

УДК 616.31

# ОЦЕНКА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ, антиоксидантной и антимикробной активности стоматологического геля оригинального состава "Fitodent PERIOgel"

## С.В.Аверьянов

• д.м.н., профессор, кафедра ортопедической стоматологии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" МЗ РФ  
Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, д.3  
Тел.: +7 (917) 355-55-53  
E-mail: sergei\_aver@mail.ru

## Д.Х.Ахметова

• ординатор 2 года, кафедра ортопедической стоматологии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России  
Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, д.3  
Тел.: +7 (927) 080-29-44  
E-mail: ranidevi@mail.ru

## А.Н.Шаров

• генеральный директор  
ООО "Стоматологический магазин «РОМАШКА»", Санкт-Петербург  
Адрес: г. Санкт-Петербург, Невский пр., 46; 2-ой двор  
Тел.: +7 (964) 3421612  
E-mail: me@sharovalex.ru

## М.А.Носова

• врач-стоматолог-хирург-пародонтолог-имплантолог ГБУЗ "Городская поликлиника №40 (для творческих работников)"  
Адрес: г. Санкт-Петербург, Невский пр., 86  
Тел.: +7(812)244-38-36

## И.Д.Крылова

• студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО "Башкирский государственный медицинский университет" МЗ РФ  
Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, д.3  
Тел.: +7 (347) 273-28-53  
E-mail: i.krylova16@yandex.ru

## К.А.Завадич

• к.м.н., доцент, кафедра фармакологии Института Фармации им. А.П.Нелюбина ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М.Сеченова" МЗ РФ  
Адрес: г. Москва, Проспект Вернадского, д. 96, к.1  
Тел.: +7 (937) 851-11-36  
E-mail: kzavadich@mail.ru

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения ранозаживляющих, антиоксидантных, антимикробных свойств стоматологического геля "Fitodent PERIOgel". Результаты исследования свидетельствуют о высокой ранозаживляющей, антиоксидантной и антимикробной активности стоматологического геля Fitodent PERIOgel, что позволяет на практике успешно проводить лечение воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ.

**Ключевые слова:** стоматологический гель, заболевания слизистой оболочки рта, красная кайма губ, ранозаживляющие свойства, антиоксидантные свойства, антимикробные свойства.

**Evaluation of wound-healing, antioxidant and antimicrobial activity of the dental gel of the original composition "Fitodent PERIOgel"** (S.V.Averyanov, D.Kh.Akhmetova, A.N.Sharov, M.A.Nosova, I.D.Krylova, K.A.Zavadich).

**Summary.** The article presents the results of the study of wound healing, antioxidant, antimicrobial properties of the dental gel "Fitodent PERIOgel". The results of the study indicate a high wound-healing, antioxidant and antimicrobial activity of the dental gel Fitodent PERIOgel, which allows in practice to successfully treat

inflammatory diseases of the oral mucosa and the red border of the lips.

**Key words:** dental gel, diseases of the oral mucosa, red lip border, wound-healing properties, antioxidant properties, antimicrobial properties.

## ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты растительного происхождения занимают важное место в современной медицине. В Российской Федерации около 2500 видов высших растений были изучены и отнесены к категории "лекарственные растения". Тем не менее, в научной медицине практически используется лишь около 250 видов. Лекарственные средства обладают неоспоримым преимуществом: они содержат биологически активные вещества, обладающие более мягким действием, в отличие от синтетически или полусинтетически созданных, а также имеют меньший спектр нежелательных эффектов [22].

Существует различные формы выпуска лекарственных средств, но в настоящее время все большее количество специалистов стоматологической практики обращаются к такой форме, как стоматологический гель. Эта форма обладает многими преимуществами над другими. Например, позволяет более точно дозировать концентрацию биологически активных веществ и обеспечивать их постоянство нахождения в области лечения, обеспечивать высокую адгезию к тканям слизистой оболочки рта, не влияя на особенности анатомо-физиологических параметров, создавая условия для достаточного уровня газопроницаемости тканей, чтобы поддерживать репаративные процессы на должном уровне. Также у стоматологических гелей отсутствует критичное влияние на pH слюнной жидкости, имеется обезболивающий эффект, с помощью геля происходит ускорение процессов эпителизации в области лечения. Для пациентов появляется возможность самостоятельного использования в домашних условиях за счет удобства применения. Немаловажным является достаточный уровень безопасности стоматологического геля для организма, возможность самостоятельного коррекции дозирования активных веществ, экономичный расход, доступность [7, 18, 19, 6, 20].

Наименований стоматологических гелей, зарегистрированных в Российской Федерации, не так много, и в основном они относятся антибактериальным и противовоспалительным группам средств [20].

Например, по данным Л.Н.Савченко с соавт., имеется стоматологический гель, содержащий 2% метилурацил и настойку эхинацеи, обладающий ранозаживляющим действием, сопоставимый с аналогичным эффектом 10% мази метилурациловой, что позволяет его применять на практике с противовоспалительной и ранозаживляющей целью [17].

Разработанный А.Е.Джолдыбаевой с соавт. стоматологический гель, содержащий диметилсульфоксид с метронидазолом, обладает помимо противовоспалительных и антимикробных свойств выраженным местноанестезирующим действием, и может быть использован для лечения травм слизистой оболочки рта [16].

Т.А.Панкрушевой был разработан состав, обладающий обезболивающим, антибактериальным и антисептическими эффектами, на основе левомицетин (2%) — и эритромицин (1%) — пиромекаиновых (5%) мазей, пиромекаин (5%) — и тримекаин (5%) — этониевых (2%) мазей [15].

Стоматологический гель, разработанный Н.В.Автиной (2004), содержит в своем составе метронидазол и пиромекаин, оказывающие антибактериальное и обезболивающее действие на пораженные ткани [1].

Широко применяемый в стоматологической практике для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта

"МетрогилДента", содержащий в своем составе метронидазол и хлоргексидина глюконат, обладает антибактериальными свойствами [4].

Исследование В.М.Воробьевой и Е.В.Алхимовой стоматологического геля "Эстофит Дента" демонстрирует, что он обеспечивает пролонгированное высвобождение бензокаина и оказывает выраженный антимикробный эффект в отношении клинических штаммов грампозитивных микроорганизмов: коагулазоположительных *Staphylococcus aureus*, коагулазоотрицательных *Staphylococcus epidermidis*; грамотрицательных палочек *Klebsiella pneumoniae*; дрожжеподобных грибов *Candida albicans*, а также умеренное антибактериальное действие в отношении *Escherichia coli* [2,3].

С.И.Токмаковой с соавт. было выявлено, что стоматологические гели содержащие хлоргексидин, метронидазол, цеталкония хлорид и настойки ромашки обладают антибактериальной и противогрибковой активностью, но она не является избирательной [23].

Лечебно-профилактическое средство в виде геля для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, разработанный М.А.Самотруевой и соавт., содержит сухие экстракты коры ивы козьей, экстракт корня солодки голой, водный экстракт сульфидно-иловой йодобромной гряды, эфирное масло шалфея лекарственного, хлоргексидина биглюконат, лидокаина гидрохлорид, что оказывает противовоспалительный, иммуномодулирующий и регенерирующий эффекты при лечении заболеваний слизистой оболочки рта [13].

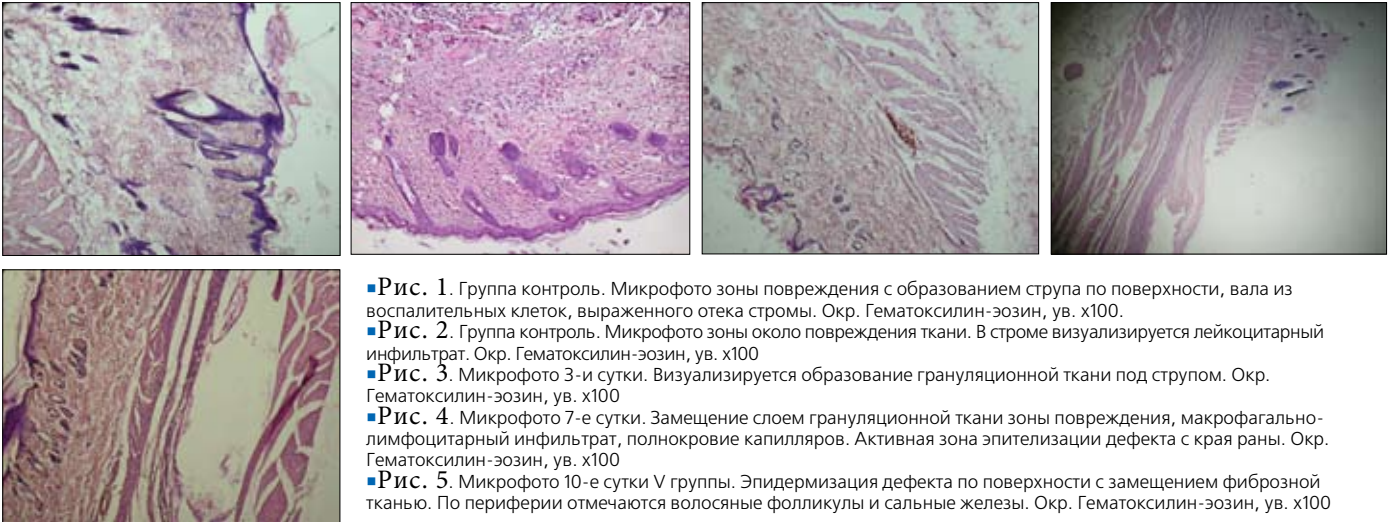
Стоматологический гидрофобный гель "Hydrophobes Basisgel", предложенный Д.К.Льняновой, для лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта, содержит в своем составе гваязулен, масла шалфея, гвоздики, тимьяна и другие компоненты. Данный гель оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, противоотечное, антисептическое, регенерирующее, обволакивающее, цитопротекторное, антиоксидантное свойства [8].

Стоматологический гель, разработанный С.В.Аверьяновым, К.А.Пупчкиной и К.Л.Параевой, оказывает пролонгированное антимикробное, противовоспалительное, регенерирующее, кровоостанавливающее действие на ткани пародонта и слизистой оболочки рта и содержит сангвиритрин, масляный экстракт цветков календулы и травы тысячелистника [12].

И.А.Крыловым с соавт. разработан дентальный гель на основе морских водорослей и экстракта хвоща. Этот гель оказывает иммуномодулирующее, антиоксидантное, антисептическое, противогрибковое, противоопухолевое, регенерирующее, кровоостанавливающее действие [9].

Т.С.Полухиной с соавт. предложен стоматологический гель для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта, который содержит сухой экстракт коры ивы белой, эфирное масло Эвкалипта прутовидного, аскорбиновую кислоту, лидокаина гидрохлорид, хлоргексидина биглюконат, коллагенсодержащее сырье рыбного происхождения, оказывающий противовоспалительный, обезболивающий, антиоксидантный, антимикробный эффекты [11].

Антимикробный, противовоспалительный и ранозаживляющий стоматологический гель на основе фитопрепарата "Дентос", предложенный Н.Р.Шагалиевой для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта, содержит в своем составе эуглобали эвкалипта, эвгенол гидроксикоричные кислоты, каротиноидный комплекс календулы, цикорийевую кислоту, полифенольные соединения дуба и эвкалипта и другие активные вещества [10, 14].



■Рис. 1. Группа контроль. Микрофото зоны повреждения с образованием струпа по поверхности, вала из воспалительных клеток, выраженного отека стромы. Окр. Гематоксилин-эозин, ув. x100.  
■Рис. 2. Группа контроль. Микрофото зоны около повреждения ткани. В строме визуализируется лейкоцитарный инфильтрат. Окр. Гематоксилин-эозин, ув. x100  
■Рис. 3. Микрофото 3-и сутки. Визуализируется образование грануляционной ткани под струпом. Окр. Гематоксилин-эозин, ув. x100  
■Рис. 4. Микрофото 7-е сутки. Замещение слоев грануляционной ткани зоны повреждения, макрофагально-лимфоцитарный инфильтрат, полнокровные капилляры. Активная зона эпителизации дефекта с края раны. Окр. Гематоксилин-эозин, ув. x100  
■Рис. 5. Микрофото 10-е сутки V группы. Эпидермизация дефекта по поверхности с замещением фиброзной тканью. По периферии отмечаются волосные фолликулы и сальные железы. Окр. Гематоксилин-эозин, ув. x100

Т.Ф.Компанцевой с соавт. был изучен стоматологический гель, содержащий сок алоэ, сок крапивы, глюкозамина гидрохлорид, диметилсульфоксид и смесь полиэтиленоксидов, оказывающий на пораженные ткани противовоспалительное, антимикробное действие [5].

Исследование стоматологического геля на основе экстракта барбариса, проведенной А.Г.Струсовской с соавт., доказало его активное противомикробное действие [22].

А.М.Сампиевым с соавт. был исследован стоматологический гель, содержащий в своем составе жидкий экстракт плодов софоры японской, который обладает антимикробным действием [21].

Внедрение стоматологических гелей, содержащих экстракты лекарственных растений, позволит расширить ассортимент комплексных фитопрепаратов для лечения воспалительных заболеваний красной каймы губ и слизистой оболочки рта, избавиться от закупки дорогостоящих импортных препаратов аналогичного фармакологического действия, ускорить сроки лечения больных.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить ранозаживляющие, антиоксидантные и антимикробные свойства стоматологического геля "FITODENT PERIOGEL".

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стоматологический гель Fitodent PERIOgel содержит следующие активные вещества: экстракт осинового коры в количестве 0,01-0,3 масс. %, медное производное хлорофилла — 0,01-0,2 масс. %, дигидрокверцетин — 0,1-0,5 масс. % и экстракт пихты сибирской — 0,01-0,1 масс. %. Вспомогательными веществами при создании стоматологического геля были выбраны альгинат натрия, метилсалицилат, эмульгатор, ароматизатор, метилпарабен, ментол, эвгенол, сорбит, гидроксипропилцеллюлоза, лимонная кислота, аллантоин, Д-пантенол, касторовое масло и вода.

Исследование в условиях *in vivo* проведено на 100 белых мышах самцах в возрасте 2 месяцев со средней массой тела 20-21 г. Животные прошли карантин в течение 14 дней в условиях отдельного бокса вивария ЦНИЛ БГМУ. Температурный режим помещения вивария поддерживался от +18 до +22 С. Освещение вивария совмещенное (естественное и люминесцентное). Ежедневно в помещении вивария проводилась 20 мин. бактерицидная обработка стационарным настенным бактерицидным облучателем. Животные имели круглосуточный свободный доступ к поилкам, получали набор натуральных продуктов (овощи, зерно) и стандартную диету, представленную в виде экструдированного гранулированного корма для содержания лабораторных животных (мышей, крыс, хомяков) соответствующий Декларации о соответствии № РОСС RU. ПР 98, Д 00497 до 07.02.2016 г. и содержащий в своем составе пшеницу, ячмень, шрот соевый, муку рыбную, дрожжи, отруби, а также витамины и минеральные вещества, витаминно-минеральный комплекс, растительный жир, антиоксидант.

Исследования выполнялись в соответствии правилами лабораторной практики (GLP), со статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" и "Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ" (М., 2012).

Моделирование линейных ран. В условиях общей анестезии после подготовки операционного поля (бритье и асептическая обработка) наносили по трафарету рану при помощи скальпеля и ножниц посередине выстриженного участка. Площадь единого трафарета составляла 210,5 мм<sup>2</sup>. Далее все животные были разделены на 7 опытных групп (по 12 животных в каждой): контрольная группа (физиологический раствор) животных, I, II, III, IV, V, VI (декспантенол — 5,0 г, мазь). Группа интактных животных включена в эксперимент для проведения сравнительной оценки состояния и поведения этих особей и подопытных животных. Дефект обрабатывали один раз в день в один и тот же временной период (10-11 часов дня) на протяжении 14 суток. Наблюдение за опытными группами проводилось в течение 14 суток.

Площадь раны оценивали ежедневно с помощью программного комплекса "Image J" (Research Services Branch of the National Institute of Mental Health) для обработки изображений после фотографирования [Chen L, Mirza R, Kwon Y, DiPietro LA, Koh TJ. The murine excisional wound model: Contraction revisited. Wound Repair Regen. 2015;23(6):874-877. doi:10.1111/wrr.12338]. Используя эти измерения, рассчитали процент общего закрытия раны (% TWC) как:  $[(WA0 - WAT) / WA0] \times 100\%$ , где WA0 = площадь раны в день нанесения и WAT = площадь раны в соответствующий день.

Гематологические исследования и гистологическую оценку ран проводили в 1, 3, 7 и 10-е сутки эксперимента. Кровь у мышей получали путем декантиции в пробирки с ЭДТА (BD Vacutainer®, K2 EDTA 3,6 мг). Количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе (Sysmex KX-21N, Япония) в соответствии с инструкциями производителя. В эксперименте забор лоскута кожи с подлежащими тканями у животных осуществлялся на 1, 3, 7, 10 и 14-е сутки. Фрагменты кожного покрова с подлежащими тканями крыс фиксировались в 10% забуференном нейтральном формалине с последующей вырезкой материала. Далее выполняли стандартную гистологическую проводку по спиртам возрастающих концентраций, после чего препараты заключали в парафин, затем изготавливали срезы толщиной 6-8 микрон и окрашиванием их гематоксилином-эозином. Препараты изучались под малым (\*100) увеличением с помощью светового микроскопа Zeiss Axiostar plus с цифровой камерой ProgRes c10 plus и морфометрической программой ВидеоТест — мастер 4.0.

Антиоксидантные свойства представленных образцов оценивали в простых модельных системах, имитирующих наиболее распространенные реакции свободно-радикального окисления в организме и в средах, в которых инициировалось образование активных форм кислорода и реакции перекисного

окисления липидов. Регистрацию свечения проводили на хемилюминомере "ХЛМ-003" (Россия). Антиоксидантная активность определялась по степени угнетения хемилюминесценции и пересчитывалась в процентах от контроля. В качестве препарата сравнения была выбрана аскорбиновая кислота. Для выявления активных форм кислорода использовали люминол (5-амино-2,3-дегидро-4-фталазиндион), который окисляется и образует электронно-возбужденные карбонильные хромофоры с высоким квантовым выходом, в результате чего резко повышается интенсивность свечения, связанного с образованием активных форм кислорода. Хемилюминесценцию регистрировали в течение 5 минут.

Для инициации активных форм кислорода (модель I) использовали 20 мл фосфатного буфера с добавлением цитрата и люминола. Состав буфера: 2,72 г. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 7,82 г. KCL, 1,5 г. цитрата натрия C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>Na<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O на 1 литр дистиллированной воды. Величину pH полученного раствора доводили до 7,45 ед. титрованием насыщенным раствором KOH и добавляли 0,2 мл маточного раствора люминола (10-5 M). Образование АФК инициировали введением 1 мл 50 мМ раствора серноокислого железа.

Для оценки действия соединений на перекисное окисление липидов (модель II) из куриного желтка готовили липопротеиновые комплексы. Желток смешивали с фосфатным буфером в соотношении 1:5, затем гомогенизировали. Хемилюминесценцию инициировали добавлением 1 мл 50 мМ раствора серноокислого железа, запускавшего процесс окисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов. По интенсивности развивающегося свечения судили о процессах перекисного окисления липидов.

Для исследования влияния соединений на генерацию активных форм кислорода фагоцитами (модель III) использовали цельную гепаринизированную кровь (из расчета 50 ЕД гепарина на 1 мл крови) здоровых добровольцев. Соединения вносили в 0,1 мл крови в объеме 0,01 мл, инкубировали в течение 5 минут. Интенсивность генерации фагоцитами активных форм кислорода определяли с помощью регистрации уровня люминолзависимой хемилюминесценции. Для этого добавляли 2,0 мл физиологического раствора с люминолом в концентрации 10-5 M и определяли хемилюминесценцию в течение 5 минут. "Кислородный взрыв" в фагоцитах стимулировали добавлением к 0,1 мл крови 0,01 мл 1% взвеси зимозана с последующим инкубированием в течение 5 минут при 37°C. Появление активных форм кислорода фиксировалось через 1-2 минуты после воздействия чужеродного материала на мембраны фагоцитов и достигало своего максимума за 5-6 минут, длилось в течение 20-30 минут. Данный процесс сопровождался свечением, интенсивность которого резко увеличивается в присутствии люминола. Спонтанное свечение представляет собой собственное излучение фагоцитирующих клеток. Крутизна нарастания свечения отображает скорость активации кислородозависимой

■ Таблица 1. Динамика уменьшения площади ран у мышей, Ме (0,25-0,75)

| Группа   | Показатель         | Сутки                  |                        |                          |                         |
|----------|--------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|
|          |                    | 1-е                    | 3-е                    | 7-е                      | 10-е                    |
| Контроль | S, мм <sup>2</sup> | 210,4<br>(205,7-217,9) | 194,5<br>(187,3-201,5) | 157,4<br>(151,8-161,3)   | 125,4<br>(122,7-130,6)  |
|          | TWC, %             | -                      | 7,4 (6,9-7,8)          | 24,8 (24,3-27,6)         | 41,2 (36,4-43,5)        |
| I        | S, мм <sup>2</sup> | 211,8<br>(201,2-214,6) | 185,9<br>(179,8-192,3) | 135,1*<br>(130,6-137,8)* | 67,5 (63,8-68,1)*       |
|          | TWC, %             | -                      | 10,5 (9,1-12,3)        | 34,4 (31,7-35,9)*        | 67,1 (64,3-71,3)*       |
| II       | S, мм <sup>2</sup> | 213,8 (207,4-216,9)    | 195,4 (181,3-207,9)    | 159,1 (147,5-160,4)      | 112,5 (105,8-117,4)*    |
|          | TWC, %             | -                      | 9,7 (8,6-10,5)         | 24,2 (23,9-27,6)         | 47,1 (44,9-49,6)*       |
| III      | S, мм <sup>2</sup> | 211,6 (207,3-217,8)    | 195,7 (181,7-201,3)    | 142,3 (141,4-151,6)      | 110,3 (102,9-116,5)*    |
|          | TWC, %             | -                      | 9,7 (7,9-11,7)         | 25,4 (22,7-27,1)         | 47,1 (43,8-51,4)*       |
| IV       | S, мм <sup>2</sup> | 206,9 (198,3-214,2)    | 185,7 (180,6-192,7)    | 137,5 (128,4-139,2)*     | 61,7 (58,3-62,9)*       |
|          | TWC, %             | -                      | 8,4 (8,3-9,1)          | 35,4 (34,1-39,3)*        | 70,1 (67,8-73,2)*       |
| V        | S, мм <sup>2</sup> | 218,3 (208,9-217,6)    | 198,3 (183,4-204,2)    | 153,7 (140,9-155,8)*     | 94,7 (91,3-98,5)*       |
|          | TWC, %             | -                      | 8,3 (7,4-9,2)          | 31,7 (27,5-32,9)*        | 58,4 (57,6-64,1)*       |
| VI       | S, мм <sup>2</sup> | 211,5 (207,9-216,7)    | 192,4<br>(181,2-205,3) | 156,7<br>(141,4-160,8)   | 110,6<br>(103,9-115,2)* |
|          | TWC, %             | -                      | 9,1 (7,9-11,4)         | 25,7 (23,1-28,7)         | 46,4 (43,9-50,2)*       |

Примечание: S - площадь раны, TWC - процент общего закрытия раны. Уровень статистической значимости между сутками для соответствующих групп животных p<0,05. \*p<0,05 - в сравнении с контрольной группой (физиологического раствора)

■ Таблица 2. Показатели хемилюминесценции на модельных системах генерации активных форм кислорода (I), перекисного окисления липидов (II) и активности макрофагов крови (III) при добавлении исследуемых образцов, % к контролю, Ме (0,25-0,75)

| № | Объект               | Модель | Светосумма            | Вспышка               |
|---|----------------------|--------|-----------------------|-----------------------|
| 1 | I                    | I      | - 11,5 (10,3-13,5)*,a | - 14,5 (12,6-16,4)*,a |
|   |                      | II     | - 9,7 (8,7-12,4)*,β   | - 12,1 (10,3-13,2)*,β |
|   |                      | III    | - 6,5 (5,4-8,3)*,γ    | - 13,6 (12,4-14,7)*,γ |
| 2 | II                   | I      | - 14,8 (12,5-15,2)*,a | - 12,3 (10,7-14,4)*,a |
|   |                      | II     | - 15,1 (13,9-18,3)*,β | - 10,8 (9,4-12,3)*,β  |
|   |                      | III    | - 16,7 (15,5-19,4)*,γ | - 11,5 (9,5-13,8)*,γ  |
| 3 | III                  | I      | - 13,4 (12,6-15,8)*,a | - 12,7 (10,6-14,1)*,a |
|   |                      | II     | - 11,7 (10,2-13,1)*,β | - 10,1 (9,8-12,7)*,β  |
|   |                      | III    | - 14,6 (12,1-15,3)*,γ | - 10,8 (9,7-13,5)*,γ  |
| 4 | IV                   | I      | - 11,4 (10,3-14,2)*,a | - 14,5 (11,6-15,3)*,a |
|   |                      | II     | - 16,3 (15,1-17,7)*,β | - 12,7 (10,4-14,9)*,β |
|   |                      | III    | - 14,1 (11,6-16,5)*,γ | - 13,7 (11,9-14,6)*,γ |
| 5 | V                    | I      | - 16,4 (10,5-17,3)*,a | - 17,3 (16,8-19,6)*,a |
|   |                      | II     | - 19,7 (17,2-20,5)*,β | - 19,5 (17,7-20,5)*,β |
|   |                      | III    | - 21,4 (19,1-23,5)*,γ | - 21,4 (19,3-23,7)*,γ |
| 6 | Аскорбиновая кислота | I      | - 84,5 (79,3-87,1)*   | - 91,7 (82,3-95,2)*   |
|   |                      | II     | - 78,1 (70,4-82,4)*   | - 86,8 (80,3-92,1)*   |
|   |                      | III    | + 73,1 (66,7-75,2)*   | + 98,7 (94,8-100,3)*  |

Примечание: в таблице значения представлены в виде разницы в % между значением опытной и контрольной групп; приведены медиана и межквартильный интервал по результатам 6 измерений; p<0,05 - в сравнении с контролем для всех показателей; \*p<0,05, \*\*p<0,05, \*\*\*p<0,05 - статистически значимые отличия от аскорбиновой кислоты для I, II и III модели соответственно

■ Таблица 3. Исследование антимикробных свойств стоматологического геля Fitodent PERIOgel

| Объект исследования (микроорганизм) | Количество выросших колоний в присутствии растительных комплексов (КОЕ/мл). (M ± m) |  | Количество выросших колоний в контроле (КОЕ/мл) |
|-------------------------------------|---|--|---|
|                                     | Стоматологический гель Fitodent PERIOgel  |  |   |
| S.sanguinis                         | 130 ± 13  |  | 350 ± 28  |
| S.mitis                             | 70 ± 6  |  | 330 ± 31  |
| S.oralis                            | 125 ± 11  |  | 340 ± 24  |
| S.salivarius                        | 55 ± 5  |  | 280 ± 18  |
| S.aureus                            | 190 ± 15  |  | 210 ± 15  |
| E.faecalis                          | 130 ± 15  |  | 260 ± 25  |
| K.pneumoniae                        | 90 ± 6  |  | 180 ± 15  |
| P.aeruginosa                        | 4 ± 2   |  | 160 ± 14  |
| A.baumannii                         | 15 ± 2  |  | 150 ± 17  |

мого метаболизма фагоцитов. Величина пика хемилюминесценции зависит от фагоцитарной активности клеток. Опсонизирующая способность крови определяется временем достижения максимума свечения и ее амплитудой. Показатели хемилюминесценции зависят от количества фагоцитирующих клеток, их активности, характера чужеродного материала, механизма его взаимодействия с фагоцитом, наличия в среде инкубации опсонизирующего фактора, состава среды, ее температуры и т.д. Светосумма свечения за время измерения зависит от потребления кислорода и является интегральным показателем генерации активных форм кислорода.

Антибактериальное действие геля изучали следующим образом: метод: предварительно разведенные микробные суспензии до 1x10<sup>8</sup> КОЕ/мл помещали в пробирки емкостью 1 мл и добавляли тест-гель, после чего к раствору контрольной пробирки добавляли физиологический раствор. выдержку в термостате в течение 30 минут при температуре 37°C осуществляли посев "газонным" методом на чашки Петри с "кровяным" агаром стрептококков и на мясо-экстрактный агар других видов микроорганизмов. Затем повторили инкубацию в термостате при той же температуре, но в течение 24 часов.

### СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распре-

деления фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выявлено, что вид распределения полученных данных отличается от нормального, поэтому при дальнейшей работе использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса (для независимых наблюдений) и Фридмена (для повторных наблюдений). Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка ранозаживляющего эффекта стоматологического геля в условиях модели линейных ран на лабораторных мышах.

Динамика заживления ран в опытных группах представлена в табл. 1 и рис. 1-5.

Из данных таблицы 1 видно, что в первые трое суток экспериментальные раны у всех лабораторных животных были сопоставимы. Начиная с 7-х суток эксперимента наблюдали достоверное увеличение скорости закрытия ран в группах лечения (за исключением групп I и II) по сравнению с контролем. На 11-е сутки эксперимента установлено, что наиболее эффективно заживление линейных ран происходило в группах V (70,3% vs 40,2%) и VI (64,2% vs 40,2%).

В первые сутки во всех группах исследований наблюдалась образование струпа по поверхности, под которым обнаруживали диффузный лейкоцитарный инфильтрат с лизисом клеточных ядер, отек стромы, полнокровие сосудов, нередко с тромбозом сосудов (рис. 1, 2).

К третьим суткам выраженность зоны некроза и площадь воспалительной зоны были максимальными. При этом в V группе наблюдалось образование грануляционной ткани в сравнении с другими группами под струпом (рис. 3).

Через 7 суток во всех группах дефект покровных тканей был покрыт струпом, под которым обнаруживали слой грануляционной ткани с крупными фибробластами и тонкими пучками коллагеновых волокон. В нем наблюдали капилляры с умеренно полнокровным просветом, также умеренную макрофагально-лимфоцитарную инфильтрацию с примесью нейтрофильных лейкоцитов. В V группе исследуемых наблюдалась эпителизация по краям дефекта (рис. 4).

На 10-е сутки во всех группах раневой дефект очищается от воспалительного инфильтрата с отторжением струпа, эпидермизацией по краям, пролиферацией плоского эпителия и всех слоев кератиноцитов, включая роговой слой. В то же время в V группе наблюдается эпидермизация дефекта по поверхности, по периферии видны волосные фолликулы и салынные железы, что указывает на восстановление морфофункциональных свойств кожи. Субэпидермально регистрируется тонковолокнистый слой фиброзной ткани (рис. 5).

Таким образом, морфологическая оценка полноценности регенерации кожи показала, что заживление лоскутной раны происходит наиболее активно в V группе, в сравнении с другими исследуемыми. Это связано с ранним формированием и созреванием грануляционной ткани и более эффективным ремоделированием регенерата кожи. В результате чего к 10-м суткам наблюдается эпидермизация по поверхности дефекта с регенерацией придатков кожи в краях дефекта, восстановлением морфофункциональных свойств органа.

Исследование антиоксидантных свойств в условиях in vitro.

Исследуемые образцы показали различной степени выраженности антиоксидантную активность на моделях генерации активных форм кислорода, перекисного окисления липидов и активности макрофагов крови.

Исследование антимикробных свойств стоматологического геля Fitodent PERIOgel.

При исследовании антимикробных свойств геля было установлено значительное подавление роста колоний 9 видов бактерий по сравнению с контролем.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают, что стоматологический гель оказывает ранозаживляющее, антиоксидантное и антимикробное действие и может использоваться при лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ. Все составляющие стоматологического геля "FITODENT PERIOGEL" входят в перечень Государственной фармакопее, а сам гель является продуктом отечественного производства и импортозамещающим аналогом.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Автина Н. В. Разработка и исследование лекарственных препаратов с метронидазолом для лечения воспалительных заболеваний пародонта Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук Курск – 2004. 24с.
2. Биофармацевтическая и микробиологическая оценка стоматологического геля «Эстофит дента» // Воробьева В.М., Юрова В.А., Карабасова Е.Б., Жариков В.Н. / Фундаментальные исследования. – 2013. – № 8-6. – С. 1416-1419.
3. Воробьева В.М., Алхимова Е.В. Технология и нормы качества экспериментального стоматологического геля «Эстофит дента» / Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10 (часть 6) – С. 1307-1311
4. Грудянов А.И., Дмитриева Н.А., Овчинникова В.В. Зависимость антимикробной эффективности препарата «МетрогилДента» от длительности локального введения при воспалительных поражениях пародонта // Пародонтология. -2001. - №1-2 (19-20). - С. 32-36.
5. Компанцева Е.В., Маринина Т.Ф., Ващенко Е.С. Изучение реологических свойств геля стоматологического / Е.В. Компанцева, Т.Ф. Маринина, Е.С. Ващенко // Здоровье и образование в XXI веке. Инновационные технологии в биологии и медицине: тез.докл. междунар. конг. 9-12 дек. 2009 г. - М, 2009 - С. 721 – 723.
6. Кульгав Е.А. Фармакотехнологическое исследование геля с CO<sub>2</sub>-экстрактами гвоздики и эвкалипта для использования в стоматологии: дис. канд. фарм. наук. – М., 2009. с.5.
7. Методы анализа мукоадгезии: от фундаментальных исследований к практическому



- применению в разработке лекарственных форм // Киржанова Е. А., В.В. Хуторянский, Н.Г. Балабушевич, А.В. Харенко, Н.Б. Демина. Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2014. №3. С. 66-82.
8. Патент № 2706010. Гель стоматологический : № 2019111558 : заявл. 17.04.2019 : опубл. 13.11.2019 / Лянова Д.К., Слонова В.М.; 7 с.
9. Патент № 2733845. Дентальный гель на основе морских водорослей и экстракта хвои : № 2020116993 : заявл. 22.05.2020 : опубл. 07.10.2020 / Крылов И.А., Горбатова Л.Н., Горбатова М.А., Попов В.А., Попова Д.А., Незговоров Д.В.; 5 с.
10. Патент № 2428171. Состав лекарственной фитосубстанции с антимикробными и противовоспалительными свойствами «Дентос» : № 2009143215/15 : заявл. 25.11.2009 : опубл. 10.09.2011 / Шагалиева Н.Р., Куркин В.А., Авдеева Е.В., Колпакова С.Д., Петрова Н.А., Байриков И.М., Даниленко Е.В., Шмелев О.А.; 8 с.
11. Патент № 2749713. Стоматологический гель : № 2020125954, заявл. 29.07.2020 : опубл. 16.06.2021 / Полухина Т.С., Якубова О.С., Бекешева А.А., Цибилова А.А., Сальникова Н.А., Башкина О.А., Невалянский А.Н., Рубальский О.В., Максименко Ю.А.; 15 с.
12. Патент № 2621297. Стоматологический гель с растительным экстрактом для лечения воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта : № 2016117420 : заявл. 04.05.2016 : опубл. 01.06.2017 / Аверьянов С.В., Пупыкина К.А., Гараева К.Л.; 11 с.
13. Патент № 2699560. Стоматологический гель с фитопелоидной композицией : № 2019110525, заявл. 09.04.2019, опубл. 06.09.2019 / Самотруева М. А., Полухина Т.С., Цибилова А.А., Сальникова Н.А., Степанова Э.Ф.; 14 с.
14. Разработка и стандартизация антимикробного и противовоспалительного комбинированного лекарственного средства растительного происхождения для стоматологической практики / Н.Р. Шагалиева, В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, И.М. Байриков, С.Д. Колпакова, Н.А. Петрова, Э.В. Вдовина // Традиционная медицина. - 2010 - № 3 (22). - С. 234- 238.
15. Разработка лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Т.А. Панкрушева, Н.В. Автина, А.А. Панкрушев и др. // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2003. № 2. - С.214-219.
16. Разработка состава и технологии стоматологического геля на основе диметилсульфоксида с метронидазолом для лечения травматических повреждений слизистой оболочки полости рта / Джолдыбаева А.Е., Досжанова Б.А., Батагоева З.Ж., Ибадуллаева Г.С. Вестник КазНМУ №2-2017. С. 253-256.
17. Савченко Л.Н., Маринина Т.Ф., Карпенко В.А. Фармакотехнологическое исследование стоматологической лекарственной формы с метилурацилом и настойкой эхинацеи Известия Самарского научного центра Российской академии наук, том 17, №5, 2015. С.197-202.
18. Семкина, О.А. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких ЛФ (мазей, гелей, линиментов, кремов) / О.А. Семкина и др. // Хим.- фармац. журн. 2005. Т. 39, №9. С. 45-48.
19. Семкина, О.А. Мази, гели, линименты и крема, содержащие фитопрепараты // Хим.-фармац. журн. 2005. Т.39, №7. С. 30-36.
20. Соповская А.В., Сампиев А.М., Никифорова Е.Б. Актуальные вопросы номенклатуры, состава и технологии стоматологических гелей // Современные проблемы науки и образования. 2015. №1. С. 115.
21. Сравнительное изучение антимикробной активности спиртовых извлечений из плодов софоры японской / А.М. Сампиев, Л.Т. Ковалева, О.А. Качанова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2011. — №6. — С.123-126.
22. Струсовская А. Г., Поройский С. В., Струсовская О. Г. Определение антибактериальной активности экстракта корня барбариса в форме стоматологического геля. Волгоградский научно-медицинский журнал 2/2019. С. 59 – 61.
23. Токмакова С.И., Луницына Ю.В., Киященко Ю.В. Сравнительная оценка антимикробной активности стоматологических гелей экспериментальное исследование Проблемы стоматологии 2014. № 1. С. 30-33.
- REFERENCES:
1. Avtina N. V. Development and research of drugs with metronidazole for the treatment of inflammatory periodontal diseases Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences Kursk – 2004. 24с.
2. Biopharmaceutical and microbiological evaluation of dental gel "Estofit denta" // Vorobyeva V.M., Yurova V.A., Karabasova E.B., Zharikov V.N. / Fundamental research. – 2013. – No. 8-6. – pp. 1416-1419.
3. Vorobyeva V.M., Alkhimova E.V. Technology and quality standards of experimental dental gel "Estofit denta" / Fundamental research. – 2013. – No. 10 (part 6) – pp. 1307-1311
4. Grudyanova A.I., Dmitrieva N.A., Ovchinnikova V.V. Dependence of antimicrobial efficacy of the drug "Metrogildent" on the duration of local administration in inflammatory periodontal lesions // Periodontology. -2001. - №1-2 (19-20). - Pp. 32-36.
5. Kompantseva E.V., Marinina T.F., Vashchenko E.S. The study of rheological properties of dental gel / E.V. Kompantseva, T.F. Marinina, E.S. Vashchenko // Health and education in the XXI century. Innovative technologies in biology and medicine: thesis.dokl. international. cong. 9-12 Dec. 2009. - M, 2009 - p. 721 – 723.
6. Kulgav E.A. Pharmacotechnological study of gel with CO2 extracts of cloves and eucalyptus for use in dentistry: dis. candidate of Pharmaceutical Sciences. – M., 2009. p.5.
7. Methods of analysis of mucoadhesia: from fundamental research to practical application in the development of dosage forms // Kirzhanova E. A. V.V. Khutoryansky, N.G. Balabushevich, A.V. Kharenko, N.B. Demina. Development and registration of medicines. - 2014. No. 3. pp. 66-82.
8. Patent No. 2706010. Dental gel : No. 2019111558 : application 17.04.2019 : publ. 13.11.2019 / Lyanova D.K., Slonova V.M.; 7 p.
9. Patent No. 2733845. Dental gel based on seaweed and pine needles extract : No. 2020116993 : application 22.05.2020 : publ. 07.10.2020 / Krylov I.A., Gorbatova L.N., Gorbatova M.A., Popov V.A., Popova D.A., Nezgovorov D.V.; 5 p.
10. Patent No. 2428171. Composition of medicinal phytosubstantiation with antimicrobial and anti-inflammatory properties "Dentos" : No. 2009143215/15 : application 25.11.2009 : publ. 10.09.2011/ Shagalieva N.R., Kurkin V.A., Avdeeva E.V., Kolpakova S.D., Petrova N.A., Bayrikov I.M., Danilenko E.V., Shmelev O.A.; 8 S.
11. Patent No. 2749713. Dental gel : No. 2020125954, application 29.07.2020: publ. 16.06.2021 / Polukhina T.S., Yakubova O.S., Bekesheva A.A., Tsibizova A.A., Salnikova N.A., Bashkina O.A., Nevalenny A.N., Rubalsky O.V., Maksimenko Yu.A.; 15 p.
12. Patent No. 2621297. Dental gel with plant extract for the treatment of inflammatory periodontal diseases and oral mucosa : No. 2016117420 : application 04.05.2016 : publ. 01.06.2017 / Averyanov S.V., Pupykina K.A., Garaeva K.L. ; 11 p.
13. Patent No. 2699560. Dental gel with phytopeloid composition : No. 2019110525, application 09.04.2019, publ. 06.09.2019 / Samotrueva M. A., Polukhina T.S., Tsibizova A.A., Salnikova N.A., Stepanova E.F.; 14 p.
14. Development and standardization of antimicrobial and anti-inflammatory combined herbal medicinal product for dental practice / N.R. Shagalieva, V.A. Kurkin, E.V. Avdeeva, I.M. Bayrikov, S.D. Kolpakova, N.A. Petrova, E.V. Vdovina // Traditional medicine. -2010 - No. 3 (22).- pp. 234- 238.
15. Development of drugs for the treatment of inflammatory periodontal diseases / T.A. Pankrusheva, N.V. Avtina, A.A. Pankrushev et al. // Vestnik VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. - 2003- No. 2. - pp.214-219.
16. Development of the composition and technology of dental gel based on dimethyl sulfoxide with metronidazole for the treatment of traumatic injuries of the oral mucosa/ Dzholdybaeva A.E., Doszhanova B.A., Batagoeva Z.Zh., Ibadullayeva G.S. Bulletin of KazNMU No.2-2017. pp. 253-256.
17. Sавченко Л.Н., Маринина Т.Ф., Карпенко В.А. Фармакотехнологическое исследование стоматологической лекарственной формы с метилурацилом и настойкой эхинацеи Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, volume 17, No. 5, 2015. pp.197-202.
18. Semkina, O.A. Excipients used in soft LF technology (ointments, gels, liniments, creams) / O.A. Semkina et al. // Chem.- Pharmaceutical journal. 2005. Vol. 39, No. 9. pp. 45-48.
19. Semkina, O.A. Ointments, gels, liniments and creams containing phytopreparations // Chemical-pharmaceutical journal. 2005. Vol.39, No. 7. pp. 30-36.
20. Sоповская А.В., Сампиев А.М., Никифорова Е.Б. Topical issues of nomenclature, composition and technology of dental gels // Modern problems of science and education. 2015. No. 1. p. 115.
21. Comparative study of antimicrobial activity of alcohol extracts from the fruits of Sophora japonica / A.M. Sampiev, L.G. Kovaleva, O.A. Kachanova [et al.] // Kuban Scientific Medical Bulletin. - 2011. — No. 6. — pp.123-126.
22. Strusovskaya A. G., Poroyskiy S. V., Strusovskaya O. G. Determination of antibacterial activity of barberry root extract in the form of dental gel. Volgograd Scientific and Medical Journal 2/2019. pp. 59-61.
23. Tokmakova S.I., Lunitsyna Yu.V., Kiyashenko Yu.V. Comparative assessment of antimicrobial activity of dental gels experimental study of the Problem of dentistry 2014. No. 1. pp. 30-33