

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК УДК 615.32:615.838

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ПАРОДОНТАЛЬНИХ ПЛІВОК КОМБІНОВАНОГО
СКЛАДУМурланова К.С., Широбоков В.П., Ніженковська І.В., Воронкіна А.С.,
Настенко В.Б., Давтян Л.Л., Осипчук Н.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Захворювання пародонту є однією з найбільш розповсюджених патологій щелепно-лицьової області. В результаті проведених мікробіологічних досліджень було відібрано оптимальні концентрації та комбінації активуючих речовин, а також вивчено спектр та антимікробну активність експериментальних пародонтальних плівок та порівняно їх з існуючими референтними стоматологічними плівками. На основі дослідження обрані найбільш перспективні складу пародонтальних плівок для подальшого вивчення (17 (Glu+ChI3+Met3), 15 (ChI3+Met3), 14 (ChI3+Met2) та 12 (ChI3+Met1)).

Ключові слова: пародонтальні плівки, захворювання пародонту, антимікробна активність.

Вступ. У світі захворювання пародонту (ЗП) вважаються другою за розповсюдженістю хворобою зубощелепної системи (після карієсу) і досягають серед дорослого населення 98 %, у віковій групі 15 – 19 років складаючи 55 – 99 %. У Європі у 10 – 15 % дорослого населення виявлені глибокі пародонтальні кишені (е" 6 мм), уражені 5 і більше секстантів. У США 70 % дорослого населення страждають запальними ЗП, при цьому у 20 – 30 % людей внаслідок ЗП видалені ті, чи інші зуби [13]. В різних регіонах України поширеність ЗП коливається від 8,3 % до 99,0 % [7].

Ротова порожнина відрізняється сприятливими умовами для розмноження мікрофлори, зокрема, за рахунок слабколужної реакції середовища, наявності харчових залишків, оптимальної вологості і сприятливої температури.

В оральному мікробіоценозі домінують «характеристичні» групи мікроорганізмів, кількість видів яких невелика, але загальна чисельність складає більше 95 % усіх мікробних клітин. Це так звані облігатна (резидентна) мікрофлора (*Propionibacterium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*), факультативна мікрофлора, чисельність якої не перевищує 5 % (частіше 1 – 2 %) від загального числа бактеріальних клітин біотопу і представниками якої у здорової людини є види родів *Clostridium*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Escherichia*, *Enterococcus* та транзиторна мікрофлора, що представлена умовно-патогенними бактеріями родів *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Bacillus*, а також дріжджоподібними грибами роду *Candida* та ін. і кількість якої менше 0,1 % [17].

При розвитку запалення тканин пародонту змінюється склад мікрофлори різних біотопів, що входять до складу порожнини рота. На початку захворювання спостерігається витіснення нормальної мікрофлори умовно-па-

тогенними бактеріями, потім різке розмноження патогенних мікроорганізмів. При ексудативному запаленні слизової оболонки посилено розмножуються аероби – кишкові палички, ентерококи. Також значну роль відіграють гриби роду *Candida* [10].

Основною метою лікування ЗП є ліквідація запалення тканин пародонту: зменшення кількості патогенних бактерій, глибини відкритих пародонтальних кишень, та зупинення кісткової резорбції. Залежно від стадії розвитку захворювання існують різні підходи лікування (хірургічне, консервативне). Для зменшення патогенного впливу мікрофлори сублінгвальної бляшки широко використовують антибактеріальні засоби, серед яких найбільш традиційними є антисептики.

Широка розповсюдженість ЗП, що є фактором ризику інших системних захворювань, обумовлює необхідність створення нових ефективних лікарських засобів (ЛЗ) комбінованого складу з етіотропною та патогенетичною діями. Окрім того, сучасні методи лікування ЗП потребують акценту на локальній цільовій доставці антимікробних агентів з використанням систем з контрольованим вивільненням активуючих речовин. Таким вимогам відповідають стоматологічні лікарські плівки – пародонтальні плівки (ПП) на полімерній основі [8], що є лікарською формою, яка належить до трансдермальних терапевтичних систем і застосовується шляхом аплікації на слизову оболонку порожнини рота та пародонту або інстиляції у пародонтальні кишені. При аплікації ПП під впливом слини відбувається поступове розчинення полімерної основи, пролонговане вивільнення та дифузія активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) до тканини слизової оболонки порожнини рота та пародонту. ПП мають переваги перед іншими традиційними стоматологічними лікарськими формами: підвищують біодоступність та ефективність

АФІ, захищають їх від змивання слиною та водночас дозволяють використовувати різні за терапевтичними та фізико-хімічними властивостями речовини [4, 15].

В останні роки дослідження зі створення та вивчення різних комерційних продуктів для використання у пародонтології, що належать до контрольованих систем доставки ЛЗ проводяться у багатьох країнах, особливо в США, Ізраїлі, Індії. Вивчаються можливості використання різних типів плівконосців, способи інкорпорації АФІ, використання наночастинок тощо [22]. Теоретично плівкова форма є ідеальною для пародонтології, адже біодеградуєча плівка, що розсмоктується за визначений час, дозволяє використовувати одноразову аплікацію на кілька днів для ліквідації запального процесу [14].

Мета роботи – визначити спектр та силу антимікробної активності досліджуваних ПП, порівняти їх з існуючими референтними стоматологічними плівками та відібрати найбільш перспективні із представлених зразків для наступних *in vitro* та *in vivo* досліджень.

Матеріали та методи. Стоматологічні ПП були розроблені на основі плівконосця полімерного типу хітозану та агар-агару шляхом виливання розчину. Виготовлення включало стадії приготування плівкоутворюючого розчину, дезаерації, виливання та сушки [4, 15]. Технологічні операції проводили при температурі 40 – 50 °С для запобігання утворення термозворотного гелю. Молочну кислоту додавали з метою створення кислого середовища та розчинення хітозану без зшивання його сусідніх молекул, а гліцерин використовували як пластифікатор. АФІ вводили до складу плівкоутворюючого розчину в останню чергу у вигляді водних розчинів, після чого проводили дезаерацію для видалення бульбашок повітря. Зразки плівок виготовляли шляхом виливання отриманого розчину на підложку з подальшою конвективною сушкою при температурі 50 °С.

Вибір хітозану як носія плівконосця пов'язаний з його здатністю до плівкоутворення, ефективного транспорту лікарських речовин, посилення регенеративних процесів [11]. Проте, технологічні та фізико-механічні властивості плівок хітозану зумовлюють необхідність комбінувати його у складі основ для ПП з іншими полімерами. У попередніх дослідженнях з підбору полімерного носія для ПП було експериментально доведено, що введення до складу плівок на основі хітозану агар-агару суттєво покращує органолептичні, фізико-механічні та осмотичні властивості плівок, а його хімічна індиферентність унеможливає виникнення фізико-хімічних несумісностей АФІ та основи [18].

У якості АФІ, що увійшли до складу експериментальних ПП, були обрані антисептичний препарат хлоргексидину біглюконат (субстанція у вигляді 20 % розчину, виробництва ООО «РОСБИО», РФ), антибактеріальний, протипротозойний засіб метронідазол (Wuhan Wuao Pharmaceutical Co., Китай) та нестероїдний протизапальний засіб глюкозамін (Calbiochem, Німеччина) у різних концентраціях. Вибір подібної комбінації пов'язаний із вже відомими позитивними результатами стосовно ефективності комбінації хлоргексидин–метронідазол у складі стоматологічного гелю «Метрогіл Дента» (Unique

Pharmaceutical Laboratories), що активний проти широкого кола грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, а також дріжджів, вірусів та найпростіших, що спричиняють періодонтит: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *P. denticola*, *Fusobacterium fusiformis*, *Wolinella recta*, *Treponema sp.*, *Eikenella corrodens*, *Borrelia vincenti*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Selenomonas sp.* [5]. Вибір глюкозаміну пов'язаний із його відомими з літературних джерел протизапальними, репаративними та знеболюючими властивостями, що було підтверджено при його зовнішньому застосуванні у ряді досліджень [16, 20].

У якості порівняння був використаний зареєстрований в Україні виріб медичного призначення – плівки полімерні стоматологічні двошарові самоклеючі (ЗАТ «Норд-Ост», РФ) з хлоргексидином («Диплен-Дента Х») та метронідазолом («Диплен-Дента М»).

Вибір концентрацій АФІ (хлоргексидину та метронідазолу) засновувався на концентраціях у подібних референтних стоматологічних плівках, а саме 0.01 – 0.03 мг/см². У процесі експерименту були збільшені дози АФІ у 2 та 4 рази. Дані концентрації хлоргексидину та метронідазолу не перевищували подібні у стоматологічному гелі «Метрогіл Дента» (Unique Pharmaceutical Laboratories), враховуючи багатократність його прийому та відсутність дозованості даної лікарської форми. Задля збільшення антимікробного спектру дії ПП хлоргексидин та метронідазол були поєднані у різних концентраціях, що дозволить прослідкувати комбіновану дію АФІ та зміни антибактеріальних властивостей досліджуваних ПП. Кодування 17 позицій експериментальних ПП було здійснено шляхом нумерації (№ 1 – 17) та буквеними символами за принципом Chl – хлоргексидин, Met – метронідазол, Glu – глюкозамін, 1 – перша концентрація (0.02 мг/см²), 2 – друга концентрація (0.04 мг/см²), 3 – третя концентрація (0.08 мг/см²).

ПП № 1 – 6 є монокомпонентними, № 7 – 15 двокомпонентними, ПП № 16 – плацебо (плівконосій без АФІ). ПП № 17 містить найвищі у роботі концентрації хлоргексидину та метронідазолу, до неї також був доданий глюкозамін у експериментальній дозі 0,5 мг/см².

Склад використаних у роботі ПП, референтних стоматологічних плівок та дози активних діючих речовин наведені у таблиці 1.

Згідно літературних даних [3], а також переліку рекомендованих мікроорганізмів для визначення антибактеріальної активності [12] було використано наступні мікроорганізми:

- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923
- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853
- *Proteus mirabilis* ATCC 3177
- *Candida albicans* ATCC 10231
- *Enterococcus faecalis* ATCC 6783

Антимікробна активність була визначена диско-дифузійним методом, шляхом дифузії діючих речовин із плівок в агар [9]. Для визначення чутливості використано інокулюм, що містить приблизно $1,5 \cdot 10^7$ КУО/см³ за стандартом Мак-Фарланда, який у кількості 100 мкл вноситься на поверхню чашки Петрі з щільним поживним се-

редовищем для визначення чутливості до антибіотиків типу АГВ, та за допомогою стерильного шпателя методом Дригальського втирався у середовище [1]. Після чого на поверхню агару викладали попередньо підготовлені ПП у вигляді дисків (6 мм діаметром). Тривалість інкубації чашок з бактеріями – 24 год при температурі 37 °С. Діаметр зон затримки росту вимірювали з точністю до 1 мм [21]. Оцінку антибактеріальної активності матеріалів визначали за розміром (у мм) зон затримки росту мікроорганізмів навколо кожного зразка. Чутливість до досліджуваних ЛЗ оцінювали за величиною зон пригнічення росту мікроорганізмів згідно параметрів:

1. Зона затримки росту діаметром до 10 мм або її відсутність вказує на те, що мікроорганізми не чутливі до внесеного препарату;
2. Зона затримки росту діаметром 10 – 15 мм вказує на малу чутливість культури;
3. Зона затримки росту діаметром 15 – 20 мм вважається показником чутливості мікроорганізмів;
4. Зона затримки росту діаметром більше 20 мм свідчить про високу чутливість мікробів.

Для статистичної достовірності експеримент проводили у трьох повторах [2].

Результати та обговорення. Усі експериментальні ПП показали антимікробні властивості проти досліджуваних штамів мікроорганізмів, включаючи ПП плацебо (№16 – Chitosan+Agar), що пов'язано із антибактеріальними властивостями самої матриці ПП, власне хітозану [11] та мо-

лочної кислоти [19], що входить до складу усіх експериментальних ПП.

За результатами мікробіологічного дослідження не виявлено прямої дозозалежної антимікробної активності для монокомпонентних ПП з хлоргексидином та метронідазолом для більшості досліджуваних штамів мікроорганізмів, що, можливо, пов'язане із взаємодією АФІ із носієм та зміною вираженості антибактеріальної активності.

Проте, виявлена комбінована дія АФІ між собою та носія, що проявляється збільшенням антимікробних властивостей багатокомпонентних ПП (№7-15, 17) у порівнянні з монокомпонентними (№1-6) (Рис. 1).

Експериментальні монокомпонентні ПП з метронідазолом (№ 4 – 6) показали антимікробні властивості, незважаючи на їх нецільове використання (метронідазол не є ефективним відносно використаних у роботі штамів), що підтверджує комбіновану дію між основою ПП та активною речовиною із збільшенням антибактеріальної активності. ПП “Диплен-Дента” з метронідазолом (№18) не виявила ефективності відносно жодного досліджуваного штаму. Монокомпонентні ПП з метронідазолом показали більш виражені антибактеріальні властивості у порівнянні з ПП плацебо (№16 Chitosan+Agar) (рис. 1).

Глюкозамін, що входить до складу ПП №17 (Glu+Chl+Met) не зменшує антибактеріальних властивостей даної плівки, а навпаки, зони затримки росту п'яти штамів (*S.aureus*, *E.coli*, *Ps.aeruginosa*, *Pr.mirabilis*,

Таблиця 1.

Склад експериментальних ПП, використаних у роботі та стоматологічних лікарських плівок “Диплен-Дента” (ЗАТ “Норд-Ост”)

Назва ПП	Плівконосій	Хлоргексидин, мг/см ²	Метронідазол, мг/см ²	Глюкозамін, мг/см ²
1. Chl 1	хітозан, агар-агар, молочна кислота, гліцерин	0.02	–	–
2. Chl 2	– “ –	0.04	–	–
3. Chl 3	– “ –	0.08	–	–
4. Met 1	– “ –	–	0.02	–
5. Met 2	– “ –	–	0.04	–
6. Met 3	– “ –	–	0.08	–
7. Chl 1+Met 1	– “ –	0.02	0.02	–
8. Chl 1+Met 2	– “ –	0.02	0.04	–
9. Chl 2+Met 1	– “ –	0.04	0.02	–
10. Chl 2+Met 2	– “ –	0.04	0.04	–
11. Chl 1+Met 3	– “ –	0.02	0.08	–
12. Chl 3+Met 1	– “ –	0.08	0.02	–
13. Chl 2+Met 3	– “ –	0.04	0.08	–
14. Chl 3+Met 2	– “ –	0.08	0.04	–
15. Chl 3+Met 3	– “ –	0.08	0.08	–
16. Chitosan+Agar	– “ –	–	–	–
17. Glu+Chl 3+Met 3	– “ –	0.08	0.08	0.5
18. “Диплен-Дента М”	– “ –	–	≥ 0.03	–
19. “Диплен-Дента Х”	ПВБ, ПВС, ПЕГ, ТВІН	≥ 0.01 – 0.03	–	–

Умовні позначення: ПВБ – полівінілбутираль, ПВС – полівініловий спирт, ПЕГ – поліетиленгліколь

Ent.faecalis при випробовуванні ПП з глюкозаміном збільшились на 10,59%, 16,7%, 6,12%, 18,98% та 16,36% відповідно, порівняно з ПП аналогічного складу, що не містила глюкозаміну. Це робить плівку складу №17 (Glu+Chl+Met) найбільш перспективною для наступних in vitro та in vivo досліджень.

Було відібрано 5 зразків ПП, у яких до окремих штамів мікроорганізмів антимікробний ефект був найвищим. Діаметри зон затримки росту використаних у роботі ПП збільшувались у наступному напрямку для:

S.aureus: ПП 19 ("Дуплен-Дента X") – 25,67±0,88 мм > ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 24,33±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 22±2 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) – 21,33±0,33 мм > ПП 12 (Chl3+Met1) – 20±1 мм.

E.coli: ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 18,67±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 16±1 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) –

15,67±0,33 мм > ПП 12 (Chl3+Met1) = ПП 3 (Chl3) – 15,33±0,33 мм.

Ps.aeruginosa: ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 17,33±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 16,33±1,76 мм > ПП 19 ("Дуплен-Дента X") – 15,67±0,67 мм > ПП 3 (Chl3) – 12,67±0,33 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) – 12,33±0,33 мм.

Pr.mirabilis: ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 14,67±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 12,33±1,67 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) – 11,33±0,33 мм > ПП 10 (Chl2+Met2) – 10,33±0,33 мм > ПП 11 (Chl2+Met3) – 10,00±0,58 мм.

C.albicans: ПП 19 ("Дуплен-Дента X") – 23,67±1,33 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) – 20,67±0,33 мм > ПП 12 (Chl3+Met1) – 20,33±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 19,33±1,20 мм > ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 18,00±1,00 мм.

Ent.faecalis: ПП 17 (Glu+Chl3+Met3) – 21,33±0,33 мм > ПП 15 (Chl3+Met3) – 18,33±3,84 мм > ПП 14 (Chl3+Met2) –

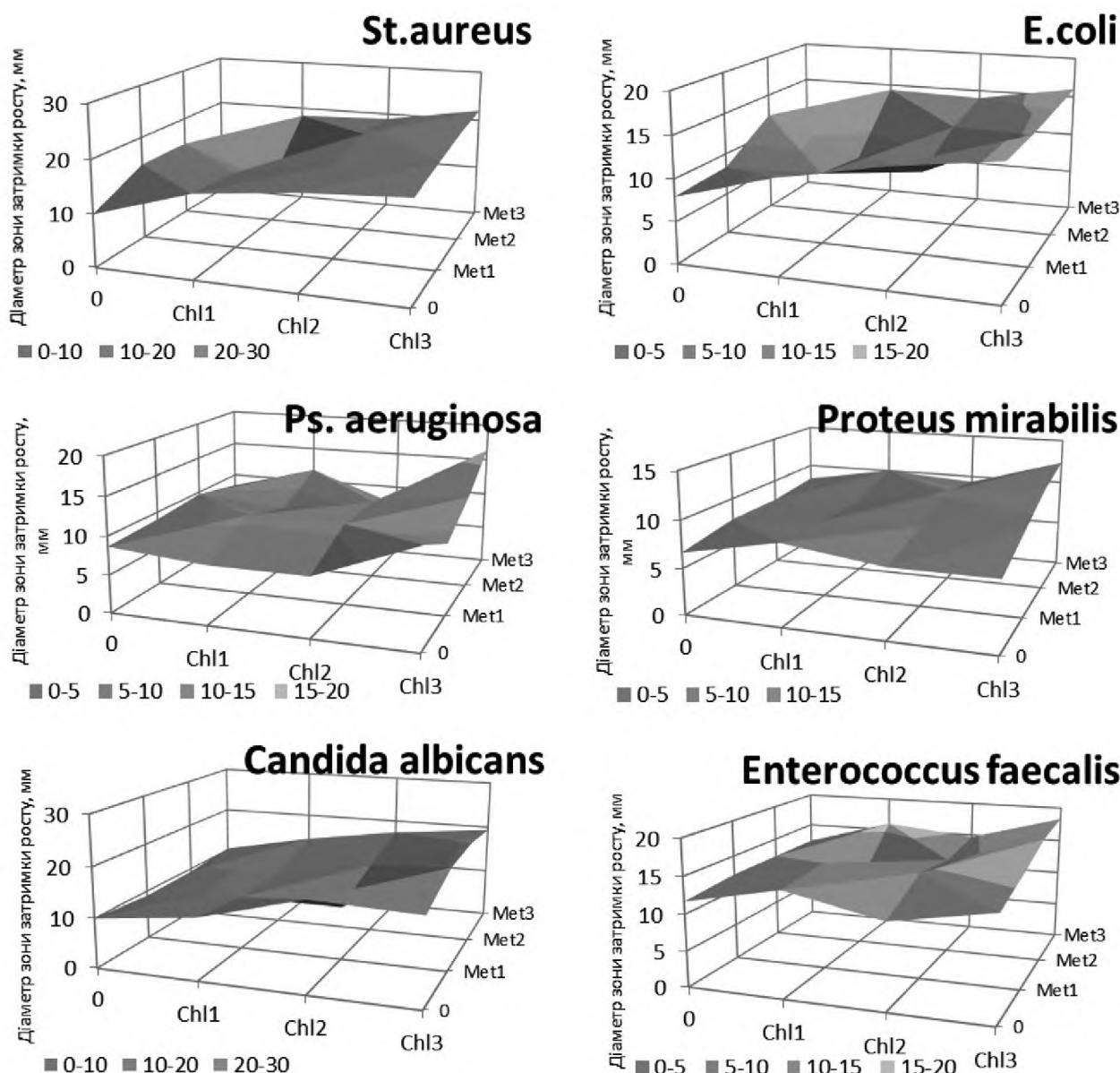


Рис. 1. Залежність діаметру зони затримки росту мікроорганізмів від комбінації метронідазолу та хлоргексидину у різних концентраціях

Таблиця 2.

Діаметри зон затримки росту мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*) навколо дисків із експериментальних ПП комбінованого складу та стоматологічних лікарських плівок “Диплен-Дента” (ЗАТ “Норд-Ост”)

ПП	Діаметри зон затримки росту (мм)					
	<i>Staphylococcus aureus</i> n*=3	<i>Escherichia coli</i> n*=3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n*=3	<i>Proteus mirabilis</i> n*=3	<i>Candida albicans</i> n*=3	<i>Enterococcus faecalis</i> n*=3
1. Chl 1	15,67 ± 0,33	11,33 ± 0,67	7,67 ± 0,33	8,67 ± 0,33	12,33 ± 0,67	14,33 ± 0,67
2. Chl 2	17,67 ± 0,33	13,67 ± 0,33	7,67 ± 0,33	7,33 ± 0,67	17,67 ± 0,33	11,67 ± 0,33
3. Chl 3	18,67 ± 0,33	15,33 ± 0,33	12,67 ± 0,33	7,33 ± 0,67	17,00 ± 1,15	14,00 ± 1,00
4. Met 1	14,67 ± 0,33	8,33 ± 0,67	9,00 ± 1,00	7,67 ± 0,33	9,00 ± 0,58	12,33 ± 0,67
5. Met 2	14,67 ± 0,33	12,33 ± 0,67	9,67 ± 1,33	7,67 ± 0,33	9,33 ± 0,67	12,33 ± 0,67
6. Met 3	9,67 ± 0,33	8,67 ± 0,33	8,33 ± 0,67	8,33 ± 0,33	10,33 ± 0,33	12,33 ± 0,67
7 Chl 1+Met 1	14,67 ± 0,33	8,67 ± 0,33	10,67 ± 0,33	8,33 ± 0,33	10,67 ± 0,33	15,00 ± 1,53
8 Chl 1+Met 2	8,00 ± 1,00	7,67 ± 0,33	8,67 ± 0,33	8,33 ± 0,33	10,67 ± 0,33	9,00 ± 1,00
9. Chl 2+Met 1	18,00 ± 1,00	10,00 ± 1,00	10,67 ± 0,33	8,67 ± 0,33	10,67 ± 0,33	14,67 ± 0,88
10 Chl 2+Met 2	19,67 ± 1,20	12,67 ± 0,33	10,67 ± 0,33	10,33 ± 0,33	14,33 ± 1,33	13,67 ± 1,86
11 Chl 1+Met 3	18,33 ± 1,15	14,33 ± 0,67	11,67 ± 0,67	10,00 ± 0,58	14,33 ± 1,86	16,00 ± 1,15
12 Chl 3+Met 1	20,00 ± 1,00	15,33 ± 0,33	9,33 ± 0,33	9,33 ± 0,67	20,33 ± 0,33	15,67 ± 0,33
13. Chl 2+Met 3	19,00 ± 1,00	14,00 ± 0,58	7,33 ± 0,67	9,33 ± 0,67	17,33 ± 0,67	14,67 ± 0,33
14. Chl 3+Met 2	21,00 ± 0,33	15,67 ± 0,33	12,33 ± 0,33	11,33 ± 0,33	20,67 ± 1,86	17,67 ± 1,33
15. Chl 3+Met 3	22,00 ± 2,00	16,00 ± 0,58	16,33 ± 1,76	12,33 ± 1,67	19,33 ± 1,20	18,33 ± 3,84
16. Chitosan+Agar	10,00 ± 1,00	8,0 ± 0,58	8,67 ± 0,88	6,67 ± 0,33	10,00 ± 1,00	11,67 ± 0,33
17. Glu+Chl 3+Met 3	24,33 ± 0,33	18,67 ± 0,33	17,33 ± 0,33	14,67 ± 0,33	18,00 ± 1,00	21,33 ± 0,33
18. “Диплен-Дента М”	-	-	-	-	-	-
19. “Диплен-Дента Х”	25,67 ± 0,88	14,67 ± 0,67	15,67 ± 0,67	7,00 ± 1,00	23,67 ± 1,33	17,33 ± 0,33

Умовні позначення: Штам нечутливий до ЛП Низька чутливість штаму до ЛП Штам чутливий до ЛП Висока чутливість штаму до ЛП ЛП, чутливість штаму до яких найбільша

«n*» – кількість поставлених дослідів

«-» – відсутність зон затримки росту

17,67±1,33 мм > ПП 19 (“Диплен-Дента Х”) – 17,33±0,33 мм > ПП 11 (Chl2+Met3) – 16,00±1,15 мм.

Відповідно до результатів проведеного дослідження було відібрано чотири експериментальні ПП (17 (Glu+Chl3+Met3), 15 (Chl3+Met3), 14 (Chl3+Met2) та 12 (Chl3+Met1)), що показали найкращі антимікробні властивості згідно з діаметром зони затримки росту та до яких чутливість 4 штамів мікроорганізмів була найвищою. Дані експериментальні ПП є найбільш перспективними для наступних *in vitro* та *in vivo* етапів досліджень. Варто зазначити, що стоматологічна плівка №19 “Диплен-Дента Х” показала високі антибактеріальні властивості проти використаних у роботі штамів незважаючи на низьку концентрацію хлоргексидину та ймовірну відсутність антибактеріальних властивостей плівконосця, що вірогідно спричинене більшою швидкістю вивільнення АФІ у порівнянні з використаними у роботі експериментальними ПП.

Більш детальні результати визначення антимікробної дії досліджуваних ПП до тест-мікроорганізмів наведено у таблиці 2, утворені зони затримки росту представлено на рис. 2.

Варто відмітити, що досліджувані ПП, на межі затримки росту, спричинили активне виділення псевдомонадами пігменту піоціоніну (рис. 2, 3), що, в порівнянні, у незначній кількості спостерігалось навколо стоматологічної лікарської плівки №19 “Диплен-Дента Х” та №18 “Диплен-Дента М” (рис. 2). Ранні дослідження пояснюють дане

явище наявністю в складі досліджуваних ПП гліцерину, що збільшує продукцію пігменту [6].

Висновки

1. Проведено порівняне дослідження щодо антимікробної активності опрацьованих експериментальних зразків ПП комбінованого складу (17 позицій) та двох референтних ПП “Диплен-Дента” (“Диплен-Дента Х” та “Диплен-Дента М”).

2. Встановлено, що усі опрацьовані ПП проявляли антимікробні властивості відносно досліджуваних штамів мікроорганізмів, включаючи ПП плацебо (матриця). Дане явище пов'язано із антимікробною активністю самої матриці ПП, власне хітозану та молочної кислоти, що входить до складу усіх експериментальних зразків ПП.

3. Проведене мікробіологічне дослідження різних комбінацій та концентрацій активних речовин у експериментальних ПП дозволило виділити найбільш перспективні зразки ПП для подальших *in vitro* та *in vivo* досліджень – 17 (Glu+Chl3+Met3), 15 (Chl3+Met3), 14 (Chl3+Met2) та 12 (Chl3+Met1).

Конфлікт інтересів: відсутній конфлікт інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

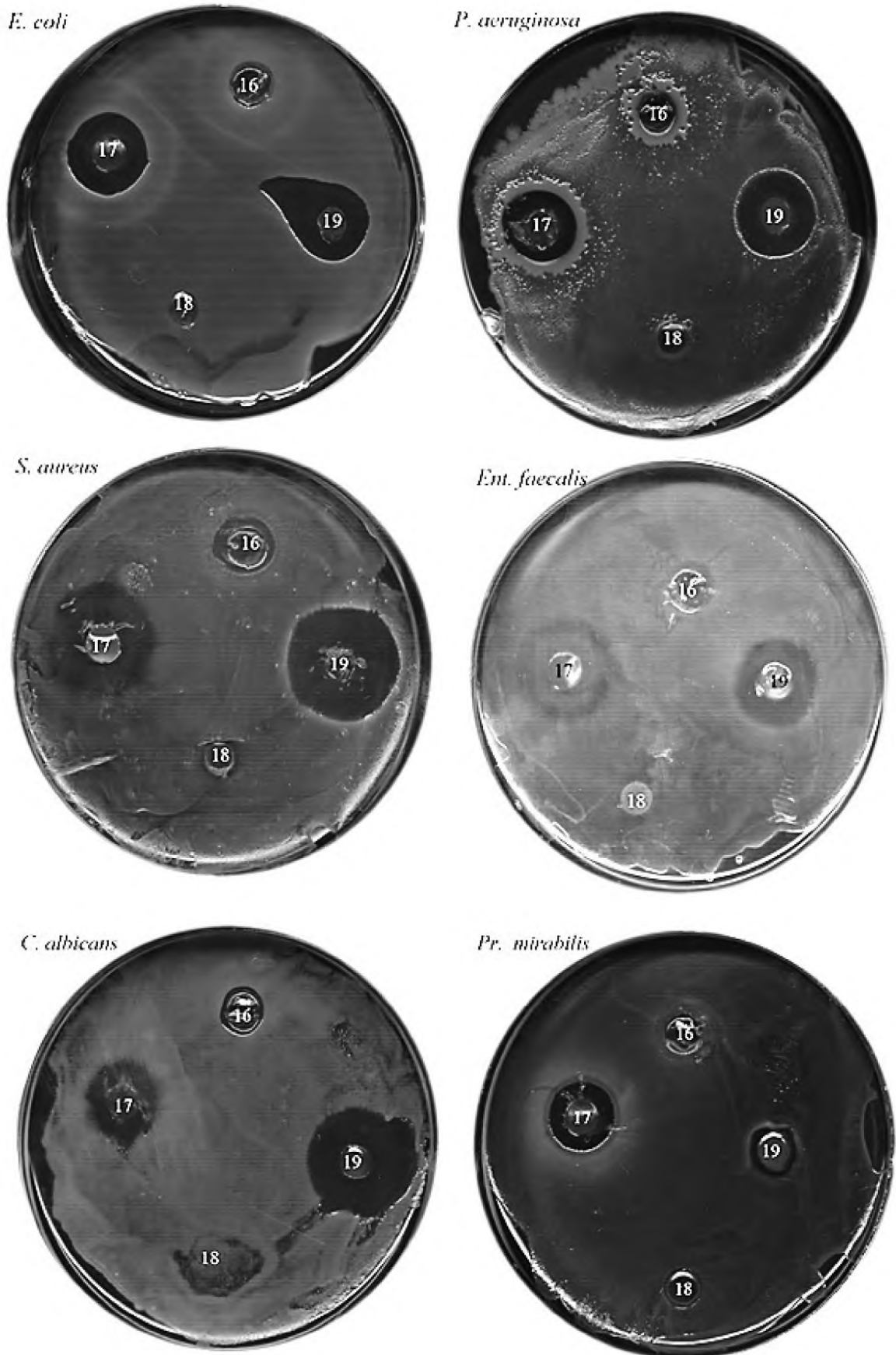


Рис. 2. Діаметри зон затримки росту використаних у роботі мікроорганізмів на прикладах експериментальних плівок 16 – 17 та стоматологічних лікарських плівок “Диплен-Дента” 18 – 19

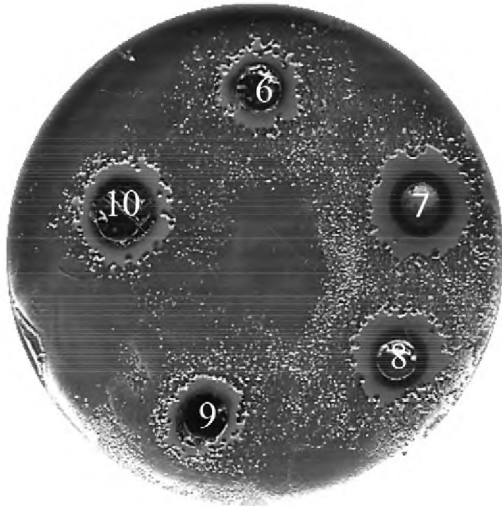


Рис. 3. Пігментування *Pseudomonas aeruginosa* при контакті з експериментальними ПП

ЛІТЕРАТУРА

1. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Методичні рекомендації / Волянський Ю.Л. та ін. – Київ, 2004. – 38 с.
2. Гоцуля Т.С. Дослідження антимікробної та протигрибової активності серед галогенідів 1-алкіл-4-(5-нітрофуран-2-іл)-метиленаміно-4н-1,2,4-тріазолу та їх диметильних аналогів / Т.С. Гоцуля, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, О.М. Ачкасова // Запорозький медичний журнал. – 2011. – №5. – С. 140-142.
3. Грудянов А.І. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.І. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е. В. Фоменко. – М.: МИА, 2006. – 112 с.
4. Давтян Л.Л. Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології Автореф. дис. д-ра фармац. наук: 15.00.01 / Л.Л. Давтян; Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. – К., 2006. – 42 с.
5. Зверьков А.В. Хлорексидин / А.В. Зверьков, А.П. Зузова. / Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2013. – Том 15, № 4. – С. 279-185.
6. Кичеева Н.А. Оптимизация условий культивирования *Pseudomonas aeruginosa* / Н.А. Кичеева, Е.С. Пальчевская, И.Ю. Хохлова // Современная микробиология и биотехнология глазами молодых исследователей: материалы Всероссийской научной конференции. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2014. – С. 43-45.
7. Малий Д.Ю., Антоненко М.Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект / Д.Ю. Малий, М.Ю. Антоненко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2013. – №4. – С. 41-43.
8. Мурланова К.С., Ніженковська І.В., Давтян Л.Л., Брюзгіна Т.С., Осінська Л.Ф. Вивчення терапевтичної дії пародонтальних плівок на основі хітозану в умовах експериментальної моделі активації ліпопероксидації в пародонті щурів / К.С. Мурланова, І.В. Ніженковська, Л.Л. Давтян, Т.С. Брюзгіна, Л.Ф. Осінська // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – №3. – С. 128-134.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам / Семина Н.А. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2004. – Том 6. – № 4. – С.306-359.
10. Островская Л.Ю. Факторы, влияющие на развитие *Candida*-ассоциированного пародонтита / Л.Ю. Островская, Г.Д. Бейбулатов, А.В. Лепилин // Российский стоматологический журнал. – 2014. – №4. – С 36-38.
11. Петрович Ю.А. Перспективы применения в стоматологии полифункциональных биополимеров хитозана и альгина-

та / Ю. А. Петрович и др. // Российский стоматологический журнал. – 2008. – №2 – С. 67-72.

12. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: 05.04.2007, № 167 – Офіц. вид. – Київ: МОЗ України, 2007. – 70 с.

13. Субанова А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы) / А.А. Субанова // Вестник КРСУ. – 2015. – Том 15. – № 7. – С. 152-155.

14. Сулим Ю.В., Бучковська А.Ю., Петришин О.А. Застосування гелів і плівок для лікування запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота і пародонта / Ю.В. Сулим, А.Ю. Бучковська, О.А.Петришин // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – № 4. – С. 72-79.

15. Технологія та біофармацевтичні аспекти лікарських плівок антимікробної дії / [Л. Л. Давтян та ін.]; під. ред. проф. Р. С. Коритнюк. – К.: Основа, 2005. – 90 с.

16. Черетинська Ю.А. Клиническая эффективность применения глюкозамина и кверцетина в сочетании с вектор-терапией / Ю.А. Черетинська, Є.М. Рябоконт // Матеріали V стоматологічного міжнародного конгресу. – Современная стоматология, 2013. – №3. – Р.154-155.

17. Шешикова О. В. Роль пародонтопатогенної інфекції в розвитку періодонтитів тимчасових зубів / О. В. Шешикова // Український стоматологічний альманах. – 2006. – № 3. – С. 66-38.

18. Davtyan L.L. The study of properties of the matrix for periodontal films based on Metronidasole, Chlorhexidine and Glucosamine / L.L. Davtyan, A.S. Voronkina // International Journal of PharmTech Research. – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 9-12.

19. Wang C. Antibacterial mechanism of lactic acid on physiological and morphological properties of *Salmonella Enteritidis*, *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* / C. Wang, T. Chang, H. Yang, M. Cui // J. Food Control – 2015. – Vol. 47. – P. 231-236.

20. Kei Kaida. Effects of glucosamine on tooth pulpal nociceptive responses in the rat / Kei Kaida, Hiromi Yamashita, Kazuo Toda, Yoshihiko Hayashi // Journal of Dental Sciences. – 2013 – №8. – P. 68-73.

21. Nastenکو V.B. PECULIARITIES OF ANTIMICROBIAL ACTION OF SYNTHETIC AROMATIC ALCOHOLS / V.B. Nastenko, O.M. Voloshchuk, J.V. Korotkiy, A.A. Smertenko, A.L. Chuyko, V.P. Shyrobokov // X INTERNATIONAL SUMMER SCHOOL-CONFERENCE "Molecular microbiology and biotechnology" – Odesa, 2015. – 146 p.

22. Sapra P. Recent advances in periodontal formulations / P. Sapra, B.D. Patel, D.V. Patel, C.H. Borkhataria // International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis. – 2014. – Vol. 1. – P. 65-74.

MICROBIOLOGICAL EVALUATIONS OF PERIODONTAL FILMS CONTAINING A COMBINATION OF PHARMACEUTICAL ACTIVE COMPOUNDS

K.S. Murlanova, V.P. Shyrobokov, I.V. Nizhenkovska, A.S. Voronkina, V.B. Nastenko, L.L. Davtian, N.O. Osypchuk

Periodontal disease is the most common maxillofacial pathology. As a result of microbiology experiments there were selected optimal concentrations and combinations of active pharmaceutical ingredients; the spectrum of antimicrobial activity of experimental periodontal films was studied and compared with existing referent dental films. The most promising periodontal films for further research were selected (17 (Glu+Chl3+Met3), 15 (Chl3+Met3), 14 (Chl3+Met2) та 12 (Chl3+Met1)).

Keywords: periodontal films, periodontal diseases, antimicrobial activity.