiv, April 20, 2017 – Kh. : Publishing Office

NUPh 2017. – Р. 385. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

11. Журенко Д.С. Влияние нового стоматологического геля, на основе экстракта коры дуба и экстракта алое на клинические показатели при экспериментальном протаминовом пародонтите / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Роль молодежи в развитии медицинской науки : матер. XII наук.-практ. конференции молодых ученых с международным участием, г. Душанбе, 28 апреля 2017 г. – С.299. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

12. Журенко Д.С. Дослідження дозозалежної мембраностабілізуючої дії екстракту алое / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова, Т.В. Севаст'янова // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матер. I міжнар. наук.-практ. конф., в 2-х т., м. Харків, 30-31 березня 2017 р., – Х. : НФаУ, 2017. – Т. 2. – С. 116. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

13. Журенко Д.С. Скринінгові дослідження з пошуку оптимального складу нового гелю для лікування захворювань пародонту, що містить екстракти алое *arborescens* та *cortex quercus* / Д.С. Журенко // ©"BIMCO Journal" - Збірник матер. Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студ. і мол. учен., BIMCO 2018 – С. 421. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

14. Журенко Д.С. Вивчення токсичності гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, на щурах за умов тривалого введення / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова, Л.І. Шульга // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матер. II Міжнар. наук.-практ. конф. (28-29 березня 2018 року) / у 2-х т. – Х. : НФаУ, 2018. – Т. 2. – С. 360. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

15. Журенко Д.С. / Перспективи розробки нового препарату для лікування пародонтиту / Д.С. Журенко, Н.А. Цубанова // Фармацевтична наука та

практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку: матер. II наук.-практ. інтернет-конф. з між нар. участю, м. Харків, 27 квітня 2018 р. / ред. кол. : О.Ф, Пімінов та ін. – Х. : НФаУ, 2018. – С. 464. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

16. Zhurenko D.S. Toxicological study of the new gel, which contains an extract of aloe and extract of oak bark / D.S. Zhurenko // Topical issues of new drug development: Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student – Kharkiv: NUPh, April 2018. – P. 554. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

17. Zhurenko D.S. Study of the effect of a new dental gel on the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis / D.S. Zhurenko, N.A. Tsubanova // Lithuanian University of Health Sciences, 9th International Conference Of Pharmacy Science And Practice – Kaunas Lithuania; 9th of November – P. 76. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

18. Zhurenko D.S. Aloe as promising object for the creation of new drugs / D.S. Zhurenko // Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин: матеріали III міжнародної науково-практичної internet-конференції – Х. : Вид-во НФаУ, 2018. – С. 241. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

19. Журенко, Д. С. Аналіз фармацевтичного ринку стоматологічних препаратів на основі лікарської рослинної сировини / Д. С. Журенко, Н. А. Цубанова // Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 2. – С. 213-214. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

20. Журенко Д.С. Влияние нового геля на основе растительных экстрактов в условиях экспериментального стоматита / Д.С. Журенко // Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації : матеріали наук.-практ. internet-

конф., м. Харків, 22-23 жовтня 2019 р. – Харків : НФаУ, 2019. – С. 279-281
(Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

21. Перспективи використання нового гелю із пародонтопротекторною дією, що містить екстракти алое та кори дуба / Н. А. Цубанова, Д. С. Журенко. – Інформаційний лист № 187. – 2017. – К., 2017. – 4 с.

Додаток Б

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науковопрактичних конференціях різного рівня:

1. I наук.-практ. інтернет-конференції з міжнародною участю “Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку” (м. Харків, 2016 р., форма участі – публікація тез);
2. IV Всеукр. наук.-практ. конференції “Актуальні питання діагностики, лікування і профілактики неінфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря” (м. Тернопіль, 2017 р., форма участі – публікація тез);
3. XXIV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student “Topical issues of new drugs development” (Kharkiv, 2017, форма участі – публікація тез);
4. XII наук.-практ. конференции молодых ученых с международным участием “Роль молодежи в развитии медицинской науки” (г. Душанбе, 2017 г., форма участі – публікація тез);
5. I міжнар. наук.-практ. конф. “Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів” (м. Харків, 2017, форма участі – публікація тез);
6. Буковинський міжнародно медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО (Буковина, 2018, форма участі – доповідь);
7. II міжнар. наук.-практ. конф. “Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів”(м. Харків, 2018 р., форма участі – публікація тез);
8. II наук.-практ. інтернет-конф. з між нар. участю “Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку” (м. Харків, 2018 р., форма участі – публікація тез);

9. XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student “Topical issues of new drug development”(Kharkiv, 2018, форма участі – публікація тез);
10. 9th International Conference Of Pharmacy Science And Practice (Kaunas Lithuania, 2018, форма участі – публікація тез);
11. III міжнар. наук.-практична. internet-конференція “Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин” (м. Харків, 2018, форма участі – публікація тез);
12. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, “Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку” (м. Харків, 2019 р., форма участі – публікація тез);
13. наук.-практ. internet-конф., “Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації” (м. Харків, 2019 р., форма участі – публікація тез)

Додаток В



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор Національного
фармацевтичного університету
з науково-педагогічної роботи

проф. Загайко А.Л.

«___» _____ 2019 р.

Довідка про відповідність

У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі технології ліків аспірантом кафедри під керівництвом проф. Хохленкової Н.В. були проведені дослідження щодо створення нового комбінованого лікарського препарату у вигляді гелю із рослинними екстрактами для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Для забезпечення фармакотерапевтичного ефекту до складу препарату введено рослинні екстракти: густий екстракт кори дуба (ГЕКД), розроблений на кафедрі технології ліків, та впроваджений у промислове виробництво на ПАТ ХФЗ «Червона зірка», який має протизапальну, антимікробну дію та сухий екстракт алое (СЕА), який має виражені репаративні та антимікробні властивості.

Густий екстракт кори дуба (ТУ У 24.5-31342973-017:2010, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона Зірка») – стандартизована субстанція - густа однорідна маса без сторонніх включень темнокоричневого кольору, зі специфічним запахом. Вміст танінів в перерахунку на пірогалол в субстанції має бути не менше 10 %. Сухий залишок не менше 75 %, важкі метали не більше 0,01 %. Основними БАР ГЕКД є похідні галової, елагової, фенолкарбонової кислот, катехінів та ін.

Екстракт алое сухий (ЄФ 5.0) отримують зі *Aloe barbadensis* або *Aloe saipensis* (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. При проведенні досліджень використовували СЕА виробництва «Фармацевтична фірма «GFL Ltd», Грузія.

Як допоміжні були використані речовини фармакопейної якості: гліцерин, карбопол, сахарин натрію, гліцерин та ін.

На підставі фармако-технологічних та біологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад нового гелю:

Сухий екстракт алое	3,0
Густий екстракт кори дубу	5,0
Карбомер 934 Р	3,0
Трометамол	3,0
Гліцерин	10,0
Ніпагін	0,1
Сахарин натрію	0,1
Води очищеної	до 100,0.

При розробці технології вивчали вплив на якість гелю порядку введення діючих речовин, режиму перемішування. З метою обґрунтування температурних режимів введення СЕА у лікарські форми, нами було проведено термогравіметричні дослідження. Встановлено, що субстанції є термостабільними. Також для визначення температурних режимів при виробництві гелю були дослідженні структурно-механічні властивості модельних зразків гелю при різних температурах. Встановлено, що отриманий гель володіє достатньо високою структурною в'язкістю, яка з ростом температури змінюється незначно (на 20%,) що не перевищує допустимих меж для цього параметру.

На підставі проведених досліджень розроблено аптечну та промислову технологію гелю, визначено критичні параметри кожної стадії технологічного процесу.

З метою стандартизації було встановлено показники якості гелю та розроблено методики їх контролю. Встановлено стабільність гелю протягом 2-х років при кімнатній температурі.

Біофармацевтичними дослідженнями гелю встановлено, що обраний склад та технологія забезпечують поступове і пролонговане вивільнення біологічно активних речовин. Низька осмотична активність гелю (80–90%) забезпечить запобігання пересушуванню слизової оболонки порожнини рота.

Одержаний гель передано для вивчення специфічної активності та безпечності на кафедру загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ НФаУ аспіранту Журенко Дмитрію.

Завідувачка кафедри біотехнології НФаУ
проф.

Н. В. Хохленкова

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 187 – 2017

Випуск 13 з проблеми

«Фармація»

Підстава: рішення ЕПК «Фармація»

Протокол № 102 від 19.04.2017 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
ФАРМАЦІЯ

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ НОВОГО ГЕЛЮ ІЗ ПАРОДОНТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТИ АЛОЕ ТА КОРИ ДУБА

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

УКРМЕДПАТЕНТИНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д-р фарм. наук, проф. ЦУБАНОВА Н.А.,
ЖУРЕНКО Д.С.

м. Київ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», професор _____ В.М. Дворник

«_____» 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: пародонтопротекторні властивості нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое та токсикологічний профіль нової комбінації для лікування запальних захворювань порожнини рота.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Журенко Дмитро Сергійович.

3. Джерела інформації:

1. Screening Study for Finding the Optimal Combination Gel Composition for the Treatment of Periodontal Disease, Which Contains Extracts Of *Aloe Vera* And *Oak Bark* / N.A. Tsubanova, D.S. Zhurenko, N.V. Khokhlenkova, T.O. Artiukh // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2017. - Vol. 11(2). - P. S353-357.

2. Перспективи використання нового гелю із парадонтопротекторною дією, що містить екстракти алое та кори дуба. Цубанова Н.А., Журенко Д.С. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я, МОЗ України. - 2017. - №187. – 6 с.

3. Investigation of the toxicological profile of the new gel, which contains an extract of the Oak Bark and Aloe Extract / N.A. Tsunanova, D.S. Zhurenko, T.S. Sakharova // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2018.- №1 (11). - P.21-25.

4. Де і коли впроваджено: в навчальний процес кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» березня 2018 р.

5. Результат впровадження: отримана інформація висвітлює експериментальні дані щодо високої парадонтопротекторної активності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое за протамінового пародонтиту у щурів, що покращує рівень підготовки студентів із фармакології лікарських препаратів, що призначаються в терапії пародонтиту.

6. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри.

Протокол № 2 від «31» серпня 2018 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗУ «УМСА»,
д. мед. н., професор



Т. О. Дев'яткіна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вищого державного навчального закладу
України «Буковинський державний
медичний університет»,
доцент Л.В. Геруш



2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** парадонтопротекторні властивості нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое за умов експериментальних патологій пародонтиту
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Журенко Дмитро Сергійович.
 3. **Джерела інформації:**
 1. Патент № 109792 України на корисну модель МПК А61К 36/49, А61К 36/889, А61К 129/00, А61Р 1/02; / Цубанова Н.А., Хохленкова Н.В., Журенко Д.С., Іроко Імамузо Метью. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з парадонтопротекторною дією, заявник та патентовласник НФаУ. – № u 2016 01693; заяв. 23.02.2016; опубл. 12.09.2016, Бюл. № 17. – 5 с.
 2. Дослідження ефективності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое, за умов протамінового пародонтиту / Н.А. Цубанова, Н.В. Хохленкова, Д.С. Журенко, Іроко Імамузо Метью // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. – № 2 (43). – С.27-31.
 2. Дослідження антимікробної активності гелю “Алоедентал” для лікування захворювань парадонта / Д.С. Журенко, О.П. Стрілець, Н.В. Хохленкова, Іроко Імамузо Метью // Науково-практичний журнал “Ліки України плюс” – 2016. – № 3 (28). – С. 34-36.
 4. **Де і коли впроваджено:** в навчальний процес кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» з „18” *листопада* 2017 р.
 5. **Результат впровадження:** отримана інформація висвітлює експериментальні дані щодо високої парадонтопротекторної активності нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое за протаміновго пародонтиту у щурів, що покращує рівень підготовки студентів із фармакології лікарських препаратів, що призначаються в терапії пародонтиту.
 6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», протокол № 18 від „17” *листопада* 2017 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри фармакології
Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»,
д.мед.наук, професор

І.І. Заморський

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової та лікувальної
роботи ДЗ «Дніпропетровська
медична академія МОЗ України»,
проф. В.Й.Мамчур

« 21 » 05 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Назва пропозиції для впровадження: парадонтопротекторні властивості нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое за умов експериментальних захворювань пародонту

2.Установа, її адреса, виконавці: кафедра загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Журенко Дмитро Сергійович.

3.Джерела інформації:

1. Патент № 109792 України на корисну модель МПК А61К 36/49, А61К 36/889, А61К 129/00, А61Р 1/02; / Цубанова Н.А., Хохленкова Н.В., Журенко Д.С., Іроко І. М. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з парадонтопротекторною дією, заявник та патентовласник НФаУ. – №01693; заяв. 23.02.2016; опубл. 12.09.2016, Бюл. № 17. – 5 с.

2. Pharmacological effect of a new gel, which contains oak bark extract and aloe extract under the condition of experimental stomatitis in rats / N.A. Tsunanova, D.S. Zhurenko // Укр біофармацевтичний журнал. – 2018.- № 4 (57).- С.22-27.

3. The study of the effect of a new gel containing the extract of oak bark and aloe extract on the mucous membrane of the oral cavity under the conditions of the experimental stomatitis / N.A. Tsunanova, D.S. Zhurenko, T.S. Sakharova // Clinical pharmacy.-2018.-Т.22, №3.- С.4-10.

4.Де і коли впроваджено: в наукову роботу кафедри загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» з „_16_” квітня 2019.

5.Результат впровадження: отримана інформація висвітлює експериментальні дані щодо потужної протизапальної, антиоксидантної та парадонтопротекторної дії нового гелю, що містить екстракт кори дуба та екстракт алое за умов експериментальних патологій пародонту, що покращує рівень підготовки студентів із фармакології лікарських препаратів, які призначаються в терапії пародонтиту.

6.Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», протокол № _9_ від „_16_” квітня 2019 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри
загальної та клінічної фармації,
д. фарм. н., професор

 **О. А.Подплетня**