

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК: 615.454.1:014.22:242:281.9

DOI: <https://doi.org/10.20998/BMPP.2024.02.01>Л. М. Малоштан¹, І. М. Грубник¹, В. А. Малоштан²¹ Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна.² Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, Харків, Україна.

ЗАСТОСУВАННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Анотація

Вступ. Погіршення стоматологічного стану населення тісно пов'язано з несприятливими умовами життя, екологічною ситуацією, неконтрольним застосуванням ліків тощо. Задля запобігання стоматологічних захворювань, зокрема гінгівіту, велике значення мають профілактичні та лікувальні дії, а саме застосування гелів на рослинній основі, які мають протизапальні, репаративні та антисептичні властивості.

Мета. Вивчення фармакологічної ефективності нового комбінованого засобу – гелю для ясен за умови експериментального гінгівіту у щурів.

Матеріали та методи. В якості об'єкта дослідження використовували гель для ясен на основі ефірних олій: м'яти перечної та чебрецю та гіалуронової кислоти. Модель експериментального гінгівіту у щурів відтворювали ураженням слизової оболонки (СО) нижньої щелепи та ясен суспензією бджолиної отрути. Інтенсивність розвинутого запального процесу оцінювали за виразністю запальної реакції СО присінку нижньої щелепи у балах на підставі клінічних критеріїв у крові. Стан перекисного окиснення ліпідів/антиоксидантного захисту (ПОЛ/АОЗ) оцінювали за рівнем тіобарбітурової кислоти-активних продуктів та вмістом каталази.

Отримані результати. Лікування гелем для ясен покращувало стан ротової порожнини тварин, знижувало вміст лейкоцитів у крові та нормалізувало баланс у системі ПОЛ/АОЗ, що свідчить про виразну ефективність гелю для ясен при лікуванні захворювань ротової порожнини запального генезу. Відповідно до отриманих даних, гель для ясен виявив виразну протизапальну та репаративну активність на фоні експериментального гінгівіту та перевищував за цими властивостями референтний препарат Камідент.

Висновки. Комбінований стоматологічний гель на основі ефірної олії м'яти перцевої, ефірної олії чебрецю повзучого та гіалуронової кислоти є перспективним для подальшого дослідження в якості засобу при запаленні слизових оболонок порожнини рота.

Ключові слова: гель для ясен, гінгівіт, фармакологічна активність.

L. Maloshtan¹, I. Grubnik¹, V. Maloshtan²¹ Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine.² Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

UDC: 615.454.1:014.22:242:281.9

USE OF DENTAL GEL FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE ORAL CAVITY

Summary

Introduction. The deterioration of the dental health of the population is closely related to unfavorable living conditions, environmental conditions, uncontrolled use of medications, etc. To prevent dental diseases, including gingivitis, preventive and therapeutic actions are of great importance, namely the use of plant-based gels that have anti-inflammatory, reparative and antiseptic properties.

Purpose of the study was the study of the pharmacological efficacy of a new combined product - gum gel – in experimental gingivitis in rats.

Materials and methods. The gum gel based on essential oils (peppermint and thyme) and hyaluronic acid was used as the object of study. The model of experimental gingivitis in rats was reproduced by damaging the mucous membrane (MM) of the mandible and gums with a suspension of bee venom. The intensity of the developed inflammatory process was assessed by the severity of the MM of the mandibular vestibule in points based on clinical criteria in the blood. The state of lipid peroxidation/antioxidant defense (LPO/AOD) was assessed by the level of thiobarbituric acid-active products and catalase content.

The results. Treatment with the gum gel improved the condition of the oral cavity of animals, reduced the content of leukocytes in the blood and normalized the balance in the LPO/AOD system, which indicates the expressive effectiveness of the gum gel in the treatment of diseases of the oral cavity of inflammatory genesis. According to the data obtained, the gum gel showed a pronounced anti-inflammatory and reparative activity against experimental gingivitis and exceeded the reference drug Camident in these properties.

Conclusions. The combined dental gel based on peppermint essential oil, thyme creeping essential oil and hyaluronic acid is promising for further research as a remedy for inflammation of the oral mucosa.

Keywords: gum gel, gingivitis, pharmacological activity.

Вступ. Погіршення стоматологічного стану населення тісно пов'язано з несприятливими умовами життя, екологічною ситуацією, безконтрольним застосуванням ліків, соціальними та сімейними стресами, неправильним харчуванням, шкідливими звичками, недотриманням гігієни ротової порожнини, спадковістю [1].

Найбільшою групою стоматологічних захворювань є запальні захворювання слизових оболонок тканин ротової порожнини – стоматит, гінгівіт, глосит тощо. Гінгівіт – це запалення ясен, який може розвинутиися при впливі на їх тканини несприятливих зовнішніх факторів, а також бути ознакою порушення місцевої або загальної реактивності організму.

При впливі шкідливих чинників на слизову оболонку (СО) ясен запалюється спочатку ясенний сосочок, потім сусідні ділянки СО. Клінічно гінгівіт характеризується появою кровоточивості та хворобливості ясен. При тривалому впливі шкідливих факторів можливий розвиток деструктивного процесу – утворення на СО ясен виразок, ерозій та інших патологічних елементів. При появі некротичних ділянок внаслідок інтоксикації погіршується загальний стан організму, підвищується температура тіла, виникають головний біль, слабкість, рясне потовиділення, безсоння, гнильний запах із рота. Гінгівіти мають тенденцію до частих загострень, що виникають одночасно із загостренням якого-небудь захворювання органів шлунково-кишкового тракту [2].

Нині для профілактики та лікування запальних захворювань порожнини рота (ЗЗПР) застосовується близько 20 стоматологічних гелів, зареєстрованих в Україні. Проте, серед них лише два препарати

вітчизняного виробництва. [3].

Значне місце у світі відводиться засобам на основі рослинної сировини. Інтерес до рослинних засобів не згасає завдяки їх полівалентній дії на природні ланки патогенезу захворювань ЗЗПР, спрямованим на розробку та впровадження ефективних засобів для лікування стоматологічних захворювань [4].

Вищезазначене свідчить про актуальність розробки й дослідження нового вітчизняного комбінованого стоматологічного гелю для ясен на основі ефірних олій, які мають місцеву протизапальну, антисептичну та регенеративну дію.

Мета дослідження. Метою роботи стало вивчення фармакологічної ефективності нового комбінованого засобу – гелю для ясен за умови експериментального гінгівіту у щурів.

Матеріали та методи. Дана робота регламентується вимогами нормативних документів України та входить у комплекс доклінічних досліджень, необхідних для реєстрації лікарських засобів. Дослідження проведені відповідно до методичних рекомендацій [5] і Наказів МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. та № 95 від 16.02.2009 р. [6].

Об'єктом дослідження був гель для ясен, діючими речовинами якого були: ефірна олія м'яти перцевої 0,2 %, ефірна олія чебрецю повзучого 0,5 % та натрієва сіль гіалуронової кислоти – 2 мг. Оскільки гель для ясен є новим комбінованим засобом, який не має на фармацевтичному ринку повного аналогу за складом діючих речовин, то, препаратом порівняння був засіб, подібний за показниками до застосування та фармакологічною дією – гель для ясен Камідент. За інструкцією

це засіб для місцевого застосування при запальних ЗЗПР. Діючи речовини – рослинні екстракти та лідокаїн. Препарат має протизапальну, репаративну та бактерицидну дію, застосовується при запаленні ясен і слизової оболонки рота (виробник ТОВ «Здоров'я»).

Фармакологічним завданням даного етапу дослідження стало вивчення ефективності гелю для ясен на моделі експериментального гінгівіту у щурів, в основі якого лежать порушення мікрофлори ротової порожнини та запалення СО [7]. Досліди проведені на 24 щурах різної статі масою 220–280 г, віком 4–4,5 міс, які були розподілені на 4 групи по 6 голів у кожній: 1 група – тварини інтактного контролю (ІК); 2 група – позитивний контроль (ПК), тварини, у яких моделювали експериментальний гінгівіт; 3 група – тварини, яким на тлі модельної патології проводили лікування гелем для ясен і 4 група – тварини, які отримували референтний препарат Камідент.

Модельну патологію відтворювали в 2 етапи. Спочатку моделювали дисбіоз ротової порожнини потім ураження присінку СО нижньої щелепи та ясен. Дисбіоз ротової порожнини щурів викликали локальним щоденним внутрішньошлунковим уведенням водного розчину лінкоміцину (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) у дозі 60 мг/кг протягом 5 діб. Лінкоміцин використано з тієї обставини, що він в значній мірі пригнічує пробіотичні види мікробів, які складають фізіологічну мікрофлору організму, тобто біфідобактерії та лактобацили. Після чого на СО присінку нижньої щелепи та ясна щурів наносили суспензію бджолиної отрути в концентрації 2 мг/мл в об'ємі 1–2 мл/тварину протягом 3 діб [7]. Лікування досліджуваними засобами розпочинали на 13 добу експерименту. Досліджувані засоби наносили тваринам

на уражені місця СО нижньої щелепи 1 раз на добу протягом 5 діб у вигляді аплікацій.

Інтенсивність розвиненого запального процесу оцінювали за виразністю запальної реакції СО присінку нижньої щелепи. За основу була прийнята напівкількісна візуальна оцінка у балах за Соколовським В. В. [7]: 0 балів – відсутність гіперемії та будь-яких ознак; 1 бал – слабе почервоніння СО присінку та щік; 2 бали – набряк; 3 бали – збільшення в об'ємі ясенної борозенки; 4 бали – кровоточивість.

Наприкінці досліду (6 доба лікування) тварин виводили з експерименту декапітацією під наркозом, збирали кров для приготування сироватки. Стан перекисного окиснення ліпідів/антиоксидантного захисту (ПОЛ/АОЗ) оцінювали за рівнем продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активних продуктів) та вмістом каталази [8]. Оцінку виразності запалення СО та ефективності досліджуваного засобу проводили у порівнянні з групою ІК на підставі клінічних критеріїв та кількості лейкоцитів у крові, яку визначали у динаміці до початку та на 5 добу лікування [7]. Кров у тварин для дослідження брали з кінчика хвоста.

Усі втручання та евтоназію тварин здійснювали з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей (Страсбург, 1986) та 1 Національного Конгресу з біоетики (Київ, 2001).

Для отримання статистичних висновків при порівнянні вибірок відповідних перемінних застосовували однофакторний дисперсний аналіз критерій Н'юмена-Кейлса для чисельних порівнянь або критерії Крускала-Уолліса та Манна-Уїтні (для даних, які не підлягають

нормальному закону розподілу). Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів програм «Statistica 11» [9].

Результати та обговорення. Відповідно до отриманих даних, комбіноване застосування антибіотика та бджолої отрути на 9 добу експерименту викликало запалення ротової порожнини щурів, виразність

якого дорівнювала 3,3–3,7 балів (табл. 1).

Спостерігали почервоніння СО присінку та щік, набряк та збільшення в об'ємі ясенної борозенки. У деяких тварин виникала кровоточивість ясен. Запальний процес супроводжувався невиразним, але статистично значущим підвищенням кількості лейкоцитів у крові у порівнянні з ІК (табл. 2). Виразність запального процесу у порожнині рота щурів з групи ПК дещо знижувалася, але зберігалася до кінця експерименту на достатньо високому рівні.

Таблиця 1. Напівкількісна оцінка запального процесу СО присінку нижньої щелепи та ясен у щурів, бали (M (Min; Max))

Доба спостереження	ІК	ПК (гінгівіт)	Гель для ясен + гінгівіт	Камітент+гінгівіт
9	–	3,3 (3÷4)*	3,7 (3÷4)*	3,6 (3:4)*
14	–	2,17 (2÷3)*	0,33 (0÷1)**	0,35 (0:1)**

Примітки: * – $p_1 < 0,05$; ** – $p_2 < 0,05$; p_1 – відмінності статистично значущі щодо групи ІК при $p < 0,05$; p_2 – відмінності статистично значущі щодо групи ПК при $p < 0,05$.

Таблиця 2. Вплив гелю для ясен на клінічні показники крові у щурів (M ± m)

Показники	Доба лікування	ІК	ПК (гінгівіт)	Гель для ясен+ гінгівіт	Камітент+гінгівіт
Лейкоцити 10 ⁹ /л	9	7,17 ± 0,38	8,71 ± 0,28*	9,05 ± 0,37*	8,98 ± 0,42*
	14	7,33 ± 0,32	8,47 ± 0,30*	7,57 ± 0,36**	7,97 ± 0,47

Примітки: * – $p_1 < 0,05$; ** – $p_2 < 0,05$; p_1 – відмінності статистично значущі щодо групи ІК при $p < 0,05$; p_2 – відмінності статистично значущі щодо групи ПК при $p < 0,05$.

Таким чином, застосування антибіотика лінкоміцину в комбінації із розчином бджолої отрути призводило до значного ураження ротової порожнини, включно ясен та СО присінку та щік, клінічні ознаки якого свідчили про розвиток експериментального гінгівіту, що супроводжувалося статистично значущим підвищенням вмісту лейкоцитів у крові та порушенням балансу у системі ПОЛ/АОЗ.

При застосуванні гелю для ясен виразність запального процесу в порожнині рота щурів суттєво знижувалася,

про що свідчило зменшення клінічних ознак запалення в деяких тварин зберігалася легка гіперемія СО (табл. 1), кількість лейкоцитів зменшувалася до рівня інтактних тварин (табл. 2).

У групі тварин, які отримували Камітент також спостерігали зменшення запального процесу, однак кількість лейкоцитів достовірно не відрізнялась від ПК.

Для інтегральної оцінки стану організму щурів на тлі патології і комплексної оцінки ефективності досліджуваного засобу доцільно було дослідити

баланс проокисно/антиокисних процесів. Як основні показники, що характеризують стан системи ПОЛ/АОЗ. Було обрано вміст вторинних продуктів (ПОЛ – продуктів), що реагують з ТБК та активність каталази, одного з основних ферментів АОЗ.

Відповідно до отриманих даних, на тлі патології спостерігали значне порушення балансу системи ПОЛ/АОЗ: у сироватці крові щурів із модельованим

гінгівітом. Статистично значуще підвищувався вміст ТБК та знижувалася активність каталази (табл. 3). Аплікації гелю для ясен не тільки усували зовнішні ознаки запалення, а й сприяли нормалізації проантиокисних процесів: як вміст ТБК, так і активність каталази відновлювалися до рівня тварин ІК. Усі наведені зміни досліджуваних показників мали статистично значущий характер (табл. 3).

Таблиця 3. Вплив гелю для ясен на біохімічні показники крові у щурів ($M \pm m$)

Показники	ІК	ПК (гінгівіт)	Гель для ясен+гінгівіт	Камітент+гінгівіт
ТБК, мкмоль/л	$0,23 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,03^*$	$0,24 \pm 0,03^{**}$	$0,29 \pm 0,06$
Каталаза, ммоль/хв*г	$0,23 \pm 0,04$	$9,91 \pm 0,41^*$	$11,34 \pm 0,18^{***}$	$10,52 \pm 0,21^*$

Примітки: * – $p_1 = 0,05$; ** – $p_2 = 0,05$; p_1 – відмінності статистично значущі щодо групи ІК при $p < 0,05$; p_2 – відмінності статистично значущі щодо групи ПК при $p < 0,05$.

Таким чином, лікування гелем для ясен покращувало стан ротової порожнини тварин, знижувало вміст лейкоцитів у крові та нормалізувало баланс у системі ПОЛ/АОЗ, що свідчить про виразну ефективність гелю для ясен при лікуванні захворювань ротової порожнини запального генезу.

Референтний препарат Камітент також позитивно впливав на систему АОЗ, однак вміст ТБК та активність каталази достовірно не відрізнялись від модельної патології (ПК) – табл. 3.

На сьогодні чисельні роботи доводять важливу роль у розвитку різноманітних патологічних станів, у тому числі й захворювань ротової порожнини. При цьому, наявні місцеві мікроциркуляторні й гіпоксичні порушення ще більше підсилюють зниження захисних функцій тканин ротової порожнини й роблять їх більш вразливими до дії патогенетичних чинників різного генезу [10].

Враховуючи вищезазначене, в лікуванні та профілактиці ЗЗПР особливої

уваги заслуговують препарати з антиоксидантними, знеболювальними, антисептичними та протизапальними властивостями.

У складі гелю для ясен діючими речовинами є ефірні олії м'яти, чебрецю та гіалуронова кислота, які сприяють зменшенню протизапальної активності, проявляють антисептичні властивості та зменшують оксидативний стрес, що збігається з даними літератури.

Висновки.

1. Гель для ясен виявив виразну протизапальну та антиоксидантну активність, що підтверджено зменшенням лейкоцитів в крові та відновленням балансу в системі ПОЛ/АОЗ.

2. За протизапальною та антиоксидантною активністю гель для ясен перевищував референтний препарат – гель Камітент.

3. Комбінований стоматологічний гель на основі ефірної олії м'яти перцевої,

ефірної олії чебрецю повзучого та гіалуронової кислоти є перспективним для подальшого дослідження в якості засобу при запаленні СО порожнини роту.

Фінансування та конфлікт інтересів. Автори заявляють про повну

відсутність конфлікту інтересів.

Джерело фінансування: власні кошти авторів.

Публікаційна етика. Дослідження повністю відповідало міжнародним етичним стандартам біометричних досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Рейзлик О. Е., Шнайдер С. А. Маркери запалення та антиоксидантного захисту в ротовій рідині дітей після оральних аплікацій мукозoadгезивного гелю «Пірогенал» // *Prospects and Achievements in Applied and Basic Sciences*. – 2023. – Р. 328.
2. Domysche M., Mochalov Yu. Contemporary opinions on the peculiarities of oral mucosa wound healing: a literature review // *East Ukrainian Medical Journal*. – 2023. – Vol. 11, No. 3. – Р. 241–259. doi: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023.11\(3\).241-259](https://doi.org/10.21272/eumj.2023.11(3).241-259)
3. Державний формуляр лікарських засобів. – URL: https://moz.gov.ua/uploads/10/54241-dn_418_12032024_dod.pdf (дата звернення: 04.04.2024).
3. Chandrashekar J., Nagarajappa R., Rajeev A., et al. Effectiveness of herbal oral care products in reducing dental plaque and gingivitis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Complementary Medicine and Therapies*. – 2020. – Vol. 20, No. 43. – Art. 43. doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-020-2812-1>. PMID: PMC7076867.
4. Стефанов А. В. Доклінічні випробування лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. НАМН України А. В. Стефанова. – Київ : Авіцена, 2002. – 568 с.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» від 16.02.2009 № 95. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0095282-09> (дата звернення: 04.04.2024).
6. Стефанів І. В., Яковлева Л. В., Гращенко С. А., Лар'яновська Ю. Б. Вплив стоматологічної настойки «Касдент» на стан слизової оболонки у щурів на моделі гінгівіту // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. – 2015. – № 3–4. – С. 40–45.
7. Борисенко А. В., Кучмеровська Т. М., Воловик І. А. Характер змін прооксидантно-антиоксидантних і метаболічних маркерів у динаміці комплексного лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт та генералізований пародонтит // *Сучасна стоматологія*. – 2018. – № 1. – С. 40–44.
8. Мунтян О. А., Мунтян М. М., Яровенко А. В. Пакети прикладних програм математико-статистичного аналізу медичних даних // *Scientific Collection «InterConf»*. – 2021. – № 44. – С. 543–547.
9. Ганчев К. С., Кокарь О. О. Сучасні підходи до профілактики та лікування рецидивного афтозного стоматиту // *Запорізький медичний журнал*. – 2023. – Т. 25, № 4 (139). – С. 360–364. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.274414>.

Надійшла до редакції 23.05.2024

Прийнята до опублікування 27.06.2024

Інформація про авторів (Information about the authors)

Малоштан Людмила Миколаївна, докторка біологічних наук, професорка, Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», професорка кафедри загальної фармації; Харків, Україна.

Maloshtan Liudmyla, Doctor of Biological sciences, Professor, Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Professor of the Department of General pharmacy; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: lnm004@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1904-9579> A, B, C, D, E, F

Грубник Ігор Михайлович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», завідувач кафедри загальної фармації; Харків, Україна.

Hrubnyk Ihor, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Head of the Department of General pharmacy; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: igor4761178@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2665-9885> D, E

Малоштан Володимир Анатолійович, кандидат медичних наук, доцент, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківського національного медичного університету, доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та дитячої анестезіології; Харків, Україна.

Maloshtan Volodymyr, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University, Associate Professor of the Department of Anesthesiology, intensive care and pediatric anesthesiology; Kharkiv, Ukraine.

E-mail: va.maloshtan@knmu.edu.ua D, E, F

-
- | | |
|----------|---|
| A | – Концепція та дизайн роботи (Work concept and design) |
| B | – Збір та аналіз даних (Data collection and analysis) |
| C | – Відповідальність за статистичний аналіз (Responsibility for statistical analysis) |
| D | – Написання статті (Writing the article) |
| E | – Критичний огляд статті (Critical review) |
| F | – Остаточне затвердження статті (Final approval of the article) |
-

Відповідальний автор:

Малоштан Людмила Миколаївна, докторка біологічних наук, професорка, Навчально-науковий медичний інститут Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут»; професорка кафедри загальної фармації.

✉ Україна, 61000, м. Харків, вул. Пушкінська, 79/1.

E-mail: lnm004@gmail.com

Цитування: Малоштан Л. М., Грубник І. М., Малоштан В. А. Застосування стоматологічного гелю для лікування та профілактики запальних захворювань ротової порожнини. *Вісник медицини, психології та фармації*. 2024. № 2. С. 6–12. doi: <https://doi.org/10.20998/BMPP.2024.02.01>