

**Summary**

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF SCLERODERMA

Yemchenko Ya. A.

Key words: scleroderma, pathogenesis, immunity, dysfunction of the endothelium.

Scleroderma ranks one of the leading positions by its incidence rate among systemic dermatoses. Though there is the lack of official statistics data, it can be claimed that the number of patients with scleroderma is increasing and the disease has become more aggressive for the last time. This disease is characterized by systemic progressive affection of connective tissue with predominance of fibro-sclerotic and vascular changes that is manifested by generalized vasospastic disorders and affection of microvascular structures in the form of obliterating endarteriolitis, intima proliferation of smooth muscle cells, thickening of the vascular walls and narrowing of the vessels, microthrombosis, as well as perivascular and tissue infiltration with mononuclear leukocytes. At the same time we observe the development of intravascular changes including platelet aggregation and adhesion, activation of plasma factors VII and VIII, release of vasoactive amines, hypercoagulation, microthrombosis, which enhance local ischemia. Activated by the "coagulation cascade," the mediators intensify the destruction of the endothelium by maintaining the cycle of damage and subsequent repair of the vascular walls with reduplication of the basal membranes, the intimate proliferation of the smooth muscle cells, and collagen, which promotes the development of hemorheological and immune disorders. As a result, the characteristic sclerodermic microangiopathy associated with the connective tissue metabolic disorders develops. Therefore, the basis of the pathogenesis of scleroderma consists in the complex interaction between endothelial cell dysfunction and the damage of the microvascular channel, inflammation, autoimmune reactions, and activation of fibroblasts that leads to increase in collagen synthesis and metabolic abnormalities in the extracellular matrix.

УДК 616.31:615.032

**Комариця О. Й., Угляр І. М.**

**СИСТЕМИ ЛОКАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ЛІКІВ У СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Наявність ортопедичних конструкцій в порожнині рота часто сприяє розвитку дисбактеріозу з виникненням патологічних процесів у слизовій оболонці порожнини рота. Перспективним напрямом фармакотерапії є створення та використання у практичній стоматології медикаментів локальної та пролонгованої дії. Усі способи пролонгування поділяються на технологічні, хімічні та фізіологічні. Більшість методів одержання пролонгованих медикаментів відноситься до хімічних. Принцип їх синтезу полягає у перетворенні хімічної структури ліків та допоміжних речовин. Дана система набуває усе більшої популярності за рахунок тривалої медикаментозної дії та більшої концентрації препарату у передбачуваному місці, використання низьких доз препарату загального впливу з відповідним зниженням побічних ефектів у порівнянні із системним введенням. Фармацевтична активність забезпечується значною капілярною сіткою у ділянці слизової оболонки порожнини рота, омиваючи таким чином печінку та шлунково-кишковий тракт, що у свою чергу веде до високої biodisponibility, що дає можливість використовувати фармацевтичні інгредієнти, непридатні до системного введення. Існують два типи монолітних систем, які використовуються у ротовій порожнині: нерезорбуючі, коли полімер зберігає свою цілісність при вивільненні інгредієнту та резорбуючі, які розпадаються при вивільненні препарату. Першими літературними даними вивчення монолітних волокон у якості системи депо та локальної доставки лікарського засобу при захворюваннях пародонту були напрацювання Dr. Max Goodson (1979). Наступна розробка була представлена гелевими полімерами. Перспективно себе зарекомендувала система синтетичних полімерних чіпів, позитивні результати показує транспортна система із біорозкладного колагену. Останні дослідження пропонують множинні багатопшарові плівки із поетапним виділенням фармацевтичних інгредієнтів, відповідно до етапності лікувального процесу.*

Ключові слова: знімне протезування, гідрогель адгезивно – активного полімеру, хлоргексидин біглюконат, медикаментозний засіб пролонгованої локальної дії.

*Дослідження здійснене за темою кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології ФПО ЛНМУ ім. Данила Галицького "Клінічно-експериментальне обґрунтування застосування хірургічних та ортопедичних стоматологічних технологій при діагностиці, лікуванні та профілактиці стоматологічних захворювань пацієнтів, обумовлених дефектами та деформаціями зубо-щелепної системи", № державної реєстрації 0115U000047 ІН.30.00.0005.15.*

Ротова порожнина є однією з найбільш заселених мікроорганізмами ділянок, на яку припадає 15-16 % від загального числа мікробів людського організму. Особливість цієї екосистеми полягає у тому, що вона перебуває у постійному контакті із зовнішнім середовищем і заселеній у

цій ніші мікрофлорою, яка піддається постійному подвійному впливу: численних факторів зовнішнього середовища, з одного боку, та регуляторних, захисних механізмів макросистеми - з іншого. При порушенні симбіозу мікрофлори розвивається дисбіоз з переважанням патогенної або

умовно- патогенної мікрофлори, до прояву якого належить розвиток стоматологічних захворювань [1;2;3].

Наявність ортопедичних конструкцій в порожнині рота часто сприяє розвитку та підтриманню дисбактеріозу з виникненням патологічних процесів у слизовій оболонці язика, щік, губ у вигляді ерозій, гіперплазії та гіперкератозу [4]. Деякі автори відзначають, що запальні реакції можуть виникати у результаті подразнення слизової оболонки бактеріальним шаром, який утворюється на шорсткій внутрішній поверхні бази протеза [1]. При цьому у порожнині рота спостерігається мікробний дисбаланс: патогенна флора витісняє непатогенні види. Такі зміни мікробної рівноваги активізують процеси перекисного окислення ліпідів, ведуть до зміни неспецифічної резистентності та розвитку запалення у тканинах протезного ложа та подальшої їх атрофії [5].

Крім того, у процесі запальних захворювань тканин протезного ложа бактеріальні компоненти, а іноді й цілі бактерії, проникають у сполучну тканину та взаємодіють з фагоцитуючими клітинами і фібробластами. Сприятливі умови для проникнення мікроорганізмів у слизову оболонку порожнини рота (СОПР) спостерігаються внаслідок підвищення температури у ділянці протезного ложа та порушення теплообмінних процесів, а також через механічно пошкоджену слизову оболонку внаслідок шорсткості та негомогенності пластмаси. Мікроорганізми активізуються, виділяючи продукти життєдіяльності (токсини), що викликає запалення та хворобливі реакції [6;7].

Ступінь і динаміка колонізації протезів представниками постійної та, особливо, патогенної мікрофлори корелюють залежно від матеріалу, з якого виготовлений протез. При цьому максимальна адгезія мікроорганізмів спостерігалася до протезів з пластмаси [8;9].

Ряд дослідників вивчали взаємозв'язок між гігієною порожнини рота та складом мікрофлори. Автори з'ясували, що стафілококи витісняють інші мікроорганізми і переважають в етіології стоматологічних захворювань. Прояви стафілокової інфекції супроводжуються розладом кровообігу та ураженням рецепторних закінчень [10;11].

Значна частина досліджень присвячена впливу на процеси адаптації до зубних протезів, основна причина яких полягає у розвитку запалення у ділянці протезного ложа, викликаного подразненням сухої слизової оболонки [4;12;13;14].

Думка авторів з приводу механічного та контактного хімічного впливу протезів на протезне ложе залежно від матеріалу, з якого вони виготовлені, не однозначна. Одні дотримуються точки зору, що цей вплив відсутній, інші ж вважають розвиток запальних змін слизової оболонки протезного ложа наслідком патології інших органів

або механічною травмою елементами протезів [10]. Ряд робіт містять переконливі докази, що будь-які протези викликають патологічні зміни слизової оболонки протезного ложа [2;15;16]. Наявність інородного тіла у ротовій порожнині, яким є знімний протез, з притаманними йому негативними властивостями, порушує сталий баланс ротової порожнини з наслідками, які потребують засобів профілактики та лікування. Незважаючи на значні досягнення, результати терапії цих патологічних процесів не завжди задовільні і потребують подальшого вивчення.

Мета представленої роботи – на основі огляду літературних джерел узагальнити відомості про сучасні тенденції щодо систем локальної доставки ліків у стоматологічній практиці.

Найбільш доступними і високоефективними при лікуванні локальних захворювань СОПР залишаються засоби місцевої антисептикотерапії, застосування яких у стоматології має свої особливості, пов'язані зі складним рельєфом порожнини рота та постійною зволоженістю слизової оболонки. Актуальною проблемою залишається забезпечення достатньої концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів, необхідних для проведення терапевтичного курсу, у вогнищі запального процесу упродовж тривалого часу [11;15;17;18;19].

Способи введення лікарських середників у вигляді полоскань, іригацій, мазей, паст, гелів, емульсій, суспензій, аерозолів та інших традиційних лікарських форм не завжди у повній мірі відповідають потребам сучасної стоматології [20;21]. Перспективним напрямком у профілактиці ускладнень з боку тканин порожнини рота є використання резорбуючих та нерезорбуючих лікарських матеріалів при стоматологічних, ЛОР-захворюваннях та інших запальних процесах на слизовій оболонці людського організму [15;22;23].

Аналіз різних за властивостями лікарських засобів для стоматологічної практики дає змогу стверджувати, що натеper фармацевтична технологія розвивається у двох основних напрямках, а саме: удосконалення традиційних медикаментозних середників та розробка лікарських форм нової генерації. Відомо, що одним із методів удосконалення лікарських форм є пролонгування їх дії за умови локального застосування [24;25;26].

У результаті проведених мікробіологічних досліджень отримані дані про те, що на відміну від інших клейових складових, клейова композиція, модифікована іонами срібла, має виражену антибактеріальну дію відносно патогенної і умовно- патогенної мікрофлори завдяки присутності в її складі іонів срібла у співвідношенні 0,001-0,002 % за масою. На підставі клініко – експериментальних, фізико - хімічних і фізико - механічних досліджень доведено, що клейова композиція, модифікована іонами срібла, має вищі показники термостійкості та адгезивної міцності [24;25].

Ефективність лікування та естетичний результат, у тому числі ортопедичними методами, зростає у тих випадках, коли вдається досягнути та підтримувати здоров'я ясен. Однак, постановка естетичних коронок часто приводить до виникнення ятрогенного травмування пародонту. Травмування м'яких тканин під час або після фіксації протезів може негативно впливати на кінцевий результат реставрацій, а також на віддалені наслідки для пародонту. Кровоточивість ясен під час препарування зубів, ретракції ясен та отримання відбитків може серйозно відбитися на якості кінцевого результату ортопедичної роботи. Нездорові тканини, які легко кровоточать, також мають велику ймовірність бути травмованими при протезуванні [7;26].

Деякі лікарські середники володіють властивістю зв'язуватися із поверхнями м'яких і (або) твердих тканин, створюючи таким чином "депо ліків". Зв'язаний препарат поступово виділяється у біологічно активній формі, що подовжує його період напіввиведення. Така властивість відома як субстактивність (незалежність) та була вперше описана у стоматології стосовно хлоргексидину (Bonesvoll P., 1978) [27]. Механізм дії препарату полягає у тому, що позитивно заряджені молекули хлоргексидину зв'язуються із негативно зарядженими складовими пелікул бактерій та протеїнами слини. Хлоргексидин адсорбується на поверхні клітинної мембрани чутливих до нього мікроорганізмів із сильною адсорбцією до певних фосфатвмісних компонентів. Це порушує цілісність мембрани бактерій та підвищує її проникність. Таким чином, препарат пригнічує утворення пелікул. Крім цього, хлоргексидин перешкоджає прикріпленню бактерій до поверхні зуба та пригнічує розмноження грамположитивних та грамнегативних бактерій, а також грибків. Препарат поступово вивільняється із зв'язку з протеїнами слини і діє антисептично упродовж 8-12 годин [20;28;29]. Існують дані, що такою властивістю, у певній мірі, володіє тетрациклін після тривалої під'ясенної іригації [2]. Проте, для підтримки високої концентрації упродовж тривалого терміну необхідно стабільне виділення фармацевтичного препарату із потужнішого депо.

Саме тому, перспективним напрямом фармакотерапії є створення та використання у практичній стоматології медикаментів пролонгованої дії. Усі способи пролонгування поділяються на технологічні, хімічні та фізіологічні. Технологічний метод включає в себе створення різних покриттів для ліків: восково-жирові суміші, шеллак з рослинними оліями, білкові речовини, високомолекулярні воски. Даним методом отримано нові лікарські форми – гранули, мікропеллети, розроблений метод мікрокапсулювання [22;30].

Більшість методів одержання пролонгованих медикаментів відноситься до хімічних. Принцип їх синтезу полягає у перетворенні хімічної структури ліків та допоміжних речовин. Фізіологічні методи ґрунтуються на певних фізіологічних фу-

нкціях організму [31].

Локальна доставка фармацевтичних інгредієнтів набуває усе більшої популярності за рахунок тривалої медикаментозної дії та більшої концентрації препарату у передбачуваному місці, використовує низькі дози препарату загального впливу з відповідним зниженням побічних ефектів у порівнянні із системним введенням. Фармацевтична активність забезпечується значною капілярною сіткою у ділянці СОГПР, оминаючи таким чином печінку та шлунково-кишковий тракт, що у свою чергу веде до високої біодоступності. Місцева доставка лікарських засобів дає можливість використовувати фармацевтичні інгредієнти, непридатні до системного введення [15;18;19;26].

Перші літературні дані вивчення монолітних волокон у якості системи депо та локальної доставки лікарського засобу при захворюваннях пародонту були напрацьовані Dr. Max Goodson (1979) [32]. У якості матриці автор використав етилен вінілацетатні волокна, у які включив тетрациклін гідрохлорид та помістив їх у пародонтальні кишені. Недолік системи полягав у тому, що нитка видалялася з кишені набагато раніше, ніж проявлялась дія препарату. Але впровадження нового підходу до терапії дало поштовх до нових розпрацювань.

Наступна розробка була представлена гелевими полімерами, які поміщалися у тонкий шприц із голкою з тупим кінцем. Недоліком було те, що величина тиску при виштовхуванні гелю та діаметр голки створювали незручності у користуванні. (Ainato та співавт., 1992). Удосконалення даної системи здійснив Steenberghe та співавт. (1993), яка складалася з картриджа із гелем. Необхідна кількість гелю вводиться через канюлю з голкою 26/28 з тупим кінцем у парадонтальну кишеню.

Перспективно себе зарекомендувала система синтетичних полімерних чіпів ( Medlicott та співавт., 1992). На даний час, позитивні результати показує транспортна система із біорозкладного колагену, який насичується активним фармацевтичним інгредієнтом, який виділяється впродовж 7 – 10 днів. (Garrett та співавт., 2006).

Вивільнення лікарських середників за допомогою місцевих пристроїв доставки здійснюється також за допомогою резервуарних та монолітних систем.

Резервуарні системи, які володіють неконтрольованим, тривалим вивільненням лікарських середників, представлені волокнами, гелями та системою діалізних трубок. Найбільшого поширення набули низка препаратів: розчин міноцикліну гідрохлориду у формі 2% мазі (Dentomycin, Periodine), бензоат метронідазолу у формі 25% гелю (Dumex, Elyzol), який твердне під дією ясенної рідини, вводять за допомогою канюлі з тупим кінцем двічі з інтервалом 1 тиждень. Система діалізних трубок представляє собою пристрій 5 мм довжиною та 0.2 мм шириною з лікар-

ським розчином у середині, яка поміщається у зубоясенну кишеню на термін 1 тиждень [28].

Передчасне видалення із зубоясенної кишені та швидке вивільнення фармакологічних середників із запропонованих систем дало перевагу щодо використання монолітних систем доставки лікарських засобів із контрольованим вивільненням медикаментів. У монолітних пристроях фармакологічний засіб розподілений у суцільній полімерній матриці. Це може бути, наприклад, акрилові смужки, етилен вінілацетат (EVA) волокна, смужки на основі етиленцелюлози, поліетиленгліколю, гідроксипропілметилцелюлози та зшитих колагенових плівок [31].

Вивільнення середників із монолітних систем залежить від дифузії лікарського засобу через матрицю. Існують два типи монолітних систем, які використовуються у ротовій порожнині: нерезорбуючі, коли полімер зберігає свою цілісність при вивільненні інгредієнту та резорбуючі, які розпадаються при вивільненні препарату. Полімерні плівки отримують у промисловому виробництві методом екструзії (виштовхування) до тонкої плівки та шляхом пресування між нагрітими валками. Також існує метод лиття із розчинником, при якому полімер розчиняють у відповідному розчиннику до утворення в'язкого розчину, який потім розподіляють на плоскій неклеючій поверхні для випаровування розчинника. Отриману плівку відшаровують від поверхні. Можлива, також, безпосередня полімеризація у підготованій індивідуальній формі у технічній лабораторії [22;30].

На сьогодення розробка плівконосіїв на полімерній основі та лікарських гідрогелевих композицій у вигляді плівок є актуальним питанням не тільки в Україні, але й за кордоном, де аплікаційні лікарські засоби отримали назву трансдермальних терапевтичних систем. Про це свідчать чисельні публікації з розробки та застосування полімерного покриття для ран різної етіології, опіків тощо [26;33;34].

Так лікарська плівка "Диплен-Дента" з хлоргексидином використовується у лікуванні запальних захворювань пародонту різного ступеня важкості. Встановлена ефективність її лікарської дії при катаральному гінгівіті та генералізованому парадонтиті легкого та середнього ступеню важкості. Запропоновано поєднання лікарських препаратів кавінтон, лікопід, уведених у склад стоматологічної плівки «Диплен - Дента», яка сприяє регуляції порушень мікроциркуляторного русла тканин пародонта та корекції місцевого імунітету. Для лікування травматичних уражень слизової оболонки порожнини рота, шляхом включення регенерату солкосерилу створена пролонгована лікарська форма «Диплен-дента С», яка сприяє значному скороченню термінів загоєння слизової оболонки. Солкосерилдентальна адгезивна паста (Solko Basel AG)- стандартний депротейнізований екстракт з крові телят, що містить амінокислоти, оксикислоти, дезокси-

рибозиди, володіє ранозагоюючою і знеболюючою дією [35;36].

Лікувальний композит Actisite, (ALZA Corporation, Palo Alto, California) представляє собою смужку 23 см довжиною та 0,5 мм у діаметрі, який забезпечує вміст 12,7 мг тетрацикліну гідрохлориду (J. M. Goodson, D. W. Holborow, R. L. Dunn, P. E. Hogan, S.L., 1983, 1985, 1991; Tonetti et al., 1990; Heijl et al., 1991). Actisite став першим препаратом із контрольованим вивільненням протимікробного середника та рекомендований у практику з 1994 року. Волокно у вигляді тонкої мотузки вводять у пародонтальну кишеню спеціальним штопфером та видаляють через 7 – 10 днів. Фіксують волокно ціанокрилатним клеєм і (або) пародонтальною пов'язкою. Волокна не піддаються біохімічному розпаду та потребують видалення у кінці терапії. Концентрація тетрацикліну у ясенній рідині досягає початкового рівня 1590 мг/мл та підтримується на середній концентрації 1300 мг/мл упродовж одного тижня [37].

Atridox (doxycycline hyclate) 10% гіклат доксицикліну - антибіотик широкого спектру дії, напівсинтетичний тетрациклін, який володіє бактеріостатичними властивостями через пригнічення синтезу білка. Біорозкладна система представлена у двох шприцах. Один шприц містить 42,5 мг доксицикліну; другий – 450 мг системи доставки - текучої полімерної композиції. Вміст двох шприців змішують. Це єдиний гель - антибіотик місцевого застосування, який м'яко поміщається у пародонтальну кишеню та заповнює усі найменші проміжки між зубами та яснами. При контакті із пероральною рідиною (слиною), гель твердне до консистенції воску та проявляє свою активність упродовж 21 доби [38].

Препарат Arestin містить антибіотик міноциклін гідрохлорид 1 мг у біорозчинному полімері poly (glycolide-co-dl-lactide), або PGLA, який отриманий у процесі мікрокапсулювання. Міноциклін належить до антибіотиків тетрациклінового ряду та володіє антибактеріальною дією шляхом інгібування синтезу білка. Після нанесення мікросфери прилипають до стінок кишені. Упродовж 2-тижневого періоду у процесі гідролізу міноциклін дифундує із мікросферу. На 14-у добу, рівень діючої речовини у пародонтальній кишені становить 340 мг/мл [39].

Лікарська форма PerioChip (chlorhexidine gluconate) біорозкладна матриця на основі гідролізованого желатину, який містить 34% хлоргексидину. Маса чіпу становить 7,4 мг, форму закругленого при основі прямокутника розміром 4 x 5 x 0,35 мм та містить 2,5 мг хлоргексидину. Таку пластинку пінцетом поміщають у пародонтальну кишеню глибиною більше 5 мм закругленою стороною у напрямку дна кишені. Середня концентрація діючої речовини у ясенній бороздці для 7-добового періоду становить 125 мкг/мл. Дослідження показали придушення патогенної флори у пародонтальній кишені на термін до 11

тижнів після лікування [40].

Препарат Periostat - перший FDA затверджений системний препарат, інгібітор колагенази у ясенній рідині, як доповнення до комплексної терапії при пародонтитах. Кожна таблетка містить 23 мг доксицикліну Nuclate, еквівалентній 20 мг доксицикліну [2;28].

Останні дослідження ілюструють новий напрям у розвитку систем локальної доставки ліків. Це множинні багат шарові плівки із поетапним виділенням фармацевтичних інгредієнтів, відповідно до етапності лікувального процесу. Така плівка містить у собі метронідазол, кетопрофен, доксициклін та симвастатин для ліквідації інфекції, пригнічення запалення, попередження руйнації тканин та, відповідно, регенерації кістки. Дана мета була досягнена збільшенням кількості шарів та шляхом включення повільного вивільнення середників із полімерного шару. Аналіз антибактеріальної та протизапальної активності показали 100% біологічну активність фармацевтичних інгредієнтів, що вивільняються поетапно [18;19].

Таким чином, впровадження в практику нових лікарських препаратів і засобів, що сприяють процесам відновлення, а також профілактиці можливих ускладнень з боку слизової оболонки рота, є актуальним науково - практичним завданням.

### Література

1. Заболотний Т. Д. Генералізований пародонтит / Т. Д. Заболотний, А. В. Борисенко, А. В. Марков, І. В. Шилівський // ГалДент. – 2011. – 240 с.
2. Мюллер Х. П. Пародонтологія / Х. П. Мюллер // ГалДент. – 2004. – 256 с.
3. Kassebaum N. J. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. / N. J. Kassebaum, E. Bernabé, M. Dahiya, B. Bhandari, C. J. Murray // J. Dent Res. – 2014. – Vol. 93(11). – P. 1045-1053.
4. Цепов Л. М. 555 захворювань слизової оболонки рота, язика і губ / Л. М. Цепов, Е. Л. Цепова, А. Л. Цепов // М. МЕДпресс-інформ. - 2012. – 224 с.
5. Ступницький Р.М. Особливості окислення ліпідів та активності антиоксидантних ферментів у хворих, що користуються ортопедичними конструкціями / Р.М Ступницький // Вісник стоматології. – 2008. - № 3. – 46 – 51 с.
6. Иорданишвили А. К. Заболевания ор- ганов и тканей полости рта у лиц молодого возраста / А. К. Иорданишвили, А. С. Солдаткина // Институт стоматологии. – 2015. – № 3 (68). – С. 38.
7. Вольф Гельберт Ф. Пародонтит / Гельберт Ф. Вольф, Ульрих П. Заксер // ГалДент. – 2007. – 40 с.
8. Штурмінський В.Г. Визначення рівня гігієни часткових знімних пластикових протезів, виготовлених за різними технологіями / В.Г. Штурмінський, Н.О. Бас // Вісник стоматології. – 2009. - № 3. – С. 85-89.
9. Chhabra A. A comparative study to determine strength of autopolymerizing acrylic resin and autopolymerizing composite resin influenced by temperature during polymerization: An In Vitro study / A. Chhabra, I. V. Rudraprasad, D. B. Nandeeshwar, C. Nidhi // Indian J Dent Res. – 2017. - Vol. 28(4). – P. 442-449.
10. Shcherbakov A. S. Changes in gingival blood circulation in patients with provisional fixed acrylic dentures / A. S. Shcherbakov, I. A. Ivanova, S. B. Nekrasov // Stomatologiiia. - 2015. - № 94 (1). – P. 40 – 44.
11. Iqbal Z. Role of antifungal medicaments added to tissue conditioners: A systematic review. / Z. Iqbal, M. S. Zafar // J Prosthodont Res. – 2016. - Vol. 60(4). – P. 231-239.
12. Dabas N. The split denture: managing xerostomia in denture patients: a case report / N. Dabas, S. S. Phukela, H. Yadav // Journal of Indian Prosthodontic Society. – 2011. – Vol. 11, N 1. – P. 67–70.
13. Al-Dwairi Z. Xerostomia in complete denture wearers : prevalence, clinical findings and impact on oral functions / Z. Al-Dwairi, E. Lynch // Gerodontology. – 2012. – Vol. 7. – P. 662–665.
14. Murthy V. Prosthodontic management of radiation induced xerostomic patient using flexible dentures / V. Murthy, V. Yuvraj, P. P. Nair, S. Thomas // BMJ Case Reports. – 2012. – Vol. 20, N 2. – P. 256–258.
15. Chopde N. In vitro antifungal activity of two tissue conditioners combined with nystatin, miconazole and fluconazole against Candida albicans. / N. Chopde, A. Pharande, M. N. Khade, Y. R. Khadtare, S. S. Shah // J Contemp Dent Pract. – 2012. - № 13. P. 695–698.
16. Kinumatsu T. Periodontal therapy for severe chronic periodontitis with periodontal regeneration and different types of prosthesis / T. Kinumatsu, K. Umehara, K. Nagano, A. Saito // Bull Tokyo Dent Coll. – 2014. - Vol. 55 (4). – P. 217-24
17. Toda C. Antimicrobial activity of a tissue conditioner combined with a biocide polymer / C. Toda, Mendoza Marin DO, L. S. Rodriguez // J Contemp Dent Pract. - 2015. - № 16. – P. 101–106.
18. Sundararaj S. C. Design of a multiple drug delivery system directed at periodontitis / S. C. Sundararaj, M. V. Thomas, R. Peyyala // Biomaterials. - 2013. - Vol. 34(34). P. 8835-42
19. Dorocka-Bobkowska B. Recent advances in tissue conditioners for prosthetic treatment: A review. / B. Dorocka-Bobkowska, D. Medyński, M. Pryliński // Adv Clin Exp Med. - 2017. - Vol. 26 (4). – P. 723-728.
20. Кашівська Р. С. Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм їх дії, показання та протипоказання до використання / Р. С. Кашівська, Г.М. Мельничук, А. С. Мельничук, А. М. Кирилюк // Галицький лікарський вісник - 2014. - Т. 21, № 4.
21. Мазнев Н.И. Высокоэффективные лекарственные растения. Большая энциклопедия / Н.И. Мазнев - М.: Эксмо, 2012. — 656 с.
22. Skorokhoda V. Hydrogels penetration and sorption properties on the substances release controlled processes / V Skorokhoda, N. Semenyuk, Yu. Melnyk., O. Suberlyak // Chemistry and Chemical Technology. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 117-121.
23. Пат. № 96213 U Україна МПК А61С13/07 Спосіб виготовлення лікувально-профілактичної індивідуальної стоматологічної конструкції / Заявники та патентовласник: Вовк Ю. В., Комариця О. Й., Суберляк О. В., Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, національний університет «Львівська політехніка» - № 201407923; заявл. 26.01.2015; опубл. 26.01. 2015, "Промислова власність", Бюл. № 2, 2015
24. Mirzadeh A. Fabrication of denture base materials with antimicrobial properties. / A. Mirzadeh, M. Atai, S. Ebrahimi // J Prosthet Dent. – 2018. - Vol. 119(2). – P. 292-298.
25. Saravanan M. Viscoelastic properties and antimicrobial effects of soft liners with silver zeolite in complete dental prosthesis wearers: an in vivo study. / M. Saravanan, A. Kumar // Int J Prosthodont. – 2015. - Vol. 28(3). – P. 265-9.
26. Ivgi I. Antibacterial Effect of Provisional Cements with Incorporated Polyethyleneimine Nanoparticles: An In Vivo Study. / I. Ivgi, A. Smidt, N. Zaltsman, G. Ben-Gal // Int J Prosthodont. – 2017. - Vol. 30 (5). – P. 471–473.
27. Bonesvoll P. A comparison between chlorhexidine and some quaternary ammonium compounds with regard to retention, salivary concentration and plaqueinhibiting effect in the human mouth after mouth rinses. / P. Bonesvoll, P. Gjermo // Arch Oral Biol – 1978. - № 23. – P. 289-294.
28. Fedi P. Антимикробная терапия: роль антимикробных средств при лечении хронической пародонтита взрослых. / P. Fedi, W. J. Killoy // Азбука. – 2003. – С. 142 – 157.
29. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / [Watts J., Moffat A.C., Osselton M.D., Widdop B.]. – [4th Edition]. – London: Pharmaceutical Press, 2011. – P. 1075.
30. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник; 2 вид. - Львів: Вид-во "Растр-7". – 2015. - 454 с.
31. Матеріали біомедичного призначення на основі (ко)полімерів полівінілпіролідону: Монографія / О. В. Суберляк, В. Й. Скорохода, Н. Б. Семенюк, Ю. Я. Мельник. – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2015. – 244 с. (Розділ 2 – С. 60-93)
32. Goodson J. M. Local tetracycline delivery using hollow fibre devices in periodontal therapy. / J. M. Goodson, J. Lindhe, L. Heijl, S. S. Socransky // J Clin Periodontol. – 1979. - № 6. – P. 141–9.
33. Комариця О. Й. Вивчення ефективності застосування гідрогелевого полімеру з медикаментозним середником у лікуванні уражень слизової оболонки рота. / О. Й. Комариця – Івано-Франківськ: Матеріали науково – практичної конференції «Інноваційні технології в сучасній стоматології». – 2015. – 81 – 82 с.
34. Komarytsya O. J. Clinical analysis of the efficiency of hydrogel use on the basis of adhesive active polymer with antiseptic in the composition of temporary removable laminar denture / O. J. Komarytsya, Y. V. Vovk, N. M. Baran. // The Pharma Innovation Journal. – 2017. – Vol. 6 (4). - P. 166-171

35. Абакарова Д. С. «Диплен-Дента»: двухслойная природа эффективности / Д. С. Абакарова // СтоматологИнфо. - 2007. - №10. - С. 46-47.
36. Применение солкосерил дентальной адгезивной пасты в практике хирургической стоматологии. / В.А. Маланчук, И.Ю. Гарляускайте, Е.А. Астапенко, Я.А. Кульбашная, А.В. Новаковская, И.О. Данько - С.Пб.: Поли Медиа Пресс, 2009. - С. 11-13.
37. De Graaff J. The role of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in periodontal disease. / J. De Graaff, A. J. van Winkelhoff, R. J. Goen. // *Infection*. - 1989. - № 17. - P. 269-71.
38. Walker C.B. The effects of sustained release doxycycline on the anaerobic flora and antibiotic-resistant patterns in subgingival plaque and saliva. / C. B. Walker, K. C. Godowski, L. Borden [et al.] // *J Periodontol*. - 2000. - № 71. - P. 768-74.
39. Williams R. C. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial / R. C. Williams, D. W. Paquette, S. Offenbacher, D. F. Adams, G. C. Armitage, K. Bray, J. Caton, et al. // *J Periodontol*. - 2001. - № 11. - P. 1535-44.

### Реферат

#### СИСТЕМЫ ЛОКАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Комариця О. И., Угляр И. М.

Ключевые слова: съемное протезирование, гидрогель адгезивно - активного полимера, хлоргексидин биглюконат, медикаментозное средство пролонгированного локального действия.

Наличие ортопедических конструкций в полости рта часто способствует развитию дисбактериоза с возникновением патологических процессов в слизистой оболочке полости рта. Перспективным направлением фармакотерапии является создание и использование в практической стоматологии медикаментов локального и пролонгированного действия. Все способы пролонгирования делятся на технологические, химические и физиологические. Большинство методов получения пролонгированных медикаментов относится к химическим. Принцип их синтеза заключается в преобразовании химической структуры лекарств и вспомогательных веществ. Данная система приобретает все большую популярность за счет длительного медикаментозного действия и большей концентрации препарата в предполагаемом месте, использование низких доз общего воздействия с соответствующим снижением побочных эффектов по сравнению с системным введением. Фармацевтическая активность обеспечивается значительной капиллярной сеткой в области слизистой оболочки полости рта, минуя таким образом печень и желудочно-кишечный тракт, что в свою очередь ведет к высокой биодоступности и дает возможность использовать фармацевтические ингредиенты, непригодные к системному введению. Существуют два типа монолитных систем, которые используются в ротовой полости: нерезорбирующие, когда полимер сохраняет свою целостность при высвобождении ингредиента и резорбирующие, которые распадаются при высвобождении препарата. Первые литературные данные изучения монолитных волокон в качестве системы депо и локальной доставки лекарственных средств при заболеваниях пародонта представлены Dr. Max Goodson (1979). Перспективно себя зарекомендовала система синтетических полимерных чипов, положительные результаты показывает транспортная система с биоразлагаемым коллагеном. Последние исследования предлагают множественные многослойные пленки с поэтапным выделением фармацевтических ингредиентов, согласно этапности лечебного процесса.

### Summary

#### THE LOCAL DRUG DELIVERY SYSTEMS IN DENTAL PRACTICE

Komarytsya O. Yo., Uhliar I. M.

Key words: removable prosthetics, hydrogel of active adhesive polymer, chlorhexidinum bigluconate, system of local drug delivery.

The presence of prosthetic constructions in the oral cavity often contributes to the development of dysbiosis with the emergence of pathological processes in the oral mucosa. A prospective direction of pharmacotherapy is aimed at formulating and applying drugs with local and prolonged action in dental practice. All methods of prolongation are divided into technological, chemical and physiological. The most of methods aimed at achieving drugs with prolonged action relates to chemical ones. The principle of their synthesis consists in transformation of the chemical structure of drugs and excipients. This system is gaining more popularity due to prolonged drug action and greater concentration of an active agent in predicted place, the use of low dose of the overall effect with a corresponding reduction of side effects compared with systemic administration. Pharmaceutical activity is provided through spreading capillary network in oral mucosa, thus avoiding the liver and the gastrointestinal tract that in turn leads to high bioavailability. This approach enables to use pharmaceutical ingredients, which are not suitable for systemic administration. There are two types of monolithic systems that are used in the oral cavity: non adsorbable, when the polymer preserves its integrity during the release of the ingredient, and adsorbable, which disintegrate during the release of drug. The first literature data on studying of monolithic fibres serving as the depot system and as the local drug delivery system during periodontal diseases were reported by Dr. Max Goodson (1979). Another promising approach dealt with the development of gel polymer chips. The system of synthetic polymeric chips has been proven to be an effective transport system of biodegradable collagen. The recent studies have proposed multiple multi-layer films with the gradual release of pharmaceutical ingredients according to the stages of the treatment process.