

Винахід стосується галузі медицини, а саме стоматології, спрямований на лікування запально-дистрофічних захворювань пародонта.

Відомий засіб для лікування пародонтита, який містить такі компоненти, в мас. %:

трипсин	0,005
хімотрипсин	0,005
стрептоміцин	0,1
кислота аскорбінова	0,1
вітамін Р	0,1
біла глина	0,5
олійний розчин вітамін Е 30%	решта

[див. Н.Ф.Данилевский и др. Руководство к практическим занятиям по терапевтической стоматологии (заболевания парадонта), Киев, Вища школа, 1990, 163 с.].

До недоліків відомого засоба відноситься те, що стрептоміцин, який міститься в ньому, здатний викликати алергічну реакцію, а також те, що ферментні препарати - трипсин та хімотрипсин не стійкі.

Найбільш близьким до заявленого, є засіб, для лікування запально-дистрофічних захворювань пародонта, який містить оксид цинку та дібунол, олійний 30% розчин вітаміну Е як репаративну речовину, антибактеріальні речовини - діоксидин, солі цинку та кобальту та хімотрипсин при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

діоксидин	0,05 - 0,1
цинк сірчанокислий	0,11 - 0,44
кобальт сірчанокислий	0,12 - 0,38
дібунол	0,05 - 0,1
хімотрипсин	0,005 - 0,01
окис цинку	45 - 50
вітамін Е масляний розчин	решта

(див. Патент Росії N 2026062, МКИ 6 А 61К6/00,9/08,1991 г.).

Однак дана паста не досить ефективна при лікуванні пародонтиту, тому що окис цинку та жиророзчинні компоненти (дібунол, масляний розчин вітаміну Е), що не розчиняються у воді, здатні блокувати макрофаги та нейтрофіли під час фагоцитозу, та порушують відток з зубоясеневих карманів. Дана паста містить хімотрипсин, який нестійкий у розчині, тому паста повинна готуватися безпосередньо перед використанням. Масляний розчин вітаміну Е, який є діючою речовиною, не має точної концентрації. Крім того, використані діючі катіони металів (цинку та кобальту) взяті у формі сульфатів, які не досить у характерні для живих істот. Паста не містить жодного компоненту, який би мав імуномодулюючу, регенераторну та колагенопротекторну дію.

Все це значно знижує ефективність застосування засобу.

В основу винаходу поставлена задача створення засобу для лікування запально-дистрофічних захворювань пародонту, в якому додатковим введенням до його складу соляної кислоти, дистильованої води, барвника (метилового синього або брильянтового зеленого) та використанням як репаративної речовини вермілату медичного, як антибактеріальних речовин хлоридів кобальту та цинку, як формоутворювача хітозану к при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Вермілат медичний	0,4 - 0,6
Кобальт хлористий	0,4 - 0,6
Цинк хлористий	0,5 - 0,7
Кислота соляна	0,5 - 1,0
Барвник (метиловий синій, або брильянтовий зелений)	0,005 - 0,01
Хітозан	1,0 - 1,5
Вода дистильована	решта

Використанням даної композиції забезпечується суттєве зменшення кровоточивості, цианозу ясен, рухомості зубів, відсутність клиновидних дефектів, зниження кількості вільних сіалових кислот у кістці нижньої щелепи, що підтверджує зменшення резорбції кістки і за рахунок цього підвищується ефективність лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що в засіб для лікування запально-дистрофічних захворювань пародонту, що містить репаративні, антибактеріальні та формоутворюючі речовини згідно винаходу вводиться соляна кислота, дистильована вода та барвник (метиловий синій або брильянтовий зелений), використання як репаративної речовини вермілату медичного, як антибактеріальних речовин хлоридів кобальту та цинку, як формоутворювача хітозану при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

Вермілат медичний	0,4 - 0,6
Кобальт хлористий	0,4 - 0,6
Цинк хлористий	0,5 - 0,7
Кислота соляна	0,5 - 1,0
Барвник (метиловий синій, або брильянтовий зелений)	0,005 - 0,01
Хітозан	1,0 - 1,5
Вода дистильована	решта

Вермілат медичний - комплекс природних пептидів з молекулярною масою до 10000 D, виділений з кільчастих червів. Являє собою порошок світло-сірого кольору з вмістом розчинних у воді компонентів 40 -

60%. (Інструкція по клінічному вивченню "Вермілата для ін'єкцій", затверджена Фармкомітетом МОЗ України 26.10.1995).

Кобальт хлористий (ГОСТ 4525-77) - кристали розово-фіолетового кольору, в'яжучого смаку, без запаху. Водні розчини мають бактериостатичну дію.

Цинк хлористий (ГОСТ 4529-78) - безбарвні прозорі кристали, гігроскопічний, в'яжучого смаку, без запаху. Водні розчини пригнічують ріст та розмноження мікроорганізмів, мають протизапальну дію.

Кислота соляна (ГОСТ 3118-77)- використовують для закислення середовища та утворення хітозанового гелю.

Метиленовий синій - темно-зелений кристалічний порошок, або темно-зелені з бронзовим блиском кристали. Водні розчини мають синій колір. Використовують як антисептичний засіб в малих дозах відновлює метгемоглобін до гемоглобіну, що важливо тому що мікрофлора порожнини рота здатна перетворювати гемоглобін на метгемоглобін (Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т. 2.- М.: Медицина, 1985.- С. 407 - 408).

Брильянтовий зелений - зеленувато-золотисті грудочки, водні розчини мають зелений колір. Використовують як антисептичний засіб у вигляді 1-2% спиртового або водного розчину. (Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т. 2.- М.: Медицина, 1985.- С. 407 - 408).

Хітозан - природний полімер, добутий з хітинових панцерів рачків. На вигляд являє собою лусочки білого кольору з перламутривим блиском. Розчин хітозана в 1% оцтовій кислоті має позитивний ефект при лікуванні ран, опіків, різних запальних процесів, станах, які супроводжуються порушенням окислювально-відновлювальної рівноваги в організмі та інтенсифікацією вільнорадикальних процесів. Дія базується на сорбції продуктів життєдіяльності патогенних мікроорганізмів та продуктів метаболізму організму. Рекомендується використовувати хітозан харчовий ТУ 15-16-36-94 (Производство и применение хитина и хитозана.-Москва: Изд-во ЕНИРО, 1995.- 88 с.).

Вода дистильована -	нелеткий осад	- не більше 0,001%
	азот загальний	- не більше 0,0004%
	сульфати	- не більше 0,0003%
	фосфати	- не більше 0,0001%
	хлориди	- не більше 0,0002%
	залізо	- не більше 0,00002%
	миш'як	- не більше 0,00001%
	важкі метали	- не більше 0,00001%

Заявлюваний інтервал вмісту компонентів являється оптимальним. Вивчення мінімально пригнічуючих ріст бактерій концентрацій (МПК) in vitro показало, що МПК розчину цинку для *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*, *S.pyogenes* була 0,11 - 0,22мг/мл, для *S.faecalis*, *C.albicans*, *C.tropicalis* - 0,22 - 0,44; для *E. coli*, *K.pneumonie* - 0,44 - 0,55; для *P.aeruginosa*, *P.mirabilis*, *P. vulgaris* - 0,55 - 1,1мг/мл. МПК розчину кобальта для *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*, *S.pyogenes*, *C.albicans* 0,12 - 0,24, для *E. coli*, *K.pneumonie*, *S.faecalis* - 0,24 - 0,48; для *P.aeruginosa*, *P.mirabilis*, *P. vulgaris* - 0,37 - 0,60мг/мл (Патент України N 3987).

Заявлюваний засіб має лікарську форму у вигляді гелю, який виготовляють таким чином:

в термостійку колбу вносять кобальт хлористий, цинк хлористий та метиленовий синій чи брильянтовий зелений, які розчиняють у половинній кількості дистильованої води;

колбу закривають алюмінієвою фольгою та кип'ятять 30 хвилин;

у другу порцію попередньо прокип'яченої води вносять оцтову кислоту, а потім вермілат медичний, перемішують, відстоюють 30 хвилин, центрифугують;

після центрифугування додають хітозан та розчин солей;

ретельно перемішують та залишають набухати у прохолодному місці, отриманий гель має насичено синій або зелений колір. Для зручності використання гель набирають в стерильні одноразові шприці місткістю 2 мл. Зберігають при температурі 4 - 8 градусів Цельсія 1 місяць.

В процесі доклінічних випробувань були використані слідуєчі прописи засобу:

Приклад 1

Бермі лат медичний	0,4
Кобальт хлористий	0,4
Цинк хлористий	0,5
Кислота соляна	0,5
Барвник (метиленовий синій, або брильянтовий зелений)	0,005
Хітозан	1,0
Вода дистильована	решта

Приклад 2

Бермі лат медичний	0,5
Кобальт хлористий	0,5
Цинк хлористий	0,6
Кислота соляна	0,75
Барвник (метиленовий синій, або брильянтовий зелений)	0,075
Хітозан	1,25
Вода дистильована	решта

Приклад 3

Бермі лат медичний	0,6
--------------------	-----

Кобальт хлористий	0,6
Цинк хлористий	0,7
Кислота соляна	1,0
Барвник (метиленовий синій, або брильянтовий зелений)	0,01
Хітозан	1,5
Вода дистильована	решта

В процесі доклінічних випробувань було досліджено вплив запропонованого гелю на процес розвитку аутоімунної патології пародонту.

Пародонтит відтворювали по методиці А.М. Камінського у власній модифікації. Щурів лінії Вістар масою 180 - 200г імунізували гомологічною тканиною пародонта в суміші з ад'ювантом Фрейнда в співвідношенні 1:1. Курс імунізації складався з чотирьохкратного введення суміші в дозі 0,2мл на тварину з тижневими інтервалами.

Тварин імунізували 3-х кратно, а потім проводилось лікування запропонованим гелем на протязі 7 днів шляхом нанесення його на ясна щурів, як препарат порівняння використовували пасту-прототип по аналогічній методиці. Вивчався стан слизової оболонки порожнини рота згідно загальновизнаним клінічним показникам, показники стану сполучної тканини. Отримані дані представлені в таблиці 1.

Таблиця 1 Вплив запропонованого геля (приклад 3) на розвиток аутоімунного пародонтита у щурів

Показники	Інтактні тварини n = 6	Тварини з пародонтитом n = 7	Лікування гелем n = 5	Лікування пастою n = 5
Огляд слизової оболонки:				
-колір	блід-рожева (n = 6)	гіперемія (n = 7)	блід-рожева (n = 5)	гіперемія (n = 3)
-консист.	плотно-еласті (n = 6)	рихла (n = 7)	рихлу вата (n = 4)	рихла (n = 4)
-ціаноз	відсутній	ціаноз (n = 3)	відсутній	ціаноз (n = 2)
-потовщення ясеневого края	края відсутнє	мається (n = 4)	відсутнє	мається (n = 2)
Огляд зубів	без змін	у 3 тварин на нижніх різцях клиновидна резорбція глибиною 1,0мм з шириною в основі 1,5мм	без змін	у 1 тварини на нижніх різцях клиновидна резорбція
Рухомість зубів	в границях фізіологіч. норми	розходження ріжучого края різців на 2мм (n = 4) розходження в основі різців до 0,5мм (n = 1)	в границях фізіологічної норми	розходжен . ріжучого края різці на 2 мм (n = 2)
Пальпація	ясна щільні, не кровоточать	ясна кровоточать при пальпації (n = 4)	ясна не кровоточать	ясна кровоточать (n = 2)
Проба Шиллера- Писарєва	негативна	позитивна	слабопозитивна (n = 2) негативна (n = 3)	позитивна (n = 2)
Вакуумна проба по Кулаженко (час утворення гематоми), с	15,1 ± 1,4	9,5 ± 1,0	22,1 ± 2,4	11,3 ± 1,9
Концентрація оксипроліна в сироватці крові, мг/л	22,3 ± 2,4	20,4 ± 1,9	18,4 ± 2,0*	21,5 ± 1,5
Сіалові кислоти в крові, мг/л	610,1 ± 35,4	420,8 ± 38,5*	420,8 ± 40,1*	431,4 ± 43,7
Вільні сіалові кислоти в кісці нижньої щелепи, мг/кг	110,4 ± 8,9	130,4 ± 10,5	80,4 ± 7,8*	121,4 ± 11,3
Колагенолітична активність тканин пародонта, мкг/г/хв	16,4 ± 1,3	17,2 ± 1,4	20,1 ± 2,0*	15,3 ± 1,7

Примітка: * (p<0,05) - вірогідність різниці між контрольною групою та дослідними.

Як видно з даних таблиці, при аутоімунному пародонтиті у тварин спостерігаються ті ж клінічні ознаки, що і у хворих людей:

гіперемія, ціаноз, розрихлення та кровоточивість ясен, рухомість зубів з появою клиновидних дефектів,

підвищена проникливість судин, підсилення резорбції кістки та деструкції колагена.

Лікування тварин заявленим засобом викликало покращення клінічної картини захворювання. Суттєво зменшились кровоточивість, цианоз ясен, рухомість зубів, не виникали клиновидні дефекти. Знижувалась кількість вільних сіалових кислот в кістці нижньої щелепи, що підтверджує зменшення резорбції кістки. Деяке підвищення колагенолітичної активності в тканинах пародонта ми пов'язуємо з підсиленням оновлення колагена, так як при імунopatології спостерігається швидке старіння колагена без його заміни повноцінним білком, і розглядається як сприятливе явище.

При гістологічному дослідженні знайдено, що при лікуванні засобом заявленого складу зменшуються запальні прояви (зникає клітинна інфільтрація, зменшується дезорганізація колагенових волокон, нормалізуються процеси мікроциркуляції, значно зменшується набряк) в тканинах пародонта.

Лікування тварин з пародонтитом пастою-прототипом також викликало деякий терапевтичний ефект, однак він був на 34% (25-40) нижче, ніж після використання заявленого засобу.

Таким чином, його використання проявляло чіткий терапевтичний ефект при аутоімунному пародонтиті. Можна чекати високу ефективність його використання при пародонтитах різної етіології у хворих людей.