

ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІНГІВІТІВ

Ключові слова: амінокапронова кислота, гель, гінгівіти, специфічна активність, триклозан, лавандова олія

За статистичними даними літератури, гінгівіт є найпоширенішим захворюванням ротової порожнини, і, порівняно з іншими захворюваннями пародонту, хворіють на нього в основному діти, підлітки та особи у віці не старші, ніж 30 років. Якщо гінгівіт не лікувати, то це може призвести до розвитку пародонтиту та втрати зубів (гінгівіт є найпоширенішою причиною їх втрати за карієс) [1, 2, 3, 4].

Однією з актуальних проблем сучасної фармації є створення лікарських засобів комплексної дії для місцевої терапії гінгівіту, оскільки асортимент лікарських препаратів для лікування цього розповсюдженого захворювання ротової порожнини достатньо обмежений.

У попередніх дослідженнях нами обґрунтовано склад та технологію нового лікарського засобу місцевої дії для лікування гінгівітів у формі гелю на основі амінокапронової кислоти та триклозану [5, 6, 7].

Метою цієї роботи стало вивчення специфічної активності нового розробленого стоматологічного гелю з триклозаном і амінокапроновою кислотою.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень був гель з триклозаном та амінокапроновою кислотою у різних концентраціях: зразок № 1 – гель з триклозаном 0,5%; зразок № 2 – гель з триклозаном 0,3%, лавандовою олією 0,3% та амінокапроновою кислотою 2,5%; зразок № 3 – гель з триклозаном 0,8%, лавандовою олією 0,8% та амінокапроновою кислотою 7,5%; зразок № 4 – гель з триклозаном 0,5%, лавандовою олією 0,5% та амінокапроновою кислотою 5%.

Всі дослідження здійснювали на білих безпородних щурах. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм [8]. З тваринами поводитись згідно з правилами «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986 р). Виведення тварин з експерименту здійснювали під легким інгаляційним наркозом шляхом декапітації.

На першому етапі виконували дослідження впливу на тканинно-судинну проникність. Ця модель характеризує швидкість забарвлення плям, створених внутрішньошкірним введенням флогогенного агента, викликаного введенням 1%-го розчину трипанового синього, під впливом препаратів [9]. Як препарат порівняння використовували 1%-й гель Диклофенак-Здоров'я.

З метою вивчення протизапальної активності досліджуваних засобів використовували модель карагенінового набряку стопи у щурів. Гостре ексудативне карагенінове запалення стопи у щурів масою 200–220 г спричинювали субплантарним введенням

у стопу правої задньої лапи 0,1 мл 1%-го розчину карагеніну (Sigma-Aldrich, США) відповідно [10]. Як препарат порівняння використовували 1%-й Гель Диклофенак-Здоров'я.

Дослідження впливу розроблених засобів на систему зсідання крові здійснювали за методом Альтгаузена *in vitro*. Цей метод засновано на визначенні часу спонтанного з'явлення перших ниток фібрину у цільній крові.

Препаратом порівняння слугував 5%-й розчин амінокапронової кислоти, який попередньо готували, розчинивши порошок субстанції у фізіологічному розчині [10].

Обробку первинних даних робили за допомогою статистичних функцій таблиць Excel з програмного пакету Statistica 6.0. Статистичний аналіз даних виконували за допомогою парного t-критерію Ст'юдента на рівні значущості $P < 0,05$ [11,12].

Результати дослідження та обговорення

Визначення протизапальної активності препарату здійснювали відносно одного з механізмів розвитку запального процесу – збільшення проникності судин [9]. Вивчення впливу гелю з триклозаном у різних концентраціях дало змогу встановити наявність стійкої фармакологічної дії, яка характеризувалась збільшенням часу забарвлення папул з флогогеном. Як флогоген використовували білок. Оцінку проти-запальної дії робили за різницею часу забарвлення папул у контрольних та дослідних тварин. На попередньо депільовану ділянку шкіри протягом 14 діб наносили досліджувані зразки гелю, останній раз за дві години до експерименту. Результати подано в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Вплив гелів з триклозаном на судинну проникність у щурів
($M \pm m, n = 6$)

Дослідна група	Час забарвлення папул, с	Різниця
Контроль	245,40±14,44	
Зразок гелю № 1	308,00±6,38*	62,6
Зразок гелю № 2	278,60±5,715*	25,6
Зразок гелю № 3	334,00±7,23*	88,6
Зразок гелю № 4	331,20±7,605*	85,8
Гель Диклофенак-Здоров'я	419,00±13,26*	173,6

П р и м і т к а: * – відхилення достовірне відносно контролю.

Як випливає з даних табл. 1, час судинної проникності в контрольній групі був найвищим. Найбільш виражений судиннозміцнювальний ефект виявили зразки гелів № 3 та № 4, зменшуючи час забарвлення папули в експерименті з флогогеном на 88,6 та 85,8 с відповідно, але поступаючись препарату порівняння гелю Диклофенак-Здоров'я.

Таким чином, гелі з триклозаном у дозі 0,5 см/1 тварину виявили помірну судиннозміцнювальну активність. У зв'язку з тим, що результати дослідження зразків гелю № 3 та № 4 були практично на одному рівні, для подальшого детального вивчення було обрано зразок гелю № 4, який містить триклозану 0,5% та амінокапронової кислоти 5%.

Метою подальших досліджень було вивчення впливу розробеного гелю на перебіг запального процесу на моделі карагенінового набряку. У механізмі розвитку карагенінового набряку стопи у щурів беруть участь різні медіатори запалення; у патогенезі набряку в інтервалі 1,5–5,5 год після введення флогогену провідну роль відіграють простагландини. Результати дослідження наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Протизапальна активність зразка гелю № 4 з триклозаном та гелю Диклофенак-Здоров'я у разі нашкірного застосування ($M \pm m, n = 6$)

Умови досліджу	ΔV , у.о.	Протизапальна активність, %
Позитивний контроль	22,00±0,68	–
Зразок гелю № 4 у дозі 0,9 г/кг (діючих речовин)	15,67±0,49*	27,8
Гель Диклофенак-Здоров'я 1%-й у дозі 1,0 г/кг	12,33±0,42*	43,9

П р и м і т к и: * – відмінності статистично значущі щодо групи позитивного контролю, $P < 0,05$; ΔV – різниця між об'ємом лапи до початку досліджу та через 3 год після введення карагеніну.

Ступінь набряку оцінювали через 3 год після ін'єкції карагеніну – момент максимального розвитку запального процесу. Результати дослідження свідчать, що досліджуваний гель виявив помірну протизапальну активність та зменшив величину набряку на 27,8%, але поступався за виразністю антиексудативної дії референс-препарату гелю Диклофенак-Здоров'я.

Таким чином, проаналізувавши дані можна зробити висновок, що зразок гелю № 4, що містить триклозану 0,5%, лавандової олії 0,5% та амінокапронової кислоти 5% виявляє помірну протизапальну активність, впливаючи на рівень простагландинів, але поступається за цим ефектом референс-препарату гелю Диклофенак-Здоров'я.

Результати вивчення гемостатичної активності подано у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Вплив гелю з триклозаном на час зсідання крові, ($M \pm m, n = 6$)

Група	Час зсідання крові, с
Інтактний контроль	232,20±11, 271
5%-й розчин амінокапронової кислоти у фізіологічному розчині	113,20±13,47*
Гель з триклозаном (зразок гелю № 4)	184,60±5,45**/**

П р и м і т к а: * – достовірно відносно інтактного контролю ($P < 0,05$);
** – достовірно відносно амінокапронової кислоти ($P < 0,05$).

Досліджувані засоби достовірно виявили гемостатичну активність. Зразок гелю № 4 порівняно з референтним препаратом поступався за ефектом, але достовірно скорочував час зсідання крові у 1,3 рази порівняно з інтактним контролем.

Таким чином, зразок гелю № 4, який містить триклозану 0,5%, лавандової олії 0,5% та амінокапронової кислоти 5% виявляє коагулянтний ефект, достовірно зменшуючи час зсідання крові порівняно з інтактним контролем, але поступається препарату порівняння амінокапронової кислоти.

В и с н о в к и

1. Експериментально встановлено, що досліджуваний гель з триклозаном і амінокапроною кислотою виявляє помірну протизапальну (антиексудативну) та гемостатичну активність.

2. Отримані результати доклінічних досліджень дають змогу рекомендувати гель з триклозаном, лавандовою олією і амінокапроною кислотою для подальших досліджень з метою впровадження в медичну практику для застосування в схемах комплексної профілактики і терапії інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Никифоренков Л. А., Улащик В. С.* Консервативное лечение воспалительных заболеваний периодонта // *Стомат. журн.* – 2010. – № 1. – С. 6–11.
2. *Roda R. P., Bagan J. V., Soriano Y. J., Romero L. G.* Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dental practice. A review // *Med. oral patol. oral cir. bucal.* – 2007. – V. 12, N 1. – P. 10–18.
3. *Артюшкевич А. С.* Заболевания периодонта. – М.: Мед. лит., 2006. – 328 с.
4. *Roda R. P., Bagan J. V., Soriano Y. J., Romero L. G.* Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dental practice. A review // *Med. oral patol. oral cir. bucal.* – 2007. – V. 12, N 1. – P. 10–18.
5. *Портянко В. С., Коваленко Св. М.* Розробка технології гелю для лікування гінгівітів / Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – Київ–Луганськ, 2013. – Вип. 2 (116). – С. 237–244.
6. *Портянко В. С., Стрилець О. П., Коваленко Св. М.* Вивчення антимікробної активності стоматологічного гелю з триклозаном / Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – Київ–Луганськ, 2012. – Вип. 5 (113). – С. 480–484.
7. *Портянко В. С., Коваленко Св. М.* Розробка складу гелю комплексної дії для лікування гінгівіту // *Матер. Всеукраїнської наук. конф. студентів та молодих вчених «Актуальні питання створення нових лікарських засобів».* – Харків, 2011. – С. 221–221.
8. *Нураліев Ю. Н., Медник Г. Л.* Методика изучения реактивности капилляров кожи белых мышей к воздействию воспалительных раздражителей // *Фармакол. токсикол.* – 1970. – № 8. – С. 34–35.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. *О. В. Стефанова.* – К.: Авіцена, 2001. – С. 84–90.
10. *Руководство к практическим занятиям по физиологии / Под ред. проф. Г. И. Касицкого и проф. В. А. Полянцева.* – М.: Медицина, 1988. – С. 142–143.
11. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – М., 2001. – 320 с.
12. *Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* – М.: Ремедиум, 2000. – С. 349–354.

Надійшла до редакції 28. 01. 2014.

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИНГИВИТОВ

Ключевые слова: аминокaproновая кислота, гель, гингивит, специфическая активность, триклозан, лавандовое масло

А Н Н О Т А Ц И Я

Гингивит – воспаление десен, которое характеризуется кровоточивостью и отечностью десен. Современное лекарственное средство для лечения этого распространенного заболевания должно обладать выраженной противовоспалительной, антибактериальной и гемостатической активностью.

Цель работы – доклиническое исследование фармакологического действия нового стоматологического геля на основе триклозана, лавандового масла и аминокaproновой кислоты.

Исследование включало изучение влияния на тканево-сосудистую проницаемость с целью выявления активности нового лекарственного средства в форме геля для фармакотерапии гингивитов.

В результате эксперимента установлено, что образцы геля с триклозаном в дозе 0,5 см/1 животное проявили умеренную сосудукрепляющую активность.

Исследования противовоспалительного действия геля с триклозаном, лавандовым маслом и аминокaproновой кислотой проводили на модели карагенинового отека. Экспериментально доказано, что разрабатываемый гель обладает умеренным противовоспалительным эффектом и уменьшает величину отека на 27,8 %. Он проявляет также выраженную гемостатическую активность.

Таким образом, полученные результаты доклинических исследований подтверждают выраженное фармакологическое действие и эффективность разрабатываемого стоматологического геля, что дает возможность рекомендовать его для дальнейших исследований и внедрения в медицинскую и стоматологическую практику.

V. S. Portyanko, Sv. N. Kovalenko, L. N. Maloshtan,
National University of Pharmacy, Kharkiv

PRECLINICAL STUDY OF THE GEL FOR GINGIVITIS TREATMENT SPECIFIC ACTIVITY

Key words: aminocaproic acid, gel, gingivitis, specific activity, triclosan, spike oil

А B S T R A C T

Gingivitis is gum inflammation, which is characterized by puffiness and bleeding gums. Modern medicament for this rife disease treatment should pronounce anti-inflammatory, antibacterial and hemostatic activity.

The aim of the research was to study preclinical pharmacological action of the new dental gel based on triclosan, spike oil and aminocaproic acid.

The study included examining the effect on vascular tissue permeability to detect activity of the new gel formed drug for gingivitis pharmacotherapy.

The experiment found that the gel samples with triclosan at 0.5 cm/1 animal showed moderate vasofirming activity.

Research of the gel with the triclosan, spike oil and aminocaproic acid anti-inflammatory action were performed on karagenin edema model. Experimental proved that the developed gel has a mild anti-inflammatory effect and reduces the amount of edema by 27.8%.

In order to determine the influence of the developed gel exhibits pronounced hemostatic activity.

Therefore, the results of preclinical studies confirmed pronounced pharmacological effect and efficiency of the developed dental gel that can be recommended for further research and implementation in the medical and dental practices.

Електронна адреса для листування з авторами: lana_koval@mail.ru