

СВОЙСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ГЕЛЯ на основе сангвиритрина

А.И.Исаева

• ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсами ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел.: +7 (347) 273-89-27
E-mail: adel585@yandex.ru

Резюме. Высокая распространенность хронического катарального гингивита, его склонность к прогрессированию и различному воздействию не только на зубочелюстную систему, но и на организм в целом является актуальной проблемой современной стоматологии, обуславливает поиски новых способов и методов диагностики, профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта еще на ранних стадиях их возникновения и развития и подтверждает необходимость поиска и разработки новых методов лечебно-профилактической работы среди молодого населения. Большинство лекарственных средств являются препаратами синтетического происхождения и способны вызвать нежелательные побочные эффекты, аллергические реакции, снижение эффективности в присутствии экссудата из зубодесневого кармана. С целью лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста в последнее время широко используются различные средства растительного происхождения.

Ключевые слова: стоматологический гель, сангвиритрин, заболевания пародонта.

Properties of dental gel based on sanguiritrin (A.I.Isaeva).

Summary. The high prevalence of chronic catarrhal gingivitis, its tendency to progression and various effects not only on the dental system, but also on the body as a whole is an urgent problem of modern dentistry, causes the search for new methods and methods of diagnosis, prevention and treatment of inflammatory periodontal diseases, even at the early stages of their occurrence and development and confirms the need to search and develop new methods of therapeutic and preventive work among the young population. Most medicines are preparations of synthetic origin and are capable of causing undesirable side effects, allergic reactions, decreased effectiveness in the presence of exudate from the dentoalveolar pocket. In order to treat and prevent inflammatory periodontal diseases in young people, various herbal remedies have recently been widely used.

Key words: dental gel, sanguiritrin, periodontal diseases.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

На сегодняшний день имеется большое количество препаратов, которые используют для местной терапии заболеваний пародонта. Однако имеющиеся побочные эффекты, аллергические реакции и резистентность микрофлоры к антибактериальным препаратам обуславливают необходимость разработки новых лекарственных средств.

В современной стоматологии используется перспективный метод лечения — фитотерапия, который обеспечивает значительный позитивный эффект и у которого минимальный побочный эффект.

Используемые в фитотерапии воспалительных заболеваний пародонта растительные лекарственные средства должны обладать антисептическими, обезболивающими, антибактериальными, противовоспалительными свойствами. Применяемые в фитотерапии воспалительных заболеваний пародонта лекарственные средства должны также обладать пролонгированным действием, минимальной токсичностью, легким воздействием, отсутствием

аллергических реакций, обладать хорошими органолептическими свойствами, стимулировать регенеративные процессы [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Одним из распространенных способов консервативной коррекции микроциркуляции в пародонте является применение антиоксидантов — ингибиторов окислительных процессов в организме человека, помогающих нейтрализовать свободные радикалы и другие вредные вещества, вызывающие большую часть заболеваний. В качестве дополнительного местного лечения микроциркуляторных расстройств пародонта применяют лекарственные растительные средства в виде аппликаций, лечебных повязок, ротовых ванночек, мазей и гелей. Лекарственные растительные средства оказывают расслабляющее действие на гладкую мускулатуру, снижая проницаемость капилляров и развитие отека. В комплексное лечение заболеваний пародонта необходимо включать препараты, которые стимулируют и восстанавливают микроциркуляцию в тканях пародонта. Проведенные ранее исследования клинического изучения антимикробного растительного препарата *сангвиритрин* подтверждают его выраженное антимикробное действие как составного компонента предлагаемой лекарственной формы [3, 10].

В современной стоматологии фитотерапия является одним из перспективных направлений, так как лекарственные растительные средства обладают широким спектром действия, эффективны в профилактике и лечении воспалительных заболеваний пародонта, являясь препаратом выбора и альтернативой существующим лекарственным средствам.

Целью исследования явилось изучение свойств (противовоспалительных, антимикробных и антиоксидантных, токсичности и биодоступности) стоматологического геля на основе сангвиритрина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методика определения противовоспалительной активности стоматологического геля.

Противовоспалительное действие стоматологического геля изучали на модели каррагиненового отека. Противовоспалительное действие стоматологического геля изучали по индексу воспаления (в %) прироста объема лапы равна отношению объема после введения каррагинена — исходный объем / исходный объем × 100. С целью изучения лекарственных компонентов применяли: в первой группе — воду (n=6); во второй группе — масло (n=6); в третьей группе — диклофенак натрия (n=6); в четвертой группе — масляный экстракт лекарственных трав (n=6); в пятой группе — стоматологический гель, содержащий сангвиритрин и экстракты лекарственных трав (n=6).

С помощью субилантарной инъекции λ-каррагинена (водный гель 0,1 мл 1%) вызывали каррагининовый отек.

Путем измерения объема лап животных с использованием плетизмометра 37140 (Ugo Basile, Италия) оценивали выраженность отека. Объем лапы крысы перед введением каррагинена принимали за 100%. Расчет проводили по формуле: доля (%) прироста объема лапы равна отношению объема после введения каррагинена — исходный объем / исходный объем × 100. С целью изучения лекарственных компонентов применяли: в первой группе — воду (n=6); во второй группе — масло (n=6); в третьей группе — диклофенак натрия (n=6); в четвертой группе — масляный экстракт лекарственных трав (n=6); в пятой группе — стоматологический гель, содержащий сангвиритрин и экстракты лекарственных трав (n=6).

Методика изучения антимикробной активности стоматологического геля

Антимикробную активность стоматологического геля изучали на кафедре фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (зав. каф. — д.м.н., проф. А.Р.Мавзютов) с помощью тестовых микроорганизмов (*Enterococcus faecalis* № 25922, *Candida*

albicans № 24433, *Staphylococcus aureus* № 966, *Klebsiella pneumoniae* № 23544). Определение чувствительности проводили на среде Мюллера-Хинтона полуколичественным диско-диффузионным методом. Затем «плошным газомом» высевали стандартный инокулюм, соответствующий значению 0,5 по Мак-Фарланду и содержащий 1,5•10⁸ КОЕ/мл бактерий в течение 15 минут после приготовления среды. Стерильные диски пропитывали исследуемыми препаратами и помещали в чашку Петри с питательной средой и засеянными микроорганизмами. После аппликации дисков, чашки Петри помещали в термостат при температуре 35 °С и инкубировали в течение 18–24 ч. Диски с оксидином являлись положительным контролем, а чистые диски без пропитки — отрицательным контролем. Проводили 3 серии исследований. Изучение антимикробной активности стоматологического геля проводили по диаметру зон задержки роста (мм).

Методика определения антиоксидантной активности стоматологического геля

Объектами исследования явились настои из следующих видов лекарственного растительного сырья: цветки календулы, трава тысячелистника и 0,5% раствор сангвиритрина. Антиоксидантную активность определяли методом спектрофотометрии, основанном на аутоокислении адреналина при 347 нм. Водные извлечения из исследуемых объектов и их смесей вносили в модельную систему, в которой генерировались и протекали реакции аутоокисления адреналина в буферном растворе при pH=12. Измерение спектров поглощения проводили на приборе «SHIMADZU UV-1800». В качестве препарата сравнения использовали 0,5% раствор аскорбиновой кислоты.

Из цветков календулы и травы чабреца были получены настои в соотношении 1:10, а из сангвиритрина — 0,5% водный раствор. Антиоксидантные свойства были изучены у каждого компонента отдельно и в смеси.

Методика определения токсичности стоматологического геля

Острую токсичность исследуемого геля изучали на 24 белых мышах обоего пола (от 18,0–20,0 г) при однократном введении внутрь в дозах 0,5; 0,75 и 1 мл геля на одно животное. Наблюдение вели в течение 14 дней.

Методика определения биодоступности стоматологического геля

Определение относительной биодоступности исследуемого геля для определения влияния вспомогательных веществ на скорость высвобождения биологически активных веществ проводили in vitro методом диффузии через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому. В качестве исследуемых образцов были взяты пять примеров исследуемого геля с различной концентрацией вспомогательных веществ (1–5). В качестве мембраны использовали диализную пленку марки «Купрофан» по свойствам и структуре близкой к натуральным мембранам с размером пор 45 мкм. На внутреннюю поверхность мембраны равномерным слоем наносили навеску исследуемого образца геля 1,0 г, которую прикрепляли к основанию диализной трубки. Диализную трубку опускали в химический стакан с облитатным раствором и погружали на глубину не более 3 мм. В качестве облитатного раствора использовали буферный раствор с pH 6,5, имитирующий среду в полости рта. Процесс диализа проводился при температуре 37±0,5 °С (на водяной бане с поддерживающей температурой). Отбор проб диализата 2 мл осуществлялся через каждые 5 мин с немедленным возвращением в диализат взятого объема растворителя.

■ Таблица 1. Противовоспалительная активность различных лекарственных компонентов

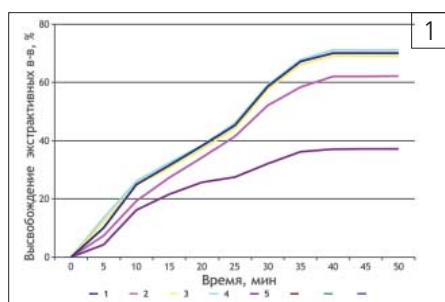
Группы наблюдений (n=6)	Индекс воспаления % (M±m)
Контроль (вода)	81,32±4,17
Контроль (масло)	67,32±3,38
Диклофенак натрия (препарат сравнения)	30,62±1,49 (p<0,001)
Масляный экстракт из цветков календулы и травы тысячелистника	48,75±2,46 (p<0,05)
Стоматологический гель, содержащий сангвиритрин и масляный экстракт из цветков календулы и травы тысячелистника	36,14±1,32 (p<0,05)

■ Таблица 2. Влияние исследуемых препаратов на задержку роста микроорганизмов

Культура микроорганизма	Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов (мм)				
	0,05% раствор сангвиритрина	0,5% раствор сангвиритрина	календула, тысячелистник	0,05% стоматологический гель	0,5% стоматологический гель
Staphylococcus aureus	8	14	5	11	18
Klebsiella pneumoniae	2	6	3	6	8
Candida albicans	11	16	3	14	18

■ Таблица 3. Определение острой токсичности

Доза, мл	Путь введения	Наблюд. эффект	Наблюд. эффект, %	Ожид. эффект, %	Разница	Слабое для X ₅₀
Контроль (вода)	внутрь	0/6	0	-	-	-
0,5	внутрь	0/6	0	-	-	-
0,75	внутрь	0/6	0	-	-	-
1,0	внутрь	1/6	16,6	-	-	-



■ Рис. 1. Кинетические кривые высвобождения экстрактивных веществ при диализе через полупроницаемую мембрану (1-5 составы геля)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Противовоспалительная и антимикробная активность стоматологического геля

Ранозаживляющую активность изучали в эксперименте на животных, используя модель кожных ран. Дефекты кожи заживали путем вторичного натяжения и образования рубца. Стоматологический гель в отличие от препарата сравнения — облепихового масла, обладал более выраженной ранозаживляющей активностью, так как заживление проходило в более ранние сроки.

В результате данного исследования индекс воспаления стоматологического геля составил $36,14 \pm 1,32$ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о его противовоспалительной активности (табл. 1).

Используя диско-диффузный метод для определения способности стоматологического геля оригинального состава оказывать влияние на задержку роста микроорганизмов, установлено у 0,5% раствора сангвиритрина наибольший показатель диаметра зоны задержки роста микроорганизмов (18 мм). Самая низкая антимикробная активность определена у масляного экстракта цветков календулы (*flores Calendulae*) и травы тысячелистника (*Herba Millefolii*) (3 мм). Стерильные диски пропитывали исследуемыми препаратами и помещали в чашку Петри с питательной средой и засеянными микроорганизмами. После аппликации дисков чашки Петри помещали в термостат при температуре 35 °С и инкубировали в течение 18-24 ч. Затем оценивали зоны задержки роста микроорганизмов. В исследовании мы изучали диаметр зоны задержки роста микроорганизмов стоматологического геля оригинального состава (табл. 2).

Стоматологический гель, содержащий масляный растительный экстракт и сангвиритрин 0,5%, показал выраженную активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*.

Полученные результаты дают возможность рекомендовать применение стоматологического геля оригинального состава при ВЗП в качестве

наиболее перспективного лекарственного средства для использования в практике врача-стоматолога.

Антиоксидантная активность стоматологического геля

В результате проведенных исследований оказалось, что настой из травы тысячелистника в исследуемых концентрациях не обладал антиоксидантной активностью ($7,5 \pm 0,3\%$), а настой из цветков календулы и 0,5% водный раствор сангвиритрина обладали низкой антиоксидантной активностью, то есть снижали аутоокисление адреналина в среднем на $14,5 \pm 0,7\%$ и $10,2 \pm 0,6\%$ соответственно. У препарата сравнения (0,5% раствор аскорбиновой кислоты) антиоксидантная активность составила $39,9 \pm 1,6\%$. Согласно используемой методике, полученные значения более 10% свидетельствуют о наличии антиоксидантной активности у исследуемых объектов. При измерении антиоксидантной активности смеси из исследуемых компонентов (цветки календулы, трава тысячелистника и сангвиритрина) оказалось, что изучаемая композиция снижала аутоокисление адреналина в среднем на $25,9 \pm 1,6\%$, что свидетельствовало о наличии антиоксидантной активности данной композиции, а также о потенцировании фармакологического эффекта при совместном присутствии нескольких видов лекарственного растительного сырья и усилении антиоксидантной активности.

Токсичность стоматологического геля

При введении исследуемых доз изучаемого геля у животных в первый день были замечены вялость, малоподвижность, но в последующие дни у большинства животных не отмечено признаков интоксикации. Однако при введении внутрь геля в дозе 1 мл наблюдалась гибель одной мыши из шести. Дальнейшее увеличение дозы было невозможным из-за большого объема вводимого геля. Поэтому вычислить LD 50 геля при введении внутрь не удается (табл. 3).

По классификации ГОСТ 12.1.007.76, исследуемый гель был отнесен к классу малотоксичных соединений, что позволяет судить о безопасности данного геля.

Биодоступность стоматологического геля

В качестве высвобождающей группы биологически активных веществ исследовали содержание экстрактивных веществ определяли согласно ГФ 14-го издания по методике «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Результаты исследования представлены на рис. 1.

Как видно из результатов, представленных на рис. 1, наибольшее высвобождение экстрактивных веществ за исследуемый промежуток времени (50 мин) произошло из составов 1 ($70,1 \pm 3,2\%$), 3 ($69,1 \pm 2,9\%$) и 4 ($71,2 \pm 2,5\%$). Между данными значениями нет достоверных отличий, однако состав

1 имеет лучшие технологические характеристики, поэтому в качестве лекарственной формы выбран состав 0,5% стоматологического геля.

Выводы

В результате проведенных исследований было установлено, что входящий в состав стоматологического геля 0,5% сангвиритрин и 5% масляный экстракт лекарственных растений оказывают комплексное патогенетическое лечение, обладая антимикробным, противовоспалительным, ранозаживляющим и антиоксидантным действиями. Каждый компонент стоматологического геля в совокупности усиливает свое воздействие в результате эффекта синергизма. В результате экспериментальных исследований было определено, что стоматологический гель оригинального состава обладает высокой адгезией к слизистой оболочке полости рта, длительной фиксацией на деснах, способствует равномерному распределению сангвиритрина и масляного экстракта лекарственных растений. Разработанный стоматологический гель обеспечивает легкость, гигиеничность применения, стойкость формы при надлежащих условиях хранения. Состав лекарственного средства и придание ему формы геля обеспечивало получение препарата с высокой терапевтической активностью. ■

ЛИТЕРАТУРА:

1. Абдурахманова С.А. Обзор современных фитопрепаратов, применяемых в лечении воспалительных заболеваний пародонта / С.А.Абдурахманова, Г.С.Румова // Российская стоматология. - 2018. - Т. 11. - № 4. - С. 37-41. <https://doi.org/10.17116/rossomat20181104137>.
2. Вагнер В.Д., Булычева Е.А. Качество стоматологической помощи: характеристики и критерии // Стоматология. - Т. 96. - № 1. - 2017. - С. 23-24.
3. Вичканова С.А. Данные клинического исследования антимикробного растительного препарата сангвиритрин / С.А.Вичканова // Русский медицинский журнал. - 2012. - № 2. - С. 75.
4. Громова Л.Е. Фармакологическая коррекция препаратом из чеснока хронического генерализованного катарального гингивита / Л.Е.Громова, А.С.Оправин, Е.Е.Чернышова // Фармация. - 2016. - Т. 65. - № 5. - С. 51-53.
5. Грудянов А.И. Изучение эффективности геля на основе эфирных масел в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И.Грудянов, Е.В.Фоменко // Пародонтология. - 2016. - Т. 2. - № 3 (80). - С. 38-42.
6. Грудянов А.И. Применение различных препаратов на основе растительных компонентов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И.Грудянов, Е.В.Фоменко // Медицинский алфавит. - 2019. - Т. 3. - № 23 (398). - С. 5-7.
7. Даурова Ф.Ю. Оценка противовоспалительного эффекта препаратов на растительной основе при лечении гингивита у взрослых пациентов со скученностью зубов / Ф.Ю.Даурова, И.В.Романова, А.Ю.Туркина // Российский стоматологический журнал. - 2015. - № 6. - С. 17-21.
8. Олейник О.И. Оптимизация лечения и профилактики заболеваний пародонта путем применения лечебных адгезивных пластин / О.И.Олейник, К.П.Кубышкина, Е.А.Олейник // Журнал научных статей "Здоровье и образование в XXI веке". - 2018. - Т. 20. - № 5. - С. 84-87.
9. Шеенко Л.И. Проблема состояния тканей пародонта у молодого поколения военнослужащих / Л.И.Шеенко // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2018. - Т. 37. - № 1. - С. 377-380.
10. Soler L. Macleaya cordata Extract Reduces Inflammatory Responses of Intestinal Epithelial Cells in Vitro / L.Soler, R.Hermes, T.Niewold // Am. J. Plant Sci. - 2016. - № 7. - P. 1531-1537. <http://dx.doi.org/10.4236/ajps.2016.711144>.
11. REFERENCES:
12. Abdurrahmanova S.A. Obzor sovremennykh fitopreparatov, primenyayemykh v lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta / S.A.Abdurrahmanova, G.S.Rumova // Rossijskaya stomatologiya. - 2018. - T. 11. - № 4. - S. 37-41. <https://doi.org/10.17116/rossomat20181104137>.
13. Vagner V.D., Bulycheva E.A. Kachestvo stomatologicheskoy pomoshchi: harakteristiki i kriterii // Stomatologiya. - T. 96. - № 1. - 2017. - S. 23-24.
14. Vichkanova S.A. Dannye klinicheskogo issledovaniya antimikrobnogo rastitel'nogo preparata sangviritrin / S.A.Vichkanova // Russkij medicinskij zhurnal. - 2012. - № 2. - S. 75.
15. Gromova L.E. Farmakologicheskaya korekciya preparatom iz chesnokova khronicheskogo generalizovannogo kataralnogo gingivita / L.E.Gromova, A.S.Opravina, E.E.Chernyshova // Farmatsiya. - 2016. - T. 65. - № 5. - S. 51-53.
16. Grudyanov A.I. Izucheniye effektivnosti gelya na osnove efirnykh masel' v kompleksnom lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta / A.I.Grudyanov, E.V.Fomenko // Parodontologiya. - 2016. - T. 2. - № 3 (80). - S. 38-42.
17. Grudyanov A.I. Primeneniye razlichnykh preparatov na osnove rastitel'nykh komponentov v kompleksnom lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta / A.I.Grudyanov, E.V.Fomenko // Medicinskij alfavit. - 2019. - T. 3. - № 23 (398). - S. 5-7.
18. Daurova F.YU. Otsenka protivovospalitel'nogo efekta preparatov na rastitel'noy osnove pri lechenii gingivita u vzroslykh pacientov so skuchennost'yu zubov / F.YU.Daurova, I.B.Romanova, A.YU.Turkina // Rossijskij stomatologicheskij zhurnal. - 2015. - № 6. - S. 17-21.
19. Olejnik O.I. Optimizatsiya lecheniya i profilaktiki zabolevaniy parodonta putem primeneniya lechebnykh adgezivnykh plastin / O.I.Olejnik, K.P.Kubysheva, E.A.Olejnik // Zhurnal nauchnykh statej "Zdorove i obrazovanie v XXI veke". - 2018. - T. 20. - № 5. - S. 84-87.
20. Sheenko L.I. Problema sostoyaniya tkanej parodonta u mladogo pokoleniya voennosluzhashchikh / L.I.Sheenko // Izvestiya Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii. - 2018. - T. 37. - № 1. - S. 377-380.
21. Soler L. Macleaya cordata Extract Reduces Inflammatory Responses of Intestinal Epithelial Cells in Vitro / L.Soler, R.Hermes, T.Niewold // Am. J. Plant Sci. - 2016. - № 7. - P. 1531-1537. <http://dx.doi.org/10.4236/ajps.2016.711144>.